



.....

# Rapport d'activités 2016



Institut Pasteur  
de Madagascar

# Sommaire

<b>Sommaire</b> .....	<b>2</b>
<b>Mot du Directeur</b> .....	<b>7</b>
<b>Evènements marquants de l'année 2016</b> .....	<b>11</b>
<b>Conférences de l'IPM en 2016</b> .....	<b>12</b>
<b>Organigramme</b> .....	<b>13</b>
<b>1. Présentation des entités</b> .....	<b>15</b>
Direction Scientifique .....	16
Direction Administrative et Financière.....	19
Unité de Bactériologie Expérimentale.....	23
Unité d'Entomologie Médicale.....	26
Unité d'Épidémiologie .....	31
Unité des Helminthiases.....	39
Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses .....	41
Unité des Mycobactéries.....	46
Unité Peste .....	50
Unité de Réalisation d'Etudes Cliniques.....	54
Unité de Recherche sur le Paludisme.....	56
Unité de Virologie.....	60
G4 Malaria Group .....	65
Centre de Biologie Clinique .....	68
Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement .....	71
Service Médical.....	75
Service Qualité.....	77
Cellule Communication .....	79
<b>2. Activités de recherche</b> .....	<b>83</b>
Entomo-coustani .....	84
Entomo-Evalkartman.....	86
Entomo-flea-bio.....	89
Entomo-flea-pop .....	90
Entomo-flea-phylo.....	92
Entomo-infect.....	94
Entomo-MALDI .....	96
Entomo-resist .....	99

Entomo-WN.....	101
Entomo-G4-CV2.....	103
Entomo-G4-RESIN.....	105
Entomo-G4-RMT.....	107
EPI-CAPM.....	109
EPI- CQ TDR.....	111
EPI-ENISM 2014.....	113
EPI – EVA AC.....	115
EPI-GISVEC.....	117
EPI-i-CCM.....	119
EPI-MALINEA.....	122
EPI-MOPPRAM.....	124
EPI-PECADOM +.....	126
EPI-PTR 558 - MICROBIOME.....	128
EPI-QSM.....	131
EPI- SENTFI.....	134
EPI-SSDS.....	137
Helminthiases-Taenia.....	139
IMI – AFRIBIOTA - ImmunoHealth.....	141
IMI-Cysti-Antanifotsy.....	144
IMI-Cysti-Ifanadiana.....	147
IMI-CystiDiag.....	150
IMI-LeptoDiag.....	154
IMI-PaluSéro.....	157
IMI-PaluVivax.....	160
Palu- Gametocyte.....	163
Palu-HTC.....	165
Palu-Plante-VITRO.....	167
Palu-Plante-VIVO.....	169
Peste-ASM-MJG.....	171
Peste-ATB®.....	173
Peste-FAS.....	175
Peste-IPM.....	177
Peste- LAMP.....	179
Peste-LEPTO.....	181

Peste-PAMM.....	183
Peste-PRIZM .....	185
Peste-SELV .....	187
Peste- TANA.....	189
Peste- VOCs .....	191
TB-Mada-Xpert .....	193
TB-Clin-Divers .....	195
TB-Genom.....	197
TB-KIDS .....	198
TB-SLIDE.....	201
TB-Prot_Inh.....	203
UBE-BIRDY .....	205
UBE-ChART .....	209
UBE-CHILD's PLAY.....	212
UBE-Kpn.....	215
UBE-LAMP.....	217
Viro-EV-A71 .....	220
Viro-Hanta-MADOI .....	222
Viro-HepMada .....	224
Viro-Immuno-POL.....	226
Viro-NeoVac.....	228
Viro-POLIO-ASIDE .....	230
Viro-RIFT-Mada.....	232
Viro-SARI Burden .....	235
Viro-SEROMADA.....	237
Viro-Switch-bOPV .....	239
Viro-Zika.....	241
<b>3. Activités de Santé Publique .....</b>	<b>243</b>
<b>Centres et Laboratoires de Références.....</b>	<b>244</b>
Helminthiases-LCB.....	244
Peste-CCOMS.....	246
Peste-LC.....	248
TB - CNRM.....	250
Viro-CNR Arbovirus_SurvArbo.....	253
Viro-CNR grippe_SurvGIR .....	255

Viro CNR Rage.....	259
Viro-LNR Polio-SurvPFA .....	261
Viro-LNR Rougeole-SurvéRo .....	263
<b>Autres activités de Santé Publique.....</b>	<b>265</b>
Entomo-Indicateurs .....	265
Entomo-bednet .....	267
Entomo-chlorfenapyr .....	268
Palu-Diagnostic.....	270
Palu-MIS2016 .....	272
Palu-P.ovale .....	275
Palu-RDTY HTC.....	277
SM-CTAR .....	281
SM-CVI .....	283
Viro-SuDIRA .....	286
<b>4. Laboratoires de services .....</b>	<b>287</b>
CBC.....	288
CBC- LACP .....	295
LHAE.....	301
<b>5. Services supports .....</b>	<b>303</b>
SceQual-AQ.....	304
SceQual-HSE .....	306
SceQual-MET .....	307
SM-DISP .....	309
<b>6. Formation .....</b>	<b>311</b>
Thèses de sciences.....	311
Thèses d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentisterie) .....	313
Master 2, Master pro, DEA & equivalent .....	314
Internat qualifiant.....	316
Autres stages .....	316
Accueil de volontaire international .....	320
Accueil de missionnaires en collaboration ou de délégations étrangères.....	320
Formations données.....	321
Formations reçues .....	323
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux.....	327
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux.....	328

---

Cours international.....	330
<b>7. Productions scientifiques.....</b>	<b>332</b>
Publications .....	332
Communications orales.....	338
Communications affichées .....	341

# Mot du Directeur

## L'Institut Pasteur de Madagascar

Membre du Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP), présent à Madagascar depuis 1898, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est un établissement scientifique privé malagasy à but non lucratif et reconnu d'utilité publique dont le fonctionnement est régi, depuis 1961, par une convention qui lie l'Institut Pasteur à Paris et l'Etat Malgache.

Au 31 décembre 2016, l'IPM compte 570 personnes dont 97% de nationalité malgache. Parmi elles, 25 sont des chercheurs statutaires nationaux, et, plus de 30 médecins, pharmaciens ou ingénieurs, ont une activité dans le domaine de la recherche. Parmi les expatriés, six sont des experts techniques internationaux du Ministère français des affaires étrangères et du développement international, quatre du personnel mis à disposition par l'Institut Pasteur à Paris, et une est une chercheuse du CIRAD (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement) hébergée à l'IPM.

L'objectif de l'IPM est de contribuer à la prévention et au traitement des maladies et au développement économique par des activités de recherche, de formation et de santé publique.

Ses missions s'articulent autour de quatre axes : recherche, santé publique, services et formation.

**Les principales thématiques de recherche** concernent différents problèmes de santé publique à Madagascar et dans l'Océan Indien (peste, paludisme, tuberculose, arboviroses, poliomyélite, grippe, schistosomiasés...).

Ces thématiques notamment celles relatives à des agents pathogènes ayant un cycle complexe faisant intervenir l'homme, un animal et un arthropode ou un mollusque, ne peuvent être abordées que grâce à la complémentarité de ses équipes pluridisciplinaires (entomologiste, médecin, vétérinaire, immunologiste, épidémiologiste, mammalogiste...) et à la qualité de son plateau technique : laboratoire de sécurité de niveau 3, animalerie...

En 2016, plus de 60 projets de recherche ont été mis en œuvre par les équipes de l'IPM. Beaucoup portent sur les thématiques traditionnelles de l'Institut mais certains abordent de nouveaux champs comme la santé de l'enfant à travers des études sur les infections du jeune enfant, la malnutrition ou la vaccination (BIRDY, MALINEA, AFRIBIOTA, NEOVAC, PERILIC).

Les activités de recherche ont été valorisées en 2016 par 45 articles publiés par des scientifiques affiliés à l'IPM dans des revues internationales référencées à comité de lecture dont 20 en tant que premier ou dernier auteur.

Simultanément à leurs activités de recherche, les laboratoires sont engagés dans **des activités de santé publique** à travers les 9 centres de référence qu'ils hébergent :

- le Centre collaborateur OMS pour la peste ;
- le Centre national de référence pour la grippe, les laboratoires nationaux de référence pour (i) la poliomyélite, (ii) pour la rougeole et la rubéole, reconnus par l'OMS ;
- les centres nationaux de référence pour, le choléra - les salmonelles et les shigelles, les mycobactéries ;
- les laboratoires nationaux de référence pour (i) les arbovirus et virus des fièvres hémorragiques, (ii) la rage, (iii) l'analyse des eaux dans les industries agro-alimentaires et de contrôle des denrées animales ou d'origine animale.

L'IPM a la particularité d'héberger 3 structures du Ministère de la santé publique : le Centre national de référence des mycobactéries, le Laboratoire central de la peste, le Laboratoire central de la bilharziose.

Enfin l'IPM, toujours dans le domaine de la santé publique, assure gratuitement la prise en charge antirabique dans son Centre de traitement antirabique à Antananarivo et l'approvisionnement en vaccin antirabique des 30 centres antirabiques du Ministère de la santé publique répartis dans l'ensemble de la Grande Ile.

L'IPM propose également **des activités de services** au bénéfice de la population à travers : le Centre de biologie clinique qui est ouvert, depuis octobre 2016, 24h/24 et 7j/7, le laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement qui est le seul laboratoire de ce type à Madagascar accrédité par le Comité français d'accréditation pour la microbiologie des aliments et le centre de vaccinations internationales.

L'IPM mène de nombreuses **activités de formation** en participant à différents enseignements délivrés par les Universités d'Antananarivo (faculté de médecine et de pharmacie, faculté des sciences) et de Toliara et en accueillant de nombreux stagiaires dont 25 thésards en sciences.

## Faits marquants de l'année 2016

### Ressources humaines

M. André Spiegel a succédé à Mme Mathilde de Calan en septembre 2016. Celle-ci avait assuré l'intérim de la Direction de l'Institut Pasteur de Madagascar depuis janvier 2016.

Dans les unités de recherche, Mme Laurence Baril et M. Romain Girod ont succédé respectivement à M. Patrice Piola (Unité d'épidémiologie) et M. Sébastien Boyer (Unité d'entomologie médicale).

Mme Gwenaëlle Carn a rejoint l'IPM pour renforcer les capacités dans le domaine de la recherche clinique.

Sept jeunes scientifiques ont intégré le corps des Personnels scientifiques de recrutement local (PSRL) de l'IPM après l'avis favorable du Comité d'évaluation des scientifiques du réseau international. Cette intégration porte l'effectif des chercheurs statutaires malagasy à 25 et positionne l'IPM comme l'Institut qui compte le plus grand nombre de chercheurs nationaux au sein de la région Afrique-Océan Indien du RIIP.

**La reconnaissance de la qualité des jeunes chercheurs malgaches** a été mise en relief par le prix reçu par Mme Elisabeth Ravaoarisoa de l'Unité de recherche sur le paludisme pour ses travaux novateurs visant à mieux évaluer la transmission du paludisme. Elle s'est vue remettre en octobre 2016, le prix Robert Deschiens attribué chaque année par la Société de Pathologie Exotique à un jeune chercheur du RIIP, à l'occasion du symposium annuel.

### Création de l'Unité de réalisation des études cliniques (UREC)

En juin 2016, la Cellule de réalisation de projets de l'Unité d'épidémiologie s'est autonomisée en devenant l'Unité de réalisation des études cliniques qui a pour mission d'être au service des unités de recherche de l'Institut pour la réalisation des études cliniques dans le respect des bonnes pratiques.

### Partenariat scientifique sur la bilharziose avec le Japon

L'IPM a reçu du 12 au 19 juin une délégation de la Dokkyo Medical University au Japon menée par le Pr Yuichi Chigusa qui devrait déboucher sur un partenariat scientifique dans le domaine de la bilharziose.



**Epidémie de peste à Befotaka (sud-est de Madagascar)**

En décembre 2016, les équipes de l'IPM (unité peste, unité d'entomologie) se sont illustrées lors des missions d'investigation de l'épidémie de peste à Befotaka dans le sud-est du pays. Dans des conditions rendues particulièrement délicates du fait des grandes difficultés d'accès de cette région enclavée et de sa dangerosité liée à la présence des « dahalo » (voleurs de bétail), nos équipes en collaboration étroite avec celles du Ministère de la santé publique ont réalisé leur difficile mission au profit des populations de cette région.

**Préparation à l'introduction éventuelle du virus Zika à Madagascar**

Cette année a été marquée par la préparation à une éventuelle introduction du virus Zika dans la Grande Ile. Nos équipes, notamment celles de l'épidémiologie, de la virologie et d'entomologie ont eu un rôle important dans l'évaluation du risque et la mise au point d'outils de diagnostic.

**Laboratoire des micropolluants au Laboratoire d'Hygiène des aliments et de l'environnement (LHAE)**

Le LHAE a initié un projet avec le Ministère auprès de la Présidence en charge de l'Agriculture et de l'Elevage. Ce projet financé par la Banque Mondiale et l'Union Européenne (pour la partie formation) vise à mettre en place un laboratoire permettant la détection des micropolluants organiques tels que les insecticides, les fongicides, les antibiotiques... Ce laboratoire, une fois fonctionnel, participera au développement économique de Madagascar en facilitant les exportations des denrées alimentaires et sera utile à la santé des populations en permettant de détecter les aliments dangereux.

**Cours de bactériologie médicale : « Approches moléculaires pour la bactériologie médicale en Afrique »**

L'Unité de Bactériologie expérimentale a organisé du 14 au 25 novembre un cours réunissant 20 biologistes : 10 de Madagascar et 10 du continent Africain.

La deuxième édition de ce cours théorique et pratique visait à étudier les principales infections bactériennes contagieuses par pathologie d'organes (infections intestinales, respiratoires et méningées) et expérimenter le diagnostic et le typage de bactéries pathogènes prévalentes sur le continent africain et dans l'Océan Indien. Il visait aussi à étudier la résistance bactérienne avec pour objectif de confronter les attitudes thérapeutiques probabilistes et les données de la littérature et de voir ce qu'un diagnostic rapide peut apporter aux cliniciens.

**Premier colloque francophone en anthropologie de la santé des femmes et des enfants**

Dans le cadre de la diffusion de la connaissance l'Institut a organisé les 14, 15 et 16 mars 'le Premier colloque francophone en anthropologie de la santé des femmes et des enfants.

L'Institut a participé aux manifestations liées au **XVI<sup>ème</sup> Sommet de la francophonie** qui s'est tenu à Madagascar les 26 et 27 novembre, en animant un stand au Village de la Francophonie (21-27/11) où a pu être accueilli Monsieur le Président de la République de Madagascar, et en organisant quelques jours plus tôt à la fin octobre, la 1<sup>ère</sup> édition des Journées Portes Ouvertes de l'IPM au profit de 200 élèves du Collège d'Enseignement Général.

**Deux prix Nobel à l'IPM en 2016**

L'IPM a eu l'honneur de recevoir deux prix Nobel de médecine. Le Pr Françoise Barre-Sinoussi co-découvreuse du virus de l'immunodéficience humaine était présente à l'Institut dans le cadre du lancement du projet AFRIBIOTA. Le Pr Barry Marshall, prix Nobel de médecine pour ses travaux montrant le lien entre infection et ulcère gastrique a effectué une visite de l'Institut le 17 juin.

L'Institut a accueilli du 5 au 7 juillet le **Comité d'évaluation du Personnel scientifique de recrutement local** qui chaque année se réunit pour évaluer les scientifiques du CERMES au Niger, du Centre Pasteur du Cameroun, de l'Institut Pasteur de Bangui, de l'Institut Pasteur du Cambodge, de l'Institut Pasteur de Dakar et de l'Institut Pasteur de Madagascar.

### Aménagements et infrastructure

L'atelier de lancement d'AFRIBIOTA a été l'occasion d'une rénovation importante de **la Salle de conférence de l'IPM** qui lui permet maintenant d'accueillir dans de très bonnes conditions des réunions scientifiques de plus de 80 personnes.

### Pour conclure

L'Institut Pasteur de Madagascar a, une fois de plus en 2016, et comme le détaillent les pages suivantes de ce rapport, prouvé son efficacité dans la lutte contre les maladies infectieuses et son engagement au profit de la protection de la santé des populations de Madagascar en collaboration étroite avec le Ministère de la santé publique.

Cependant 2016 a été la troisième année consécutive où les comptes de l'IPM ont été déficitaires. Une vigilance accrue doit être de mise et le modèle économique de notre Institut, trop tributaire de ses recettes sur fonds propres, doit être diversifié. Des financements complémentaires doivent être recherchés pour assurer la pérennisation de nos missions. Notre Institut a besoin plus que jamais de l'engagement de l'Etat malgache, de son appui et son soutien financier peut-être au-delà même de celui prévu par certaines dispositions de la convention de 1961.

#### Dr André SPIEGEL

Professeur agrégé du Val-de-Grâce  
Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar



## Evènements marquants de l'année 2016

<b>7, 8, 9 mars 2016</b>	Lancement du projet AFRIBIOTA, en la présence du Pr Françoise BARRÉ-SINOUSI, prix Nobel de médecine 2008
<b>14, 15, 16 mars 2016</b>	Premier colloque francophone en anthropologie de la santé sur le thème « La santé des femmes et des enfants : des soins domestiques aux politiques publiques »
<b>18 mars 2016</b>	Conférence du Dr Peter Small, directeur du Global Health Institute de la Stony Brook University (New York) à l'IPM
<b>1<sup>er</sup> avril 2016</b>	Lancement du projet de renforcement de la campagne de prévention contre la peste à Tsiroanomandidy
<b>19 au 22 mai 2016</b>	Foire Internationale de Madagascar 2016
<b>9 juin 2016</b>	Table ronde sur le thème : «Doter Madagascar d'un laboratoire dédié au dosage des micropolluants organiques»
<b>9 juin 2016</b>	Conseil de perfectionnement
<b>14 juin 2016</b>	Visite du Pr Barry MARSHALL, prix Nobel de médecine 2005
<b>12 au 19 juin 2016</b>	Visite de la délégation japonaise, Université de Dokkyo, menée par le Pr Yuichi CHIGUSA
<b>28 juin 2016</b>	Atelier de restitution des résultats du projet ENISM (Enquête Nationale sur l'Iode et le Sel à Madagascar)
<b>5 au 7 juillet 2016</b>	Accueil du COMEPSRL
<b>23 août 2016</b>	Délégation du South-African Medical Research Council (MRC), menée par le Pr Glenda GRAY
<b>23 septembre 2016</b>	Célébration de la Journée Mondiale contre la rage
<b>7 octobre 2016</b>	Atelier de lancement du projet NEOVAC
<b>20 et 21 octobre 2016</b>	Salon de la recherche 3 <sup>ème</sup> édition à l'Université d'Antananarivo
<b>27 et 28 octobre 2016</b>	Portes ouvertes de l'IPM aux collégiens
<b>8 novembre 2016</b>	Visite d'une Délégation de la Direction Générale des Douanes, menée par Mr Andriatiana RAKOTO
<b>14 au 25 novembre 2016</b>	Cours international de bactériologie médicale
<b>14 novembre 2016</b>	Visite de SEM Robert T. YAMATE, l'Ambassadeur des Etats-Unis à Madagascar, et de sa délégation (Ambassade des USA et USAID)
<b>21 au 25 novembre 2016</b>	Visite d'une délégation de l'IPP, mené par le Dr Fabien TAIEB, dans le cadre du projet PERILIC
<b>21 au 27 novembre 2016</b>	Stand de l'IPM au Village de la Francophonie
<b>26 et 28 novembre 2016</b>	Visite de Mr Gilles TONELLI, secrétaire d'Etat-Ministre des Affaires Extérieures et de la Coopération de Monaco (26 novembre 2016) et Mr Serge Telle, Ministre des Affaires Extérieures et de la Coopération de Monaco (28 novembre 2016) accompagnés par la Directrice de la Coopération Internationale dans le cadre du projet BIRDY financé par la DCI de Monaco.

## Conférences de l'IPM en 2016

**Pr Marcel TANNER**, Directeur émérite, Institut tropical et de santé publique suisse, Bâle, Suisse. « Promouvoir la santé de l'enfant dans les pays à bas revenus, une approche globale ». Symposium Afribiota, 08/03/2016

**Dr Val CURTIS**, Directrice du Groupe Santé Environnementale, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni. « Comment promouvoir l'hygiène dans les comportements de la mère et de l'enfant dans les régions à faibles revenus ». Symposium Afribiota, 08/03/2016

**Pr David COHEN**, Chef de service, Département de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France. « Développement du système nerveux du nourrisson et de l'enfant : qu'est-ce qui peut affecter cognition et comportement ? ». Symposium Afribiota, 08/03/2016

**Dr Joël DORE**, Directeur de recherche et directeur d'unité adjoint de l'Unité Microbiologie de l'alimentation au service de la santé humaine, Institut National de Recherche Agronomique (INRA), France. « Microbiote, nutrition et santé ». Symposium Afribiota, 08/03/2016

**Pr Andrew MACPHERSON**, Professeur de Médecine et Directeur de la gastroentérologie au CHU de Berne. "Les étapes clés du développement du système immunitaire des nourrissons et des jeunes enfants". Symposium Afribiota, 08/03/2016

**Dr Holy RAOBELINA**, Coordonnateur National de l'Office National de Nutrition, Madagascar. « Un programme pour améliorer la nutrition de l'enfant à Madagascar ». Symposium Afribiota, 08/03/2016

**Pr. Peter SMALL**, Global Health Institute - Stony Brook University - New York, USA. "Modernizing TB Care and Control....", 18/03/2016

**Dr. Nicolas MARILLEAU**, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Unité Mixte Internationale de Modélisation Mathématique et Informatique des Systèmes Complexes (UMI 209, UMMISCO), "Modélisation de phénomènes spatialisés illustrés par l'exemple : application à l'épidémiologie", 20/04/2016

**Dr Philippe GLASER**, Unité Ecologie et Evolution de la Résistance aux Antibiotiques, Institut Pasteur à Paris, « CRISPR : un système bactérien d'immunité innée appliqué au typage et à la biologie synthétique », 31/05/2016

**Mr. Benjamin RICE**, étudiant en thèse à l'Université de Havard, "Notes on the Ecology and Evolutionary Biology of Plasmodium falciparum in Northeastern Madagascar", 12/07/2016

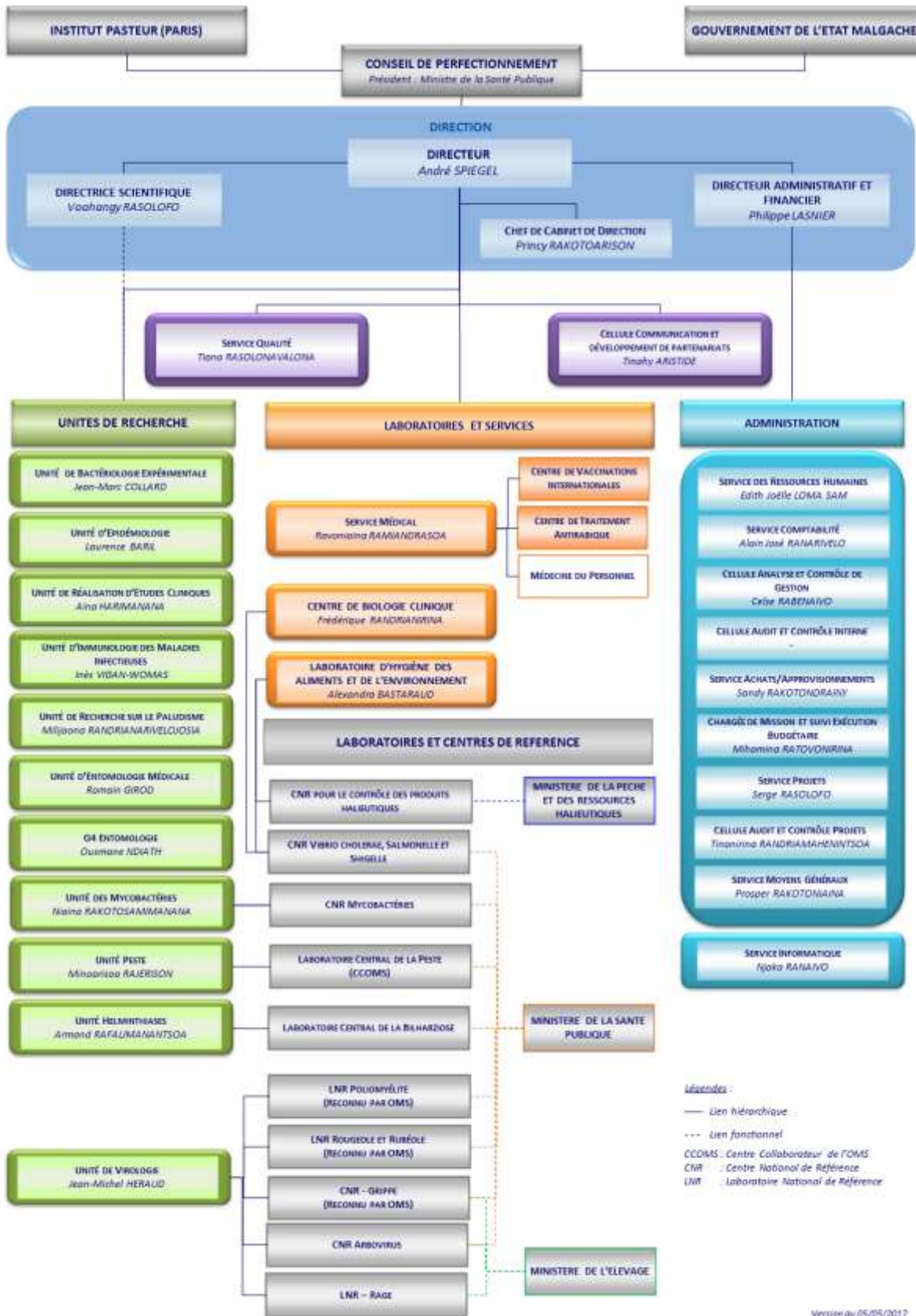
**Dr METCALF Jessica**, Princeton University, USA, Assistant Professor of Ecology and Evolutionary Biology, "Modeling infectious disease dynamics and control in Madagascar", 15/07/2016

**Dr. Nathalie JOLLY**, Responsable de la coordination clinique du Centre de Recherche Translationnelle à l'Institut Pasteur, Paris. Soutien à la recherche clinique auprès des porteurs de projets : exemple du modèle parisien, 23/11/2016

**Dr. Fabien TAIEB**, Centre de Recherche Translationnelle et Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes, Institut Pasteur, Paris. Initiative INCREASE : International Network Clinical ResEARch Sustainable Initiatives, 23/11/2016

**Pr WAGNER David M.**, Northern Arizona University, Department of Biological Sciences, Associate Director – Pathogen and Microbiome Institute, "Molecular study on plague in Madagascar: more than 15 years of collaborative research between NAU and IPM", 09/12/2016

# Organigramme





# 1. Présentation des entités

## Direction Scientifique

### La Direction scientifique : ses missions

La Direction scientifique a été créée en août 2015 suite à l'évolution des activités de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). La Direction scientifique est chargée de l'animation scientifique à l'IPM. Elle est assistée actuellement par quatre cellules dont les activités correspondent à ses missions qui sont respectivement : i) la stratégie et l'orientation scientifique, ii) l'évaluation et la formation scientifique, iii) la valorisation scientifique et iv) les relations avec les autres institutions scientifiques, notamment les universités.

En matière de stratégie scientifique, la Direction scientifique appuie le Directeur dans la coordination de projets institutionnels prioritaires comme le projet « Biobanque » de l'IPM initié dans le cadre de l'initiative Pasteur Institutes Biobanking Network (PIBNet) du Réseau International des Instituts Pasteur.

### Valorisation des activités de recherche

En 2016, quarante-cinq articles scientifiques ont été publiés dans des revues internationales dont 31 ayant un Impact Factor >3, et 20 avec des chercheurs de l'IPM en premier ou dernier auteur. Quarante-neuf communications orales et 41 communications affichées ont été présentées à des conférences nationales ou internationales.

Les figures 1 et 2 représentent une analyse bibliométrique sommaire des publications parues de 2012 à 2016.

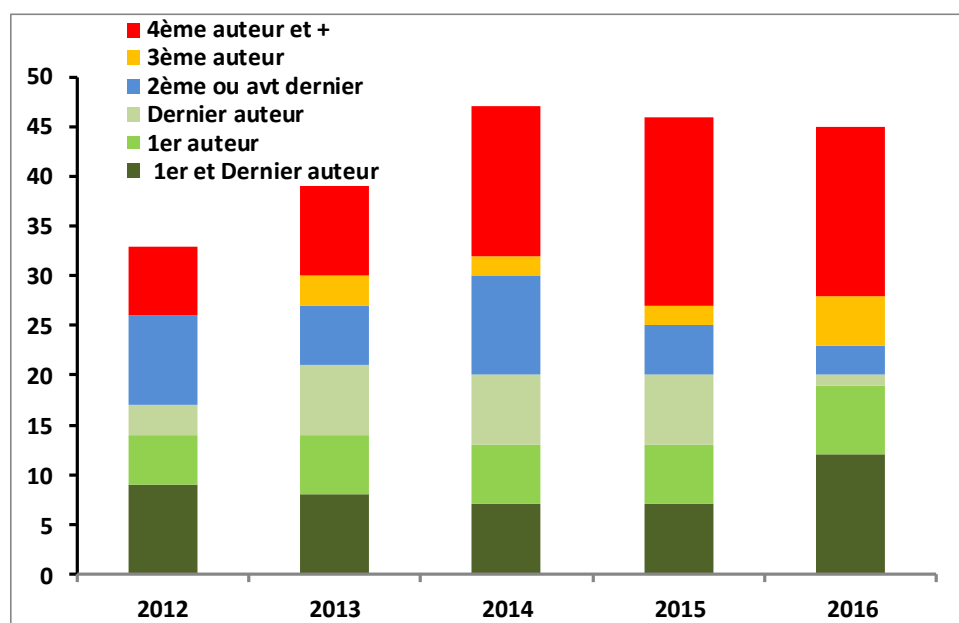


Figure 1 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année et du rang d'auteurs (2012 -2016)



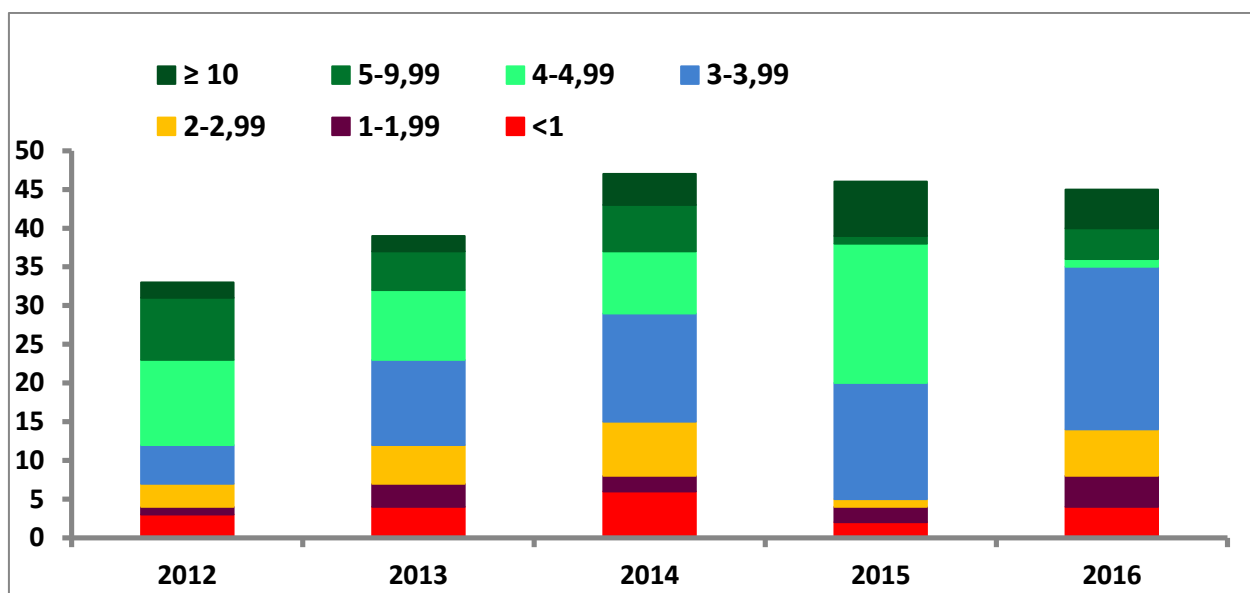


Figure 2 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'impact factor de la revue (2012 – 2016)

## La formation à l'IPM

La mission de formation de l'IPM est assurée par l'accueil de stagiaires, l'organisation de formations au niveau interne, national ou international (ateliers, cours), mais aussi à travers la participation des chercheurs à l'enseignement dans les universités malagasy. De plus, plusieurs laboratoires de l'IPM font partie d'équipes d'accueil d'écoles doctorales de différentes universités : Université d'Antananarivo (Sciences de la Vie et de l'Environnement), Université de Mahajanga (Génie du Vivant et Modélisation) et Université de Paris-Saclay (Structure et Dynamique des Systèmes Vivants).

En 2016, 166 stagiaires, dont 135 provenant d'institutions/universités malagasy et 31 d'institutions/universités étrangères, ont été accueillis à l'IPM. Au total, 29 étudiants inscrits en thèse de science (PhD) dont 23 dans des universités malagasy et 6 dans des universités à l'étranger, ont effectué une partie ou la totalité de leur travail de recherche à l'IPM. De plus, 5 salariés de l'IPM se sont inscrits dans des facultés étrangères dont 4 en thèse de sciences et 1 pour l'obtention de l'habilitation à diriger des recherches.

Par ailleurs, l'IPM s'investit dans un travail de formation qui sert à identifier les futurs cadres scientifiques. Ainsi, l'IPM a mis en place depuis plusieurs années une procédure de sélection de stagiaires en Master 2 de sciences et en thèse d'exercice (médecine humaine ou vétérinaire, pharmacie). Chaque année, deux appels à candidatures de stages sont envoyés auprès des universités et écoles supérieures de Madagascar. En 2016, 18 étudiants ont été retenus après les épreuves de sélection pour des stages de Master 2 ou thèse d'exercice.

De même, pour accroître l'attractivité pour les étudiants à haut potentiel et pour que ces derniers puissent se consacrer pleinement à leur formation, l'IPM attribue des bourses "Bourses Girard" aux étudiants malagasy les plus méritants préparant une thèse de science (PhD) à l'IPM. Ainsi, 16 étudiants ont pu en bénéficier en 2016 et 2 nouveaux boursiers Girard ont été sélectionnés.

Un des faits marquants en terme de formation pendant l'année 2016 a été la 2<sup>ème</sup> édition du Cours de bactériologie médicale « Approches moléculaires pour la bactériologie médicale en Afrique ». Ce Cours du Réseau International des Instituts Pasteur, qui s'est déroulé à l'IPM du 14 au 25 novembre 2016, a vu la participation de 9 enseignants de Lille, de Paris et de l'IPM, ainsi que de 20 apprenants venant de 8 pays africains (République Démocratique de Congo, Sénégal, Seychelles, Maurice, Comores, Centrafrique, Maroc, et Madagascar).

En termes de valorisation scientifique et de formations de nos étudiants, deux types de conférences sont organisées à l'IPM :

- les « parlures », conférences internes hebdomadaires dont l'objectif est double : i) former les chercheurs et les étudiants à la communication orale et ii) partager des résultats de recherche.
- les conférences de l'IPM qui sont ouvertes et données par des scientifiques de l'IPM ou de l'extérieur.

En 2016, 36 parlures et 6 conférences de l'IPM ont été faites.

### Les perspectives pour 2017

Suite au besoin grandissant des chercheurs de l'IPM en analyse bioinformatique (analyses génotypiques, génomiques, phylogénie...), un comité Bioinformatique a été mis en place. Ses missions sont le développement et le renforcement des capacités dans ce domaine et la réflexion sur la création d'une future unité de bioinformatique à l'IPM.

Le projet de développement de la Biobanque de l'IPM sera poursuivi avec la rédaction de la charte la régissant, la rédaction des procédures et l'aménagement de locaux pour la conservation des ressources biologiques.

Les analyses des données générées par les différentes études en santé publique et les projets de recherche requièrent des compétences qui sont encore insuffisantes, et qui devront être développées à l'IPM avec la création d'une cellule ou d'une unité de biomathématiques.

Enfin, face à l'extension de ses missions la Direction scientifique devra être renforcée par le recrutement d'un chargé de mission.



**Dr Voahangy RASOLOFO, PhD, HDR**  
Directrice scientifique  
de l'Institut Pasteur de Madagascar

## Direction Administrative et Financière

La Direction Administrative et Financière (DAF) concourt à la bonne marche de l'Institut en assurant à l'ensemble des laboratoires, des unités de recherche et de service, les prestations et le soutien nécessaire à leurs activités.

### I. Activités

#### I.1. Activités coordonnées par l'entité

Sous la responsabilité de Philippe Lasnier, la Direction Administrative et Financière regroupe les sept services et les quatre cellules suivantes :

- Service Comptable et Financier (SCF), qui couvre la comptabilité générale, la comptabilité fournisseurs, la comptabilité clients, la comptabilité analytique, la trésorerie.
- Service des Ressources Humaines (SRH), qui a la charge du recrutement, de l'administration et de la gestion des personnels de l'Institut quel que soit leur statut. Le SRH gère la formation et a la charge de la paie.
- Service Projet (SP), en charge du suivi de l'ensemble des projets scientifiques pour tout ce qui concerne la gestion administrative, financière et documentaire.
- Service des Achats (SAC), dont le rôle est de rationaliser, optimiser les achats et sécuriser les procédures.
- Service Approvisionnement (SAP), qui assure la gestion des magasins, l'ensemble des approvisionnement, le traitement des bons de commande et les opérations de réceptions. Il a également la responsabilité de l'ensemble des opérations douanières pour les produits et matériels importés. Il coordonne également l'ensemble des envois.
- Service Informatique (SI), qui assure le bon fonctionnement des infrastructures des systèmes d'information : réseau, système, logiciels, stockage des données, sécurisation et sauvegarde. Le SI a la responsabilité des systèmes de communication ainsi que des systèmes de contrôle d'accès et de vidéosurveillance. Il coordonne la maintenance de l'ensemble de ces infrastructures.
- Service des Moyens Généraux (SMG), qui est chargé de nombreuses missions de soutien à savoir : maintenance technique des matériels d'exploitation et des infrastructures, entretien réparations, suivi technique des contrats de prestation techniques, hygiène et entretien général du campus, service d'accueil et service de sécurité, hygiène et entretien des locaux, suivi du linge, gestion de la cantine du personnel, gestion des véhicules et responsable de la régulation automobile...
- Cellule de Suivi de l'Exécution Budgétaire : dont la mission essentielle est la construction budgétaire, le suivi des imputations budgétaires par poste analytique et par ligne budgétaire, le contrôle de l'exécution budgétaire et la construction des outils de pilotage correspondants.
- Cellule Audit et Contrôle Interne (CACI) et Cellule Audit et Contrôle Projet (CACP) : assurent le contrôle interne c'est-à-dire vérification, inspection, audits internes. Les activités de contrôle visent à maîtriser et à ramener à un niveau acceptable les risques susceptibles d'affecter la réalisation des objectifs.
- Cellule Analyse et Contrôle de Gestion (CACG) : la cellule Analyse et Contrôle de Gestion est chargée de la modélisation efficace de la gestion de l'information économique avec pour objectif le passage d'une logique de planification à priori et de constat à posteriori à une logique dynamique et réactive.



## I.2. Missions

Dans ses différentes composantes et activités, la direction administrative et financière a pour mission :

- De veiller à la bonne gestion administrative et financière de l'Institut en respectant :
  - o les normes juridiques, comptables et fiscales en vigueur,
  - o les règles et décisions définies par le statut ou transmises par les autorités de tutelle,
  - o les règles définies par les bailleurs.
- D'assurer la transparence des comptes de l'institut.
- D'optimiser les ressources de l'Institut.
- D'assurer à l'Institut, aux pasteuriens, à l'ensemble des laboratoires et des unités de recherche ou de service, les prestations et le soutien nécessaires dont ils ont besoin pour mener à bien leur mission.

## II. Faits marquants de l'année

- Budget-Finances :
  - o Test et validation des applications Sage Comptabilité, Sage Gestion commerciale, Sage paie et Sage RH en version i7.
  - o Déploiement total de l'application de suivi budgétaire des dépenses engagées par poste analytique et par ligne budgétaire « Soft-Budget ».
  - o Création de la Cellule de suivi de l'exécution budgétaire.
- Contrôle interne :
  - o Rédaction du guide projet, rédactions de procédures de gestion des caisses d'avance.
  - o Rationalisation des méthodes de construction budgétaire des projets.
- Renforcement de la sécurité du campus et de l'accueil :
  - o Recrutement d'agents de sécurité, mise en place système de badge et zonage campus.
  - o Déploiement système de contrôle d'accès et installation de vidéosurveillance
  - o Création d'un service accueil, mise en place gestion de file d'attente au CBC.
- Ressources humaines
  - o Augmentation de la valeur du point d'indice et de diverses primes fin 2016.
  - o Revalorisation du taux de prise en charge santé pour les personnels CDI et CDD.
- Achats
  - o Conférence « Stratégies achats » : Formation réalisée par le directeur administratif et financier à l'intention des Project managers et des acteurs achats (2 séances les 3 et 9 novembre 2016– 48 participants IPM)
- Investissements
  - o Poursuite des investissements en infrastructure et en équipements (Cf. quelques réalisations ci-dessous)

	Investissements 2016	en €	
	Matériels de laboratoire	355 433	
	Matériels informatiques	85 640	
	Immeuble de rapport	68 324	
	Bâtiment	45 147	
	Installation Générale	17 493	
	Logiciels	14 885	
	Matériels divers	14 150	
	Matériels de transport	3 175	
	<b>TOTAL</b>	<b>604 248</b>	

Isolateur (Virologie)



Mises aux normes électriques



Extracteur ADN (Virologie)



### III. Perspectives pour 2017

- Mise en place d'outils d'automatisation des états d'arrêté des comptes périodiques et autonomie dans la production des bilans.
- Restructuration du contrôle par fusion des trois cellules : CACI, CACP et CACG et renforcement en capacité d'audit.
- Renforcement de l'analyse financière et mise en place d'un pilotage de trésorerie dynamique.
- Restructuration de la fonction achats et fusion du service achats et du service approvisionnements par la création d'un département achats – approvisionnements et préparation à la certification.
- Consolidation de la gestion documentaire spécifique aux activités de la DAF.
- Lancement d'une démarche de recueil de dons au profit de l'institut.
- Mise en place d'une formation permanente en français (normes Delf et Dalf) et en anglais (norme CECRL).
- Expérimentation de recrutement d'apprenti en semi alternance avec Formation à distance (FOAD) en Licence de gestion à l'Université d'Antananarivo.

### IV. Personnel de l'entité



141 personnels, répartis par statut et catégorie et par service et cellule, contribuent à la bonne marche de la direction administrative et financière (Cf. tableaux ci-dessous).

Statut - Catégorie	Nombre
Cadre Pasteurien	1
Catégorie A	8
Catégorie B	45
Catégorie C	35
Catégorie D	48
Prestataire ou vacataire	4
Total	141

Service ou Cellule	Nombre
DAF	1
Service Projets	2
Service Ressources Humaines	10
Service Achats	3
Service Approvisionnements	12
Service Comptabilité	10
Service Informatique	9
Service Moyens Généraux	89
Contrôle	4
CESB	1
Total	141

## Unité de Bactériologie Expérimentale

L'unité de bactériologie expérimentale mène des travaux de recherche sur les résistances des bactéries aux antibiotiques et leurs mécanismes, sur le diagnostic et l'épidémiologie moléculaire des bactéries isolées chez l'homme, l'animal et l'environnement, ainsi que sur des bactéries responsables de maladies comme la coqueluche ou maladies négligées comme la mélioïdose. Elle met en œuvre des techniques de microbiologie classiques et moléculaires, et dispose d'un spectromètre de masse de type MALDI-TOF pour l'identification bactérienne. Elle adresse également la diversité et la composition du microbiote intestinal dans une cohorte de nouveau-nés et d'enfants malnutris.

### I. Activités

#### I.1. Activités de recherche coordonnées par l'entité

- BIRDY (Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low income countries): fiche **UBE-BIRDY**
- Etude de la dynamique de transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) en néonatalogie: fiche **UBE-ChART**
- Role of intestinal carriage in the global emergence of multidrug resistant and hypervirulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: a population biology approach: fiche **UBE-Kpn**
- Test de diagnostic rapide (LAMP) pour la détection de bactéries urinaires et de résistances aux antibiotiques: fiche **UBE-LAMPIK**
- Evaluation d'un test moléculaire d'amplification isotherme (LAMP) pour le diagnostic rapide des bactériémies chez l'enfant: fiche **UBE-Child's Play**

#### I.2. Activités de recherche coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Identification des moustiques vecteur de maladies par la spectrométrie de masse MALDI-TOF: fiche **Entomo-MALDI**
- Etude de faisabilité du programme de recherche clinique portant sur le syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo (Madagascar): fiche **EPI-Afribiota**
- Malnutrition et Infections des Enfants en Afrique: fiche **EPI-MALINEA**
- Transmission mère-enfant de bactéries résistantes aux antibiotiques et développement du microbiote intestinal du nouveau-né: fiche **EPI-PTR 558 - MICROBIOME**

### II. Faits marquants de l'année

Organisation et coordination du Cours International sur les Approches moléculaires pour la bactériologie médicale en Afrique du 14 au 25 novembre 2016, dans le cadre du XVI<sup>ème</sup> Sommet de la Francophonie qui s'est tenu à Antananarivo. Cette deuxième édition du cours avait pour but de renforcer les compétences scientifiques et techniques du personnel scientifique, médical et technique présent dans les laboratoires d'analyse et/ou de recherche en bactériologie médicale. De nombreux genres bactériens ont été abordés par pathologie d'organes (infections intestinales, respiratoires et méningées). L'étude de la résistance bactérienne avait pour objectif de confronter les attitudes thérapeutiques probabilistes et les données de la littérature et de voir ce qu'un diagnostic rapide peut apporter aux cliniciens. L'interprétation d'antibiogrammes, l'utilisation d'outils de diagnostics classique, moléculaire et antigénique rapide, les méthodes de génotypage, le diagnostic par spectrométrie de masse ont été également intégrés dans cette formation.

### III. Perspectives pour 2017

Démarrage des projets Afribiota [<https://www.pasteur.fr/fr/afribiota>] et PERILIC [<https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/programmes-recherche-internationaux/perilic>] (Fondation TOTAL)

### IV. Personnel de l'entité

Les cadres scientifiques

- Jean-Marc COLLARD, Chef d'unité, PhD

Le personnel permanent

- Project-Manager: 1
- Surveillante : 1

Le personnel non permanent

- Coordinatrice Laboratoire : 1
- Techniciens : 4
- Enquêtrice : 1

Les stagiaires

- Thèse de sciences : 2
- Master 1 : 1
- 1<sup>ère</sup> année cycle ingénieur : 1



### V. Productions scientifiques

#### V.1. Publications

- Huynh BT, Padget M, Garin B, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D; BIRDY study group. Bacterial neonatal sepsis and antibiotic resistance in low-income countries. Lancet. 2016 ;387(10018):533-4.

#### V.2. Communications orales

- Rivoarilala O, Garin B, Collard JM. Development and evaluation of Loop mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of four uropathogenic bacteria and CTX-M group 1 resistance gene. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. November 29 - December 02, 2016. Paris, France.



- Collard JM. Participation à l'initiative au programme GLASS de l'OMS et la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Les troisièmes journées du dispositif en partenariat « One Health – Océan Indien ». 17 et 18 octobre 2016. Tamarun – La Saline les Bains, La Réunion.
- Collard JM. Business Continuity Planning and Epidemic Intelligence. Comité technique régional SEGA 2016. 12 au 14 octobre 2016. Tamarun – La Saline les Bains, La Réunion. Collard JM. Initiative of Madagascar to participate to the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. Training for national focal points and data managers. WHO GLASS IT platform. 29-30 August 2016. National Institute for Communicable Diseases (NICD), Johannesburg, South Africa.
- Collard JM, Andrianoelina HV. Etude de la dynamique de transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) en néonatalogie. Mardi de l'HOMI. 17 Mai 2016. Hôpital CENHOSOA, Antananarivo, Madagascar.
- Collard JM. La résistance aux antibiotiques : quels impacts pour notre santé. Rencontre avec un chercheur. 16 Avril 2016. Institut Français, Antananarivo, Madagascar.
- Collard JM. Bacterial meningitis in Niger and sub-Saharan countries. Journées du Département de Microbiologie. 11-12 April 2016. Institut Pasteur, Paris, France.

### V.3. Communications affichées

- Etienne A, Vonaesch P, Randremanana R for the Afribiota investigators. Pediatric Environmental Enteropathy : assessment of candidate biomarkers. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. November 29 - December 02, 2016. Institut Pasteur, Paris, France.

## VI. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### VI.1. Formations et enseignements

- 1

### VI.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- WHO GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) IT platform
- EDCTP
- Programme PIBnetdu Réseau International des Instituts Pasteur
- COMESP Institut Pasteur (Comité d'évaluation des scientifiques).
- Groupe de travail sur l'implémentation de l'initiative GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) de l'OMS à Madagascar. Ce groupe comprend des experts du Ministère (DVSSE), du bureau local de l'OMS et de l'IPM.

## Unité d'Entomologie Médicale

L'Unité d'entomologie médicale (UEM) mène des activités de recherche, d'appui à la santé publique et de formation dans le domaine de l'entomologie médicale, appliquée à la surveillance, la prévention et la lutte contre les maladies à transmission vectorielle.

Les activités de recherche s'intéressent aux insectes vecteurs de maladies et visent à caractériser la transmission vectorielle et à en comprendre les mécanismes et déterminants. L'accent est mis sur les moustiques vecteurs du paludisme et d'arboviroses telles que la fièvre de la Vallée du Rift, la fièvre du Nil Occidental, la dengue, le chikungunya mais aussi sur les puces, vecteurs de la peste à Madagascar. Plusieurs axes de recherche sont ainsi déclinés. Ils s'attachent d'une part, à l'étude de la taxonomie, de la bio-écologie, du comportement, de la génétique des insectes en relation avec leur rôle vecteur et d'autre part, à l'évaluation de la résistance aux insecticides et à la compréhension de ses mécanismes, ainsi qu'à la recherche de nouvelles méthodes pour la surveillance entomologique et la lutte antivectorielle.

En matière d'appui à la santé publique, l'UEM est impliquée dans des activités de surveillance des anophèles vecteurs du paludisme et d'évaluation de l'efficacité des outils et méthodes de lutte et de prévention antipaludique mais participe également aux investigations menées en cas d'épidémie de paludisme, de peste ou d'arboviroses à Madagascar ou dans la région sud-ouest de l'Océan Indien.

En matière d'enseignement et de formation, l'UEM accueille et forme à l'entomologie médicale des étudiants de tous niveaux et divers horizons.

### I. Activités

#### I.1. Activités de recherche

##### Activités coordonnées par l'entité

- Etude du cycle de développement de *Xenopsylla cheopis* au laboratoire : fiche **Entomo-flea-bio**
- Risque d'introduction de la peste de Madagascar à Mayotte: estimer le flux de gènes entre populations de puces vectrices (*Xenopsylla cheopis*) : fiche **Entomo-flea-pop**
- Mise au point des marqueurs moléculaires et étude préliminaire sur la phylogéographie de *X. cheopis* à Madagascar : fiche **Entomo-phylo-flea**
- Etude de la résistance aux insecticides de *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* dans six régions de Madagascar : fiche **Entomo-resist**
- Mise en place de l'infection expérimentale en laboratoire de niveau de sécurité 2. Modèle d'étude : *Anopheles arabiensis* issus d'élevage en laboratoire et *Plasmodium falciparum* et étude de la compétence vectorielle de *Anopheles coustani* : fiche **Entomo-infect**
- Mise en place de MALDI-TOF, outil de diagnostic en Entomologie Médicale: Identification des moustiques vecteurs de maladies par MALDI-TOF MS : fiche **Entomo-MALDI**
- Moustiques vecteurs de la West Nile virus dans les écuries : fiche **Entomo-WN**
- Evaluation sur le terrain de l'efficacité de l'épandage d'insecticide versus l'utilisation des boîtes de Kartman sur les puces libres et les puces de rongeurs, dans le cadre de la lutte contre les vecteurs de la peste : fiche **Entomo-Evalkartman**
- Etude de comportement d'*Anopheles coustani*, espèce de moustique impliqué dans la transmission de *Plasmodium* : fiche **Entomo-coustani**

##### Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

L'UEM participe à des programmes de recherche coordonnés par C. Bourgouin (IP, Paris) portant sur la mise en place de méthodes de production et d'infection plasmodiale d'anophèles sur le terrain, par O.

Ndiath (G4, IPM), s'intéressant notamment à la transmission résiduelle du paludisme à Madagascar.

### I.2. Activités de santé publique

- Evaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées : fiche **Entomo-bednet**
- Evaluation de l'efficacité du chlorfenapyr dans les cases-pièges à Madagascar : fiche **Entomo-chlorfenapyr**
- Surveillance and Data for Management (SDM)/ Surveillance des vecteurs du paludisme dans 7 sites d'études à Madagascar : fiche **Entomo-Indicateurs**

## II. Faits marquants de l'année

- Départ du Chef d'Unité (S. Boyer) en août 2016, période d'intérim de 3 mois (FN Raharimalala), arrivée du nouveau Chef d'Unité (R. Girod) en décembre 2016
- Intégration de trois jeunes chercheurs en tant que PSRL (FN. Raharimalala, ML. Tantely, M. Harimalala)
- Augmentation de l'effectif : titularisation de 2 techniciens, prolongation des CDD de 3 techniciens, recrutement en CDD de 2 techniciens, d'un aide-technicien et d'un agent d'entretien.
- Signature de 3 nouveaux contrats de prestation de service (BAYER, QMM, Abt Associates)
- Poursuite et redimensionnement des activités d'appui à la surveillance entomologique et à la lutte antivectorielle, subventionnées par USAID-PMI, en soutien au MSP
- Investigations entomologiques de terrain à l'occasion d'une épidémie de peste et expertise autour du risque d'introduction du virus Zika, à la demande du Ministère de la Santé Publique (MSP)
- Mise en place d'outils et méthodes innovantes: identification d'espèces par spectrométrie de masse MALDI-TOF, infections plasmodiales expérimentales des anophèles.
- Production scientifique en augmentation (12 publications)

## III. Perspectives pour 2017

### III.1. La recherche

L'UEM mènera à bien en 2017 les projets de recherche initiés au cours des années précédentes. En particulier, les travaux débutés dans le cadre de l'ACIP menée en collaboration avec l'IP Guyane et l'IP Bangui seront poursuivis. Un séjour de 2 mois de FN Raharimalala au sein d'IP Guyane est prévu au cours du premier semestre 2017. Parallèlement, l'UEM poursuivra ses travaux menés dans le cadre des programmes pilotés par C. Bourgoïn (IP, Paris) et réactivera des collaborations nécessaires avec O. Ndiath (G4, IPM). Après une phase préliminaire indispensable de mise au point d'outils et techniques, il s'agit dorénavant de concevoir, autour de la capacité nouvelle d'infecter des anophèles sur le terrain, un projet de recherche innovant et fédérateur avec l'ensemble des partenaires impliqués.

Le projet portant sur la génétique des populations de puces à Madagascar porté par M. Harimalala et financé par l'AREF sera mis en œuvre dès le premier trimestre 2017. Un séjour de 5 mois de M. Harimalala à l'Université de Cap Town est prévu au cours du second semestre 2017.

Une implication de l'UEM est également prévue, en 2017, dans le cadre de collaborations avec le CIRAD, dans des travaux de recherche portant sur l'utilisation d'appâts sucrés pour la surveillance entomologique de la circulation des arbovirus dans la région sud-ouest de l'Océan Indien.

### III.2. L'appui à la santé publique et la formation

En 2017, l'UEM poursuivra les travaux prévus dans le cadre du programme financé par USAID-PMI. Le contenu de ce programme, qui mobilise une grande partie des personnels de l'UEM, doit être révisé, de nouveaux axes d'étude proposés et de nouvelles orientations prises en vue de sa prolongation dans le cadre de la stratégie à long terme de USAID-PMI à Madagascar. Il s'agit là d'un enjeu majeur pour l'UEM.

Les trois doctorants en accueil au sein de l'UEM soutiendront leurs travaux de thèse en août 2017. A cette

occasion, coïncidant avec l'anniversaire des 30 ans de l'UEM, seront organisées les secondes journées d'entomologie médicale de l'IPM. L'année 2017 doit bien entendu être l'année de la mise en place de nouvelles thèses au sein de l'UEM.

#### IV. Personnel de l'entité

Les cadres scientifiques

- Sébastien Boyer, Chef d'Unité, HDR, PhD (jusqu'au 31/08/2016)
- Romain Girod, Chef d'Unité, PhD (à compter du 01/12/2016)
- Fara Nantenaina Raharimalala, Adjointe au chef d'Unité, Chef d'Unité *par intérim* (du 01/09/2016 au 30/11/2016), PhD
- Michael Luciano Tantely, PhD
- Mireille Harimalala, PhD

Le personnel permanent

- Project-Manager: 1
- Secrétaire : 1
- Surveillant : 1
- Techniciens : 4
- Aide-Techniciens : 2

Le personnel non permanent

- Techniciens : 3
- Aide-Technicien : 1
- Agent d'entretien : 1

Les stagiaires

- Thèse de sciences : 3
- Master 2 : 4



## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- [Tantely ML](#), Goodman SM, [Rakotondranaivo T](#), [Boyer S](#). Review of West-Nile virus circulation and outbreak risk in Madagascar: entomological and ornithological perspectives. *Parasite*. 2016; 23:49.
- [Miarinjara A](#), [Rogier C](#), [Harimalala M](#), [Ramihangihajason TR](#), [Boyer S](#). *Xenopsylla brasiliensis* fleas in plague focus areas, Madagascar. *Emerg Inf Dis*. 2016; 22(12): 2207-08.
- [Randriamaherijaona S](#), [Velonirina HJ](#), [Boyer S](#). Susceptibility status of *Anopheles arabiensis* (Diptera: Culicidae) commonly used as biological materials for evaluations of malaria vector control tools in Madagascar. *Malar J*. 2016; 15:338.
- [Randriamaherijaona S](#), [Nepomichene T](#), [Assoukpa J](#), Madec Y, [Boyer S](#). First evaluation of bendiocarb in experimental huts using different substrates in Madagascar. *Malar J*. 2016; 15(1):293.
- [Tantely ML](#), Le Goff G, [Boyer S](#), Fontenille D. An update checklist of mosquito species (Diptera: Culicidae) from Madagascar. *Parasite*. 2016; 23:20.
- Bawin T, Seye F, Boukraa S, Zimmer JY, [Raharimalala FN](#), Ndiaye M, Compere P, Delvigne F, Francis F. Histopathological effects of *Aspergillus clavatus* (Ascomycota: Trichocomaceae) on larvae of the southern house mosquito, *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Fungal Biol*. 2016; 120(4):489-99.
- [Raharimalala FN](#), Boukraa S, Bawin T, [Boyer S](#), Francis F. Molecular detection of six (endo-) symbiotic bacteria in Belgian mosquitoes: first step towards the selection of appropriate paratransgenesis candidates. *Parasitol Res*. 2016;115(4):1391-9.
- Bawin T, Seye F, Boukraa S, Zimmer J-Y, [Raharimalala FN](#), Zune Q, Ndiaye M, Delvigne F, Francis F. Production of two entomopathogenic *Aspergillus* species using agricultural (by-) products and insecticidal activity against the mosquito *Culex quinquefasciatus* compared to *Metarhizium anisopliae*. *Biocontr Sci Technol*. 2016; 26(5):617-629.
- [Miarinjara A](#), [Boyer S](#). Current Perspectives on Plague Vector Control in Madagascar: Susceptibility Status of *Xenopsylla cheopis* to 12 Insecticides. *PLoS NTD*, 2016, 10(2):e0004414.
- Boukraa S, de La Grandiere MA, Bawin T, [Raharimalala FN](#), Zimmer JY, Haubruge E, Thiry E, Francis F. Diversity and ecology survey of mosquitoes potential vectors in Belgian equestrian farms: A threat prevention of mosquito-borne equine arboviruses. *Prev Vet Med*. 2016; 124:58-68.
- Kesteman T, Rafalimanantsoa SA, Razafimandimby H, Rasamimanana HH, Raharimanga V, Ramarosandrana B, Ratsimbaoa A, Ratovonjato J, [Elissa N](#), Randrianasolo L, Finlay A, Rogier C, Randrianarivojosia M. Multiple causes of an unexpected malaria outbreak in a high-transmission area in Madagascar. *Malar J*. 2016; 15:57.
- Maquart M, [Boyer S](#), Rakotoharinome VM, Ravaomanana J, [Tantely ML](#), Heraud JM, Cardinale E. High prevalence of West Nile Virus in domestic birds and detection in two new mosquito species in Madagascar. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0147589.

### V.2. Communications orales

- [Randriamaherijaona S](#), Green M, Beach R, [Boyer S](#). Evaluate mosquito nets faster and cheaper: Results for Public Health interest. 65th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 13-17 November 2016. Atlanta, USA.
- [Miarinjara A](#), [Rajohnson MD](#), [Rahelinirina S](#), [Boyer S](#). Limiting the transmission by improving the control of *Xenopsylla cheopis*, the main flea vector of *Yersinia pestis* in Madagascar. 65th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 13-17 November 2016. Atlanta, USA.
- [Miarinjara A](#). Connaissances actuelles sur les puces vectrices de *Yersinia pestis* à Madagascar. Salon de la recherche au service de l'économie et de l'emploi. 20-21 octobre 2016. Université d'Antananarivo. Antananarivo, Madagascar.

- Randriamaherijaona S. Evaluation de l'efficacité des outils de lutttes anti-vectorielles à Madagascar. Salon de la Recherche au service de l'Economie et de l'Emploi. 20-21 octobre 2016, Université d'Antananarivo. Antananarivo, Madagascar.
- Nepomichene TNJJ. Biologie d'*Anopheles coustani* et implication dans la transmission du Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et du *Plasmodium*, Parlure de l'Institut Pasteur de Madagascar, 3 Novembre 2016. Antananarivo, Madagascar.

### V.3. Communications affichées

- Raharimalala FN, Cardinale E, Ngoagouni C, Girod R, Boyer S. Resistance susceptibility to insecticide of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in six regions of Madagascar. International Workshop on Insecticide resistance in vectors of emerging arboviruses: challenge and prospects for vector control. 5-8 December 2016. Rio de Janeiro, Brazil.
- Raharimalala FN, Andrianinarivomanana TM, Collard J-M, Boyer S. Potential biomarkers discovery in mosquito vectors with MALDI-TOF MS to enhance the fight against arthropod vectors. Institut Pasteur International Network Symposium. 29 November – 2 December 2016. Paris, France.
- Rakotondranaivo T, Tantely ML, Rakotoniaina M, Ndiath O. A threat of vector control linked to *Anopheles* adaptation after use of LLINs in Marovoay, Madagascar. Institut Pasteur International Network Symposium. 29 November - 2 December 2016. Paris, France.
- Nepomichene TNJJ, Raharimalala FN, Boyer S. *Anopheles coustani*, an ignored super vector of arbovirus and *Plasmodium*. 65th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 13-17 November 2016. Atlanta, USA.
- Miarinjara A, Rajerison M, Boyer S. Monitoring of *Xenopsylla cheopis* susceptibility to insecticide in Madagascar. 12th International Yersinia Symposium. 25-28 October 2016. Tbilisi, USA.
- Harimalala M, Delatte H, Boyer S. Species diversity, population genetic and gene flow of flea vectors of plague in Madagascar. 9th meeting of the H3Africa Consortium. 27-31 October 2016. Balaclava, Mauritius.

## VI. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### VI.1. Formations et enseignements

- Université d'Antananarivo. Ecole doctorale « Sciences de la Vie et de l'Environnement ». Equipe d'accueil « Pathogènes et diversité moléculaire »

### VI.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Ministère de la Santé Publique de Madagascar : département de la lutte contre le Paludisme (DLP)
- Commission de l'Océan Indien – Unité Veille Sanitaire. Surveillance de la résistance des moustiques aux insecticides (COI-UVS SEGA)

## Unité d'Épidémiologie

L'Unité d'Épidémiologie mène de multiples activités de recherche, de santé publique et de formation. Dans le cadre de la recherche biomédicale ses activités sont orientées autour de 4 pôles : i) études cliniques et épidémiologiques y compris dans le cadre de projets internationaux, ii) modélisations spatio-temporelles utilisant des Systèmes d'Information Géographique (SIG) appliqués à la santé, iii) surveillance démographique au sein d'un observatoire en population dans le district de Moramanga (71 000 personnes, environ 17 000 ménages) et iv) socio-anthropologie de la santé permettant des études qualitatives de nos problématiques de recherche.

Ses activités de santé publique comprennent une veille épidémiologique avec notamment l'animation du réseau sentinelle de surveillance des maladies à potentiel épidémique (réseau communautaire et hospitalier, couvrant 3 millions de personnes et représentatif de la diversité du territoire Malagasy) et la participation à des investigations d'épidémies en appui au Ministère de la Santé Publique. La diversité des compétences au sein de l'Unité (y compris grâce à l'accueil de chercheurs du CIRAD) nous permet de développer des projets type « One Health » intégrant santé humaine et animale ainsi que les questions environnementales. Une économiste de la santé appuie l'équipe pour des projets spécifiques. Enfin, l'équipe a le soutien d'une équipe de gestion de projets qui assure le montage et le suivi des aspects budgétaires, ressources humaines et logistiques des projets. Ce dispositif permet à l'équipe d'assurer la coordination de projets de recherche multidisciplinaires et/ou multinationaux et facilitent les interactions avec les différents partenaires.

En termes d'activités de formation, l'unité accueille des stagiaires malgaches et étrangers dans le cadre de Masters, de travaux de thèses d'exercices et de thèses d'université. L'unité organise ou participe à de nombreuses formations sur les bonnes pratiques cliniques (BPC), en statistiques appliquées (Stata et R), SIG et télédétection. Depuis 2011, l'Unité d'Épidémiologie est un des sites d'accueil des stagiaires FETP («Field Epidemiological Training Program») formés dans le cadre réseau SEGA de l'Océan Indien.

Les principales thématiques de recherche sont les maladies infectieuses (humaines et animales), la santé mère-enfants, la nutrition, et les pathologies chroniques émergentes (HTA, diabète). L'Unité d'Épidémiologie apporte son expertise méthodologique et technique à de nombreux projets et bénéficie du support des structures de laboratoires de recherche au sein de l'Institut Pasteur de Madagascar.

### I. Activités

En 2016, les activités de recherche de l'unité portaient sur :

- Réseau sentinelle, activités spécifiques d'évaluation : fiches **EPI-SENTFI**, **EPI-EVA AC** et **EPI-CQ-TDR**
- Système de suivi démographique et sanitaire à Moramanga (Madagascar) : fiche **EPI-SSDS**.
- Economie de Santé, Intégration de la prise en charge de la pneumonie dans la prise en charge communautaire du paludisme : fiche **EPI-i-CCM**
- Socio-anthropologie, appropriation et utilisation des moustiquaires à Madagascar : fiche **EPI-QSM**
- Etude des risques de ré-introduction du paludisme dans les zones de pré-élimination du paludisme fiche **EPI-MOPPRAM**
- Etude SIG des zones prioritaires pour l'aspersion intra-domiciliaire (paludisme) : fiche **EPI-GISVEC**
- Nutrition, Enquête Nationale sur l'Iode et le Sel à Madagascar : fiche **EPI-ENISM**
- Nutrition, Malnutrition et Infections des Enfants en Afrique : fiche **EPI-MALINEA**
- Santé maternelle, Complications des avortements provoqués à Madagascar : fiche **EPI-CAPM**
- Santé néonatale, acquisition du microbiome intestinal : fiche **EPI-PTR558-MICROBIOME**
- Santé des enfants, Etude de faisabilité du programme de recherche clinique portant sur le syndrome

d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo (Madagascar): fiche EPI- AFRIBIOTA

- Paludisme, Prise en charge à domicile du Paludisme à Mananjary : fiche **EPI-PECADOM+**
- Paludisme, Comparaison entre la recherche active des cas de paludisme et l'administration de masse de médicaments, stratégie d'élimination du paludisme : Essai randomisé par grappes dans 39 districts des hautes terres centrales de Madagascar : fiche **PALU-HTC** (Ce projet a été transféré à la nouvelle entité « Unité de Réalisation d'Etudes Cliniques» créée en 2016).

Les membres de l'équipe d'Epidémiologie contribuent à de nombreux projets coordonnés par d'autres équipes de l'IPM (voir fiches de recherche).

## II. Faits marquants de l'année

- La réalisation de nombreux projets financés par l'USAID, en collaboration avec les US CDC (Grant AID-687-G-13-00003). Ce groupe de projets comprend 21 sous projets qui s'étalent sur 5 ans (jusqu'en Septembre 2018). Les thématiques principales sont la surveillance épidémiologique, les étiologies des fièvres, la malnutrition, la santé materno-infantile, le paludisme et l'entomologie médicale.
- De nombreux projets sur la thématique malnutrition ont été développés ou réalisés et la diversification des thématiques de recherche continue.
- La création de la nouvelle entité « Unité de Réalisation d'Etudes Cliniques, UREC » mi-2016 devenue indépendante de l'Unité d'Epidémiologie. L'Unité d'Epidémiologie apporte son appui méthodologique et en statistiques
- Au total environ 120 personnes ont été employées ou en stage dans l'Unité d'Epidémiologie en 2016 dont une trentaine ont été transférées au sein de la nouvelle entité UREC.
- Départ de l'ancien responsable de l'Unité en août (Dr Patrice PIOLA) et arrivée de la nouvelle responsable de l'Unité d'Epidémiologie en décembre 2016 (Dr Laurence BARIL).

## III. Perspectives pour 2017

En 2017, l'objectif est de donner de la visibilité à l'équipe d'Epidémiologie au niveau national et régional en renforçant les collaborations en place et en développant de nouvelles collaborations par :

- La maintenance de l'appui technique en Santé Publique à Madagascar et dans la région de l'Océan Indien. En particulier pour 2017, appui à la Direction de la Lutte contre le Paludisme (DLP) pour la définition de la stratégie nationale pour 2018-2022 et la reconduction de l'aide provenant des grands bailleurs (OMS, Fonds Mondial, USAID...);
- L'obtention de la reconduction du Grant USAID de l'IPM pour 2018-2022 (définition des axes de collaborations);
- Le renforcement de la collaboration avec le Réseau SEGA-OI dans le cadre du financement par l'AFD d'une troisième phase à partir de 2018 (programme FETP, soutien au Réseau Sentinelle de l'IPM);
- La démarche d'intégration au réseau INDEPTH pour l'Observatoire des Populations de Moramanga;
- La recherche de financements pour des projets spécifiques sur l'HTA (en particulier risque de pré-éclampsie / éclampsie chez les femmes enceintes), nutrition et santé materno-infantile, renforcement des activités biologiques du Réseau Sentinelle (exemples thématiques : virus respiratoires ou dengue-like syndrome), développement des activités SIG au-delà du paludisme (exemple de thématique : schistosomiase), approche intégrative type « One Health » (exemple de thématique : leptospirose et arboviroses);
- Le développement de projets de recherche et de formation en socio-anthropologie au niveau de l'OI;
- Le développement d'activités liées à la vaccinologie clinique;
- La structuration d'une plateforme technique transversale comprenant des ressources en termes de



biostatistiques / modélisation mathématique, développement de solutions innovantes et interactives pour la collecte, le traitement et l'analyse des données de santé (recherche clinique, investigation d'épidémies, SIG, réseau sentinelle, observatoire des populations de Moramanga) y compris la rétro-information auprès de nos partenaires et les interfaces ;

- La mise en place progressive de procédures standardisées pour chaque étape de la recherche biomédicale dans le cadre d'une initiative « Assurance Qualité » et appui à la Direction de l'IPM pour la mise en place d'un Comité de Revue des Protocoles de Recherche Biomédicale ;
- Le plan de formation individualisé pour les membres de l'équipe et maintien pour une dissémination scientifique des résultats (publications et conférences).

#### IV. Personnel de l'unité



##### Cadres scientifiques

- |  |   |   |
|--|---|---|
| - Patrice Piola, MD, PhD, Chef d'unité (⇒ 08/2016)   | - Médecin Projet Afribiota expat        | 1 |
| - <b>Laurence Baril</b> , MD, MPH, PhD, Chef d'unité 12/2016 ⇒)  | - Infirmières enquêtrices Charli        | 3 |
| - <b>Rindra Vatosoa Rendremanana</b> , MD, PhD, Adjointe de l'Unité (PSRL), Cellule Nutrition          | - Vétérinaire Chercheur CIRAD           | 1 |
| - <b>Fanjasoa Rakotomanana</b> , MD, PhD, Adjointe (PSRL), cellule Système d'Information Géographique. | - Technicien d'étude clinique Afribiota | 2 |
|  | - Volontaire International              | 1 |

##### Médecins/ Agents de santé/ Experts

- |  |    |
|--|----|
| - Médecin d'Etudes cliniques               | 12 |
| - Médecin Animatrice des sites sentinelles | 1  |
| - Agents de santé                          | 6  |

##### Equipe administrative

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| - Project Manager             | 2 |
| - Project Manager expat       | 1 |
| - Assistantes Administratives | 2 |
| - Assistant logistique        | 1 |
| - Responsable Site Moramanga  | 1 |

## Chauffeurs/ Agents de surface

- Chauffeur Bajaj Charli 1
- Agent de surface Site Moramanga 1
- Gardien Site Moramanga 1
- Chauffeur Moramanga 1

- Technicien de collecte prélèvements 2
- Chargé de communication 1

## Enquêteurs/ Superviseurs

- Enquêteurs Charli 7
- Superviseur Charli 1
- Enquêteurs CAPM Quali 4
- Enquêteurs CAPM Quanti 10
- Superviseurs CAPM Quanti 2
- Superviseurs PECADOM 4
- Enquêteurs PECADOM 21

## Stagiaires

- Thésards en science (PhD) 7
- Thésards en médecine 3
- Stagiaire expatrié 1
- Stagiaires (M1, M2, DEA, autres) 13
- Stagiaire Peace Corps 1

## Autres personnels

- Coordinateur Socio-Anthropologie international 1
- Coordinatrice de terrain CAPM Quali 2
- Assistant de recherche CAPM Quali 1
- Modélisateur 1
- Biostatisticien 1
- Technicien programmeur en géomatique 1
- Ingénieur en géomatique et télédétection 2
- Ingénieur géographe international 1
- Data Managers (Data M DDHS inclus) 5
- Contrôleur de saisie Charli 1
- Assistant data manager PECADOM+ 1
- Psychologue assistante de recherche 1

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Lybbert J, Gullingsrud J, Chesnokov O, Turyakira E, Dhorda M, Guerin PJ, Piola P, Muehlenbachs A, and Oleinikov AV. Abundance of megalin and Dab2 is reduced in syncytiotrophoblast during placental malaria, which may contribute to low birth weight. *Sci Rep.* 2016; 6: e24508.
- Olive MM, Chevalier V, Grosbois V, Tran A, Andriamandimby SF, Durand B, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Rakotomanana F, Rogier C, and Heraud JM. Integrated Analysis of Environment, Cattle and Human Serological Data: Risks and Mechanisms of Transmission of Rift Valley Fever in Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(7): e0004827.
- Olive MM, Chevalier V, Grosbois V, Tran A, Andriamandimby SF, Durand B, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Rakotomanana F, Rogier C, and Heraud JM. Correction: Integrated Analysis of Environment, Cattle and Human Serological Data: Risks and Mechanisms of Transmission of Rift Valley Fever in Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10(8): e0004976.
- Kesteman T, Randrianariveolosia M, Raharimanga V, Randrianasolo L, Piola P, and Rogier C. Effectiveness of malaria control interventions in Madagascar: a nationwide case-control survey. *Malar J.* 2016 ; 15: 83.
- Randremanana RV, Razafindratsimandresy R, Andriatahina T, Randriamanantena A, Ravelomanana L, Randrianirina F, and Richard V. Etiologies, Risk Factors and Impact of Severe Diarrhea in the Under-Fives in Moramanga and Antananarivo, Madagascar. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0158862.
- Giorgi E, Kreppel K, Diggle PJ, Caminade C, Ratsitorahina M, Rajerison M, and Baylis M. Modeling of spatio-temporal variation in plague incidence in Madagascar from 1980 to 2007. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2016; 19: 125-135.
- Kesteman T, Rafalimanantsoa SA, Razafimandimby H, Rasamimanana HH, Raharimanga V, Ramarosandratana B, Ratsimbaoa A, Ratovonjato J, Elissa N, Randrianasolo L, Finlay A, Rogier C, and Randrianariveolosia M. Multiple causes of an unexpected malaria outbreak in a high-transmission area in Madagascar. *Malar J.* 2016; 15: 57.
- Polena H, Boudou F, Tilleul S, Dubois-Colas N, Lecointe C, Rakotosamimanana N, Pelizzola M, Andriamandimby SF, Raharimanga V, Charles P, Herrmann JL, Ricciardi-Castagnoli P, Rasolofo V, Gicquel B, and Tailleux L. Mycobacterium tuberculosis exploits the formation of new blood vessels for its dissemination. *Sci Rep.* 2016; 6: 33162.
- Kesteman T, Randrianariveolosia M, Piola P, and Rogier C. Post-deployment effectiveness of malaria control interventions on Plasmodium infections in Madagascar: a comprehensive phase IV assessment. *Malar J.* 2016; 15: 322.
- Mattern C, Pourette D, Raboanary E, Kesteman T, Piola P, Randrianariveolosia M, and Rogier C. "Tazomoka Is Not a Problem". Local Perspectives on Malaria, Fever Case Management and Bed Net Use in Madagascar. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151068.
- De Beaudrap P, Turyakira E, Nabasumba C, Tumwebaze B, Piola P, Boum Y II , and McGready R. Timing of malaria in pregnancy and impact on infant growth and morbidity: a cohort study in Uganda. *Malar J.* 2016 ; 15: 92.

### V.2. Communications orales

- Rakotomanana F. GIS contribution in public health and decision making. GIS workshop for IPs USAID, June 7th 2016, Antananarivo, Madagascar.
- Ihantamalala FA, Pennober G, Metcalf CJE, Wesolowski A, Herbreteau V. Modélisation des zones vulnérables à la propagation du paludisme en rapport avec la mobilité de la population. Semaine de la télédétection (regroupement RAMI), Ankatso, Antananarivo, 18 - 22 octobre 2016.

- Randrianasolo L. Les enjeux du système de Surveillance sentinelle des fièvres à Madagascar. Réunion du comité technique du réseau de Surveillance Epidémiologique et Gestion des Alertes – Océan Indien (SEGA-OI). Saint Gilles, La Réunion. Octobre 2016.
- Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, RaherinjafyVR, Randrianasolo L, Domarle O, Mercereau-Puijalon O, Perraut R, Rogier C, Randrianariveლოსია M, Vigan-Womas I; « Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously Plasmodium and Anopheles biomarkers », Institut Pasteur International Network Symposium, Institut Pasteur, Paris – 2016.
- Ratovoson R, Pourette D, Mattern C. Women's journeys and abortion complications in Madagascar. The African Regional Conference on Abortion: From Research to Policy. 29<sup>th</sup> November – 02<sup>nd</sup> December 2016. Addis-Abeba, Ethiopie.
- Mattern C, 2016. A la marge des offres thérapeutiques officielles, le recours aux soins pour les ménages de la capitale. Colloque international « Santé des femmes et des enfants: des soins domestiques aux politiques publiques », Institut Pasteur de Madagascar.
- Mattern C, Cripps A, 2016. **Les Agents communautaires, une figure ambivalente**. Colloque international « Santé des femmes et des enfants: des soins domestiques aux politiques publiques », Institut Pasteur de Madagascar.
- Razakamanana MV. Macroeconomic analysis of malaria effects in Madagascar. Séminaire à l'Université d'Auvergne/CERDI, Clermont-Ferrand 1, France, 02 juin 2016.
- Razakamanana MV. Macroeconomic analysis of malaria effects in developing countries: the case of Madagascar. Third European Health Economics Association (EuHEA) PhD student-supervisor and early career researcher Conference, Barcelone, Espagne, 07-09 septembre 2016.
- Remonja C, Rakotonirainy NH, Mangahasimbola RT, Vigan- Womas I, Piola P, Randremanana RV. Déterminants de la malnutrition chronique à Moramanga, Madagascar. Congrès Adelf-Epiter Epidémiologie et Santé publique, 7-9 septembre 2016, Rennes, France
- Andrianasolo A. ... *Mais que pensez-vous que je puisse faire ?!*. Colloque international « Santé des femmes et des enfants : des soins domestiques aux politiques publiques ». Institut Pasteur de Madagascar, mars 2016
- Andrianasolo A. Pourquoi le choix de l'automédication, à Madagascar ? Cas de Brickaville et d'Ankazobe. Colloque international « L'automédication en question : Un bricolage socialement et territorialement situé ». Université de Nantes, mai 2016
- Andrianasolo A. Quels sont les principaux déterminants des recours aux soins en cas de fièvre et de toux à Madagascar ? Journées Doctorales des Suds. CEPED- Université Paris Descartes, oct 2016
- Andrianasolo A. Dimensions de la vulnérabilité au paludisme dans deux zones de Madagascar. Apports d'une approche mixte. Colloque international « Vulnérabilités et territoires ». 27<sup>ème</sup> journées scientifiques de la Société Écologique Humaine. Université de Bourgogne Franche-Comté.
- Andrianasolo A. Médecines « traditionnelle » et « moderne » confrontées à la lutte contre le paludisme, la tuberculose et les infections respiratoires aiguës à Madagascar, une question de points et d'angles de vue. Colloque des Doctorants de la FÉdération Sciences Sociales Suds, CODOFE 2016, nov 2016
- Rakotomanana E, 2016. Le rôle de la grand-mère dans les soins de la femme enceinte et de l'enfant: un impact sur la croissance de l'enfant ? Colloque international « Santé des femmes et des enfants : des soins domestiques aux politiques publiques ». Institut Pasteur de Madagascar.
- Rakotoharinome VM, Raveloarijaona BN, Rasamoelina VM, Rabarisoa R, Raveloson B, Razafindralambo JR, Ravaomanana J, Kantorovitch V, Guis H, Lancelot R, Tantely L, Cêtre-Sossah C, Cardinale E, 2016.

Surveillance de la fièvre West Nile chez les chevaux aux alentours d'Antananarivo. Journées du DP One Health Océan Indien, La Saline les Bains, La Réunion, octobre 2016.

- Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Doherty MT, Gicquel B, Zumla A, Rasolofo VR. Early biomarkers associated with progression of Latent Tuberculosis Infection to clinically active disease and patients treatment success. 8<sup>th</sup> EDCTP Forum, 06-09 November 2016, Lusaka Zambia.

### V.3. Communications affichées

- Benschop J, Allan K, Fayaz A, Bastos A, Collins-Emerson J, Crump JA, Doherty G, El Azhari M, El-Tras WF, Halliday J, Koffi SK, Lindahl J, Mgone G, Moseley M, Mubemba B, Naicker P, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Rubbo PA, and other members of the African Leptospirosis Network. Building an African Leptospirosis Network. One Health Eco Health, 4<sup>th</sup> international One Health Congress & 6<sup>th</sup> Biennial Congress of the International Association for ecology and health, 3-7 décembre 2016, Melbourne, Australia.
- Rakotomanana F & Cellule surveillance épidémiologique et investigation. Sentinel network of epidemic – prone diseases. Global change impact on diseases and alien species invasion, May 2nd-6<sup>th</sup>, Cape Town, South Africa.
- Ihantamalala FA, Metcalf CJE, Herbreteau V, Rakotondramanga JM, Rakotoarimanana FMJ, Pennober G, Buckee CO, Wesolowski A. Epidemiology of malaria in Madagascar: spatiotemporal distribution of complicated and uncomplicated malaria. 2<sup>nd</sup> malaria research conference, Pretoria, Afrique du Sud, 31 juillet au 2 août 2016.
- Miradji RBI, Porphyre V, Andria-Mananjara DE, Rakotomanana E, Razakamanarivo RH, Trap J, Molia S, Guis H, Tran A. (2016) Mapping areas contaminated by Taenia solium eggs: a spatial multi-criteria evaluation approach in Madagascar. European Network on Taeniasis/Cysticercosis Cystinet, Paris, France, juin 2016.
- Randrianasolo L, Ravaoarisoa E, Ramarokoto C, Randriamampionona L, Rakotoarivony C, Hedje J, Piola P, Randrianarivejosia M. Reliability of Rapid Diagnostic Tests to assess malaria trends in Madagascar through a sentinel fever surveillance network. *The American Society of Tropical Medicine & Hygiene (ASTMH)*, 65<sup>ème</sup> réunion annuelle, Novembre 2016, Atlanta –Etats Unis d'Amérique.
- Girond F, Madec Y, Kesteman T, Randrianarivejosia M, Randremanana R, Randriamampionona L, Randrianasolo L, Hedje J, Cotte A, Rogier C, Piola P. Evaluating long-lasting insecticidal net effectiveness over time using sentinel surveillance network: evidence from Madagascar. *The American Society of Tropical Medicine & Hygiene (ASTMH)*, 65<sup>ème</sup> réunion annuelle, Novembre 2016, Atlanta –Etats Unis d'Amérique.
- Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, Raherinjafy R, Andrianasolo L, Domarle O, Mercereau-Puijalon O, Perraut R, Rogier C, Randrianarivejosia M, Vigan-Womas I; « Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously Plasmodium and Anopheles biomarkers», Institut Pasteur International Network Symposium, Institut Pasteur, Paris – 2016.
- Vigan-Womas I, Wiegand R, Ravaoarisoa E, Harimanana A, Rakotondramanga JM, Hedje J, Cotte A, Zigirumugabe S, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, Butts J, Piola P, Rogier C, Randrianarivejosia M, Steinhardt LC; « Target malaria transmission foci: a sero-epidemiological school-based malaria survey using Plasmodium biomarkers to validate the use of Health Facility data to guide malaria control strategies in the Central Highlands of Madagascar », Institut Pasteur International Network Symposium, Institut Pasteur, Paris – 2016.
- Ihantamalala FA, Metcalf CJE, Herbreteau V, Rakotondramanga JM, Rakotoarimanana FMJ, Pennober G, Buckee C, Wesolowski A. Epidemiology of malaria in Madagascar: spatiotemporal distribution of

complicated and uncomplicated malaria. 2<sup>nd</sup> malaria research conference, Pretoria, Afrique du Sud, 31 juillet au 2 août 2016.

- Ratovoson R, Masquelier B, Pison G. Démographie, mortalité et cause de décès dans l'observatoire de population de Moramanga, Madagascar. Séminaire de l'École Doctorale Pierre Louis de Santé Publique. 24 au 26 octobre 2016. St Malo. France.
- Mattern C, Pourette D, 2016. Défiance et défaillance, des stratégies en marge de l'offre de soins publics à Madagascar: recours aux matrones et au marché informel du médicament. Colloque international « Vulnérabilités et territoires ». 27<sup>ème</sup> journées scientifiques de la Société Écologique Humaine. Université de Bourgogne Franche-Comté.
- Etienne A, Vonaesch P, Randremanana R for the Afribiota investigators. Pediatric Environmental Enteropathy: assessment of candidate biomarkers. Symposium RIIP Biomarkers, Paris, 29 novembre au 02 décembre 2016.
- Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Doherty MT, Gicquel B, Zumla A, Rasolofo VR. Early biomarkers associated with both tuberculosis treatment outcome and progression of a Latent Infection to clinically active disease. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29-Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France
- Rakotosamimanana N, Raharimanga V, Rasolofo VR. Comparison of the TB-LAMP technology with smear microscopy and GeneXpert MTB/RIF for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Madagascar. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29 Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France
- Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Doherty MT, Gicquel B, Zumla A, Rasolofo VR. Early biomarkers associated with both tuberculosis treatment outcome and progression of a Latent Infection to clinically active disease. Tuberculosis 2016. 06-09-Sept 2016, Institut Pasteur, Paris, France.

## Unité des Helminthiases

L'Unité des Helminthiases, constituée du Laboratoire Central de la Bilharziose (LCB), laboratoire du Ministère de la Santé Publique rattaché au Service de Lutte contre les Maladies Epidémiques et Négligées (SLMEN) de la Direction Générale de la Santé (DGS), est sous la responsabilité technique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

Elle réalise des enquêtes parasitologiques de la situation épidémiologique des schistosomiasis et des géo helminthiases dans les différentes régions de l'Ile (parasitologie et malacologie), 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 de l'Université d'Antananarivo, en particulier de la faculté de médecine humaine et de la faculté des sciences.

### I. Activités

Enquête sur le portage de *Taenia* dans la communauté du district pilote d'Antanifotsy pour mettre à jour la prévalence (Fiche Recherche : **Helminthiases-Taenia**).

Visite scientifique avant-projet de trois chercheurs du Département de la Médecine Tropicale et de la Parasitologie de l'Université de Dokkyo, Japon dans le district de Maevatanana à endémicité mixte de bilharziose.

### II. Faits marquants de l'année

Visite officielle de trois chercheurs japonais du Département de la Médecine Tropicale et de la Parasitologie de l'Université de Dokkyo dans le district de Maevatanana, pour un état des lieux de la situation de la bilharziose à Madagascar, en vue de la collaboration de recherche scientifique entre France, Madagascar et Japon.

### III. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- **Armand Rafalimanantsoa-Solofoniaina**, Chef de l'Unité et Chef du Laboratoire Central de la Bilharziose, Médecin Epidémiologiste d'Intervention
- **Pascaline Ravoniarimbina**, Adjoint du chef d'unité, Médecin

Personnel permanent :

- Surveillant : 01
- Techniciens : 03
- Agents de laboratoire : 01

Stagiaires :

- Doctorant : 01
- Master 2 : 03

## IV. Productions scientifiques

### IV.1. Publications

- Kesteman T, Rafalimanantsoa SA, Razafimandimby H, Rasamimanana HH, Raharimanga V, Ramarosandratana B, Ratsimbasoa A, Ratovonjato J, Elissa N, Randrianasolo L, Finlay A, Rogier C, Randrianarivojosia M. Multiple causes of an unexpected malaria outbreak in a high-transmission area in Madagascar. Malar J. 2016; 15:57.
- Rakotoniaina JH, Kappeler PM, Ravoniarimbina P, Petchouscova E, Hämäläinen AM, Grass J, Kirschbaum C, Kraus C. Does habitat disturbance affect stress, body condition and parasitism in two sympatric lemurs?. Conserv Physiol. 2016 ; 4(1) : 10.1093/conphys/cow034

### IV.2. Thèses et mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité

- Azimdine HABIB, Avril 2016, « Méthodes de diagnostic de la bilharziose à *Schistosoma mansoni* à Madagascar ». Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences. Master 2 Biochimie, Biodiversité, Santé.

## V. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### V.1. Formations et enseignements

- Deux vagues de formations de groupes d'étudiants en 4<sup>ème</sup> Année de médecine humaine en stage de Santé Publique auprès des Programmes nationaux de lutte.

### V.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Coalition des Partenaires des Maladies Tropicales Négligées (MTN) à Madagascar.



# Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

Les maladies infectieuses représentent l'une des principales causes de mortalité et de morbidité en Afrique et à Madagascar. Les réponses immunes jouent un rôle crucial dans les défenses contre les agents pathogènes (virus, bactéries, parasites, champignons) à l'origine de ces pathologies.

Créée le 1<sup>er</sup> Juillet 2013, l'unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI) mène des projets de recherche permettant (i) d'étudier finement les mécanismes de défense (réponses immunes cellulaires et anticorps) développés par l'Homme pour lutter contre les maladies infectieuses et (ii) de développer des tests de diagnostic sérologique et moléculaire pour des pathologies telles que le paludisme, la cysticerose/neurocysticerose et la leptospirose, qui ont un impact important sur la santé des populations à Madagascar, en Afrique et dans l'Océan Indien. Depuis septembre 2015, l'Unité est aussi impliquée dans le projet AFRIBIOTA qui vise à mieux caractériser, par une approche multidisciplinaire, transversale et multicentrique, le syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique (EEP) qui entretient la malnutrition chronique infantile.

Associé à des activités de formation/enseignement et de transfert de technologie et en collaboration avec les équipes de recherche de l'Institut Pasteur de Madagascar, de l'Institut Pasteur à Paris et des Instituts du réseau (RIIP), les programmes de recherche menés au sein de l'unité ont pour objectifs, d'une part d'évaluer la réelle prévalence de maladies endémiques à Madagascar (paludisme, téniasis/cysticerose et leptospirose, ...) et d'autre part, d'assurer un meilleur suivi des stratégies de lutte déployées sur cette île-continent afin de guider la formulation des stratégies d'intervention.

## I. Activités

### I.1. Activités de recherche coordonnées par l'entité

Les activités de recherche de l'unité sont centrées sur:

- l'analyse des réponses immunes humorales et cellulaires au cours du paludisme et de la malnutrition chronique (fiches **IMI-PaluSéro** et **IMI-AFRIBIOTA-ImmunoHealth**)
- l'étude de la dynamique des interactions Hôte-Parasite (*Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*) au cours de l'infection palustre : fiche **IMI-PaluVivax**
- la mise au point de tests de diagnostic sérologiques (ELISA, Multiplex) et moléculaires (PCR, qPCR et LAMP), facilement utilisables dans les centres de santé de base et permettant le diagnostic et la surveillance de pathologies telles que la leptospirose (fiche **IMI-LeptoDiag**) et la Téniasis/Cysticerose (fiche **IMI-CystiDiag**)
- l'analyse de la prévalence de la cysticerose Humaine et porcine et l'évaluation de l'impact des stratégies de lutte anti-téniase/cysticerose à Madagascar (fiches **IMI-Cysti-Antanifotsy** et **IMI-Cysti-Ifanadiana**)

### I.2. Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Suivi épidémiologique de la population du Vallon Metzinger et ses abords à Mahajanga avant et après la mise en place de mesures d'assainissement. Projet financé par l'IRCOD et coordonné par l'Unité Peste (fiche **Peste-ASM-MJG**).
- Projet AFRIBIOTA : "Prévalence et pathophysiologie du syndrome d'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP) à Antananarivo (Madagascar) et à Bangui (République Centrafricaine)" coordonné par l'Unité d'Epidémiologie (fiche **EPI-AFRIBIOTA**).
- Projet ZORA et PRIZM : "circulation des arboviroses et des zoonoses dans les différentes régions de Madagascar", volet cysticerose et leptospirose. Projet coordonné par l'Unité Peste.

- Projet ANOPLASM : Mise en place d'un site d'infection expérimentale d'Anophèles par *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*. Projet coordonné par le Dr. Catherine BOURGOUIN (Scientifique invité à l'Institut Pasteur de Madagascar), Unité de Génétique Fonctionnelle des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur-Paris (fiche **G4-CV2**).

## II. Faits marquants de l'année

- La poursuite des investigations sur le Paludisme dans le district de Maevatanana afin de mieux cerner les caractéristiques phénotypiques, fonctionnelles et immunologiques du paludisme à *Plasmodium vivax*.
- Le démarrage du projet transversal et multidisciplinaire AFRIBIOTA : "Prévalence et pathophysiologie du syndrome d'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP) à Antananarivo (Madagascar) et à Bangui (République Centrafricaine)" coordonné par l'Unité d'Epidémiologie et Financé par la Fondation Total. La pré-étude de ce projet, financée par La Direction Internationale de l'Institut Pasteur-Paris, a permis en 2015-2016 de valider sur un échantillon limité (15 enfants) les méthodologies et les procédures choisies dans le cadre de cette étude pour mieux préparer la grande étude qui sera réalisée sur 450 enfants à Madagascar et en République Centrafricaine. L'ensemble des protocoles immunologiques (WP7) et des analyses des parasites opportunistes intestinaux (microsporidies, entamoeba, giardia et cryptosporidies, WP3) par qPCR en multiplex ont été mis en place et validés au sein de l'Unité.
- L'acquisition d'un cytomètre de nouvelle génération : l'Attune NxT (Thermo Fischer Scientific) permettant d'analyser 11 paramètres (FSC, SSC et 9 fluorochromes) en cytométrie de flux. Ce cytomètre permet de renforcer le plateau technique en immunologie de l'Institut et offre la perspective d'initier et réaliser des projets d'envergure en biologie et immunologie cellulaire.
- La mise en œuvre d'un projet de recherche en Santé Publique sur la lutte contre la ténia/cysticerose à Madagascar, projet TMM-Antanifotsy en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé, Le Ministère de la Santé Publique et le Ministère de l'Elevage. Ce projet collaboratif et multidisciplinaire permettra, pour la première fois à Madagascar, de mettre en place à l'échelle d'un district un traitement de masse anti-ténia des populations (TMM) associé à une mesure de l'impact de la stratégie déployée.
- L'initiation d'une étude sur la prévalence des parasitoses intestinales et de la ténia/cysticerose dans 12 villages ruraux du parc de Ranomafana (district de Ifanadiana). Cette étude menée en étroite collaboration avec le Stony Brook University (USA), le centre ValBio de Ranomafana et les autorités sanitaires locales permettra de renforcer la prise en charge et le traitement de ces populations vivant dans des zones enclavées de Madagascar.

## III. Perspectives pour 2017

- Développer des projets de Recherche innovants en Immunologie et en maladies infectieuses sur des pathologies ayant un impact majeur sur la Santé des populations Malagasy.
- Former et faire émerger des experts en Immunologie, Biologie Cellulaire & Moléculaire capables de concevoir et mettre en œuvre des programmes de recherche multidisciplinaires et transversaux pour guider les stratégies de lutte contre les maladies infectieuses
- Améliorer le plateau technique en Immunologie cellulaire et Humorale et en protéomique afin de mener à bien des programmes de recherche innovants

## IV. Personnel de l'entité

### Les cadres scientifiques

- Inès Vigan-Womas, PhD, HDR, chef de l'unité
- Anjanirina Rahantamalala, PhD, adjointe au chef d'unité
- Niry Rabenindrina, Vétérinaire, ingénieur biotechnologie
- Tsikiniaina Rasoloharimanana, ingénieur biotechnologie

### Personnel permanent :

- |                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| - Gestionnaire de projet              | 1 |
| - Technicienne, Surveillante          | 1 |
| - Technicien, Gestionnaire des Stocks | 1 |
| - Techniciens                         | 2 |

### Stagiaires :

- |                    |   |
|--------------------|---|
| - Thèse de science | 4 |
| - Master 2         | 2 |



## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Guillotte M, Nato F, Juillerat A, Hessel A, Marchand F, Lewit-Bentley A, Bentley GA, Vigan-Womas I, Mercereau-Puijalon O. Functional analysis of monoclonal antibodies against the Plasmodium falciparum PfEMP1-VarO adhesin. Malar J. 2016;15:28.
- Nativel P, Rahantamalala A, Ramiandrisoa S, Rasoamampianina V, Duchateau M, Chamot-Rooke J, Guebey R, Rasamoelina-Andriamanivo H, Jambou R. Bio-guided identification of proteins for the diagnostic of cysticercosis in swine. Vet Parasitol. 2016 ;220:23-7

- Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, Rahim-Awab G, Barnadas C, Berry A, Boum Y, Bustos MD, Cao J, Chen JH, Collet L, Cui L, Thakur GD, Dieye A, Djallé D, Dorkenoo MA, Eboumbou-Moukoko CE, Espino FE, Fandeur T, Ferreira-da-Cruz MF, Fola AA, Fuehrer HP, Hassan AM, Herrera S, Hongvanthong B, Houzé S, Ibrahim ML, Jahirul-Karim M, Jiang L, Kano S, Ali-Khan W, Khanthavong M, Kreamsner PG, Lacerda M, Leang R, Leelawong M, Li M, Lin K, Mazarati JB, Ménard S, Morlais I, Muhindo-Mavoko H, Musset L, Na-Bangchang K, Nambozi M, Niaré K, Noedl H, Ouédraogo JB, Pillai DR, Pradines B, Quang-Phuc B, Ramharter M, Randrianarivelosia M, Sattabongkot J, Sheikh-Omar A, Silué KD, Sirima SB, Sutherland C, Syafruddin D, Tahar R, Tang LH, Touré OA, Tshibangu-wa-Tshibangu P, Vigan-Womas I, Warsame M, Wini L, Zakeri S, Kim S, Eam R, Berne L, Khean C, Chy S, Ken M, Loch K, Canier L, Duru V, Legrand E, Barale JC, Stokes B, Straimer J, Witkowski B, Fidock DA, Rogier C, Ringwald P, Ariey F, Mercereau-Puijalon O; KARMA Consortium. **A Worldwide Map of Plasmodium falciparum K13-Propeller Polymorphisms**. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2453-64.
- Chapitre d'ouvrage scientifique : La cysticerose: une maladie négligée. Recherche interdisciplinaire pour le développement durable et la biodiversité des espaces ruraux malgaches : Application à différentes thématiques de territoire. Rahantamalala A., Porphyre V., Rabenindrina N., Razafimahefa J., Rasamoelina-Andriamanivo H., Jambou R. Antananarivo: SCAC/PARRUR (Partenaire et Recherche en milieu RURal); 2016. p. 309-45.

## V.2. Communications orales

- Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, Rasoloharimanana T, Rakotomalala E, Raherinjafy R, Rndrianasolo L, Domarle O, Perraut R, Mercereau-Puijalon O, Rogier R, Randrianarivelosia M, Vigan-Womas I. Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously *Plasmodium* and *Anopheles* biomarkers. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre- 2 December 2016. Institut Pasteur, Paris.

Elisabeth Ravaoarisoa : lauréate du Prix Robert DESCHIENS 2016 de la Société de Pathologie Exotique.

## V.3. Communications affichées

- Remonja C, Rakotonirainy N, Mangahasimbola R, Vigan-Womas I, Piola P, Randremanana R. Déterminants de la malnutrition chronique à Moramanga, Madagascar. VII<sup>e</sup> Congrès international d'épidémiologie "Épidémiologie et santé publique". 7-9 septembre 2016. Rennes, France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 64S (2016) S173–S213 S209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2016.06.105>.
- Hakami L, Castle P, Kiernan J, Choi K, Rahantamalala A, Rakotomalala E, Rakotoarison RL, Wright P, Vigan-Womas I, Small PM, Marcos LA. Epidemiology of soil-transmitted helminthiasis and taeniasis in rural communities near Ranomafana National Park, Madagascar. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) Annual meeting, 13-17 November 2016. Atlanta, GA.
- Rahantamalala A, Davidson O, Julien Razafimahefa J, Ramandanirainy P, Mahanty S, Rakotondrazaka M, Randrianasolo N, Bisio F, Randrianirina F, Djacoba Tehindrazanarivelo A, Jambou R, Vigan-Womas I. Development and validation of a Loop-Mediated Isothermal AMPlification (LAMP) assay targeted *T. solium Cox-1* gene to improve the diagnostic of neurocysticercosis using cerebrospinal fluid. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre-2 Décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Ramandanirainy P, Rahantamalala A, Nativel P, Randriantsoa DM, Rakotondrazaka M, Randrianasolo N, Ramiandrisoa S, Rabeniary A, Rasamoelina H, Porphyre V, Jambou R, Vigan-Womas I. Production and validation of *T. solium* soluble recombinant proteins as biomarkers to improve the serological diagnostic of cysticercosis in Human and swine. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre-2 Décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.

- Etienne A, Andriatahirintsoa EJ, Bainilago L, Barouki R, Bastaraud A, Collard JM, Doria M, Duffy D, Farra A, Finlay B, Fontes M, Giles-Vernick T, Gody J, Hasan M, Huetz F, Hunald FA, Kapel N, MacPherson C, Manirakiza A, Novault S, Raharimalala L, Randremanana R, Randriamizao HMR, Randrianirina F, Robinson A, Schaeffer A, Vigan I-Womas, Vonaesch P, Sansonetti P. Pediatric Environmental Enteropathy: assessment of candidate biomarkers. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre - 02 décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Rabenindrina NR, Rasoloharimanana TL, Jambou R, Garin B, Randremanana R, Rogier C, Bourhy P, Vigan-Womas I. Leptospirosis burden in Madagascar: use of *Leptospira fainei* Hurstbridge bacteria as biomarker to analyse by ELISA and lateral flow RDT diagnostic assays the seroprevalence of anti-*Leptospira* antibodies (IgG and IgM). Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre - 02 décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, Rasoloharimanana T, Rakotomalala E, Raherinjafy R, Rndrianasolo L, Domarle O, Perraut R, Mercereau-Puijalon O, Rogier R, Randrianariveლოსია M, Vigan-Womas I. Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously *Plasmodium* and *Anopheles* biomarkers. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Vigan-Womas I, Wiegand R, Ravaoarisoa E, Harimanana H, Rakotondramanga JM, Hedje J, Cotte A, Zigirumugabe S, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, Butts J, Rogier C, Piola P, Randrianariveლოსია M, Steinhardt LC. Target malaria transmission foci: a sero-epidemiological school-based malaria survey using *Plasmodium* biomarkers to validate use of Health Facility data to guide malaria control strategies in the Central Highlands of Madagascar. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Popovici J, Roesch C, Chitnis C, Vigan-Womas I, Menard D. Amplification of *Plasmodium vivax* Duffy Binding Protein gene is commonly observed in Cambodia and Madagascar. J Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network, 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris.

#### V.4. Thèses et mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité

- Ismaël Chakir. 18 Mars 2016. "Le paludisme a Madagascar : suivi de l'impact des mesures de lutte contre le paludisme dans les Hautes Terres Centrales par une analyse des réponses immunes anti-plasmodiales. Thèse de Science (PhD). Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement, Université d'Antananarivo (Madagascar).

## VI. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### VI.1. Formations et enseignements

- Enseignement : 2 (cf. liste des formations)

### VI.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- "Institut Pasteur International Network Strategic Malaria Initiative".
- Scientific Advisory Board of AFRIBIOTA Project : "Prevalence and pathophysiology of pediatric environmental enteropathy in Sub-Saharan Africa and Madagascar".
- "Madagascar One Health Cysticercosis Group", Réseau QualiREG, Océan Indien.
- Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network: From basic science to biomarkers & tools in global health, 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris.
- Groupe de travail et d'experts nationaux "Cysticercose Madagascar" : Organisation Mondiale de la santé (OMS) Madagascar, OMS Genève, Ministère de la santé Publique de Madagascar, Ministère auprès de la présidence en charge de l'Agriculture et de l'Elevage de Madagascar, Institut Pasteur de Madagascar.

# 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 la tuberculose pour le Centre de Biologie Clinique de l'IPM et pour le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT, Ministère de la Santé). Elle mène des activités de recherche et de surveillance de la résistance aux antituberculeux pour le PNLT. Les antibiogrammes sont réalisés essentiellement pour les cas de tuberculose déjà traités (échec, rechute ou reprise de traitement) dans le cadre du programme de prise en charge des tuberculoses multirésistantes (TB-MR) par le PNLT. Elle effectue l'évaluation et la mise en place et de nouveaux outils pour le diagnostic de la tuberculose et des résistances (fiche **CNRM**) ainsi que l'étude de la diversité de la maladie et de son agent pathogène dans le contexte Malgache.

## I. Activités

### I.1. Activités de Recherche

Les activités de recherche menées dans l'Unité des Mycobactéries concernent aussi bien la recherche opérationnelle (en collaboration avec le PNLT), que la recherche appliquée et fondamentale :

- Etude de la distribution spatiale des souches *Mycobacterium tuberculosis* : fiche **TB-SLIDE**.
- Réponse de l'hôte associée aux facteurs bactériens liés à la dissémination de *M. tuberculosis* et à la diversité des formes cliniques de la tuberculose : fiche **TB-Clin-Divers**
- Evaluation des nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose intrathoracique de l'enfant dans trois villes d'Afrique subsaharienne : Abidjan (Côte d'Ivoire), Yaoundé (Cameroun) et Antananarivo (Madagascar) : fiche **TB-KIDS**
- Optimisation du diagnostic des tuberculoses pulmonaires à microscopie négative et des tuberculoses extrapulmonaires à l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana d'Antananarivo, Madagascar : fiche **Mada-Xpert**
- Analyse de séquences de génomes de souches cliniques *M. tuberculosis* : fiche **TB-Genom**
- Analyse protéomique des souches *M. tuberculosis* résistantes à l'isoniazide : fiche **TB-Prot\_Inh**

### I.2. Activités de santé Publique

- Elle effectue l'évaluation et la mise en place et de nouveaux outils pour le diagnostic de la tuberculose et des résistances (fiche **CNRM**) ainsi que l'étude de la diversité de la maladie et de son agent pathogène dans le contexte Malgache.

## II. Faits marquants de l'année

- Nomination du nouveau Chef de l'Unité des Mycobactéries en mai 2016
- Nomination du nouveau Chef du CNRM, détaché du Ministère de la Santé Publique, PNLT
- Premières réflexions et recommandations pour le passage au régime court de 9 mois pour le traitement des TB-MR par le PNLT (Ministère de la Santé Publique de Madagascar)
- Acceptation du financement et lancement du projet DBS-PIVOT, où l'IPM est co-PI.
- Acceptation du financement du projet DROT (Drones observed therapy in remote Madagascar) par le TB-REACH, où l'IPM est co-PI.
- Lancement du recrutement des sujets pour les projets TB-Clin-divers
- Accord sur le projet TB-Grippe : Surveillance hospitalière de la tuberculose associée à la grippe à Antananarivo, Madagascar (coordination partagée entre l'Unité de virologie), prévu pour 2017.

### III. Perspectives pour 2017

- Lancement du projet DROT, en coordination avec l'Université StonyBrooks, NY, USA.
- Lancement d'une nouvelle collaboration avec l'Université John Hopkins, USA ; l'Université Stanford, USA et l'IPM par le début du recrutement des participants du projet DBS-PIVOT
- Lancement d'une collaboration avec le Swiss Tropical & Public Health Institute pour le séquençage complet de souches cliniques de Madagascar

### IV. Personnel de l'entité

Les cadres scientifiques

- **Voahangy Rasolofo**, PhD, HDR, Chef de l'unité jusqu'en mai 2016
- **Niaina Rakotosamimanana**, PhD, Chef de l'unité, à partir de mai 2016
- **Mamy Serge Raherison**, MD, chef du Centre National de Référence des Mycobactéries

Personnel permanent :

- Surveillante 1
- Techniciens 4
- Agents de laboratoire 2
- Project Manager 1

Stagiaires :

- Thèse de sciences 4
- Master 2 3
- Master 1 1



### V. Productions scientifiques

#### V.1. Publications

- Rabodoarivelo MS, Aerts M, Vandamme P, Palomino JC, Rasolofo V, Martin A. Optimizing of a protein extraction method for *Mycobacterium tuberculosis* proteome analysis using mass spectrometry. J Microbiol Methods. 2016;131:144-147.
- Polena H, Boudou F, Tilleul S, Dubois-Colas N, Lecoite C, Rakotosamimanana N, Pelizzola M, Andriamandimby SF, Raharimanga V, Charles P, Herrmann JL, Ricciardi-Castagnoli P, Rasolofo V, Gicquel

B, Tailleux L. *Mycobacterium tuberculosis* exploits the formation of new blood vessels for its dissemination. Sci Rep. 2016 ; 6:33162.

- Zumla A, Rao M, Wallis RS, Kaufmann SH, Rustomjee R, Mwaba P, Vilaplana C, Yeboah-Manu D, Chakaya J, Ippolito G, Azhar E, Hoelscher M, Maeurer M; Host-Directed Therapies Network consortium\*. \*Zumla A, Rao M, Wallis R, Kaufmann S, Rustomjee R, Mwaba P, Vilaplana C, Yeboah-Manu D, Chakaya J, Ippolito G, Azhar E, Hoelscher M, Maeurer M, Ntoumi F, Yeboah-Manu D, Rasolofo V, Munderi P, Singh N, Aklillu E, Padayatchi N, Macete E, Kapata N, Mulenga M, Kibiki G, Mfinanga S, Nyirenda T, Maboko L, Garcia-Basteiro A, Rakotosamimanana N, Bates M, Reither K, Gagneux S, Edwards S, Mfinanga E, Abdulla S, Cardona PJ, Russell JB, Gant V, Noursadeghi M, Elkington P, Bonnet M, Menendez C, Dieye, N. T, Diarra B, Maiga A, Aseffa A, Parida S, Wejse C, Petersen E, Kaleebu P, Oliver M, Craig G, Corrah T, Tientcheu L, Antonio M, McHugh TD, Sheikh A, Ramjee G, Churchyard G, Steyn A, Grobusch M, Sanne I, Martinson N, Madansein R, Wilkinson RJ, Mayosi B, Schito M. Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent progress, and future prospects. Lancet Infect Dis. 2016;16(4):e47-63.

## V.2. Communications orales

- Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Doherty MT, Gicquel B, Zumla A, Rasolofo VR. Early biomarkers associated with progression of Latent Tuberculosis Infection to clinically active disease and patients treatment success. 8<sup>th</sup> EDCTP Forum, 06-09 November 2016, Lusaka Zambia.
- Rakotosamimanana N. Les défis du monde moderne face à la tuberculose. Rencontre avec un chercheur, Institut Français de Madagascar. 10 Sept 2016, Antananarivo, Madagascar.

## V.3. Communications affichées

- Ranaivomanana P, Tailleux L, Rasolofo V, Rakotosamimanana N. Cytokine bio-signatures associated with extra-pulmonary tuberculosis clinical strains. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29 Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France
- Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Doherty MT, Gicquel B, Zumla A, Rasolofo VR. Early biomarkers associated with both tuberculosis treatment outcome and progression of a Latent Infection to clinically active disease. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29-Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France
- Rakotosamimanana N, Raharimanga V, Rasolofo VR. Comparison of the TB-LAMP technology with smear microscopy and GeneXpert MTB/RIF for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Madagascar. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29 Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France
- Rasolofo V\*, Benabdessalem C\*, Diop D\*, Lecher S, Ouni R, Barbouche MR, Mascart F, Loch C, Riveau G, Gaayeb L, Dirix V, Schacht AM, Mielcarek N and the TB-LaTAS consortium. Diagnostic potential of HBHA-induced IFN- $\gamma$  release assay for detection of latent tuberculosis in African populations with different levels of exposure. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29 Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France.
- Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Doherty MT, Gicquel B, Zumla A, Rasolofo VR. Early biomarkers associated with both tuberculosis treatment outcome and progression of a Latent Infection to clinically active disease. Tuberculosis 2016. 06-09-Sept 2016, Institut Pasteur, Paris, France.
- Rabodoarivelo MS, Aerts M, Vandamme P, Devreese B, Palomino JC, Rasolofo V, Martin A. Proteomic analysis of isoniazid resistant and susceptible clinical isolates of *M. tuberculosis*. 37<sup>ème</sup> Congrès de l' "European Society of Mycobacteriology" (ESM), Catane, Italie, 03 -06 juillet 2016.
- Conceição EC, Olessa-Daragon X, Magdinier Gomes H, Refregier G, Coll F, Ratovonirina N, Rasolofo-Razanamparany V, Lopes NL, Batista Lima KV, Duarte RS, Suffys P, van Soolingen D, Gagneux S, Sola C. *Mycobacterium tuberculosis* East African Indian (EAI)- SNP diversity suggests common ancestry for



Brazil-Pará and Malawi isolates potentially linked to slave trade. 13<sup>th</sup> International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases. Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, 10-13 May 2016.

#### **V.4. Thèses et mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité**

- Alice Machado, 30 Juin 2016. Etude de la réponse immune induite par des bactéries associées à la tuberculose extra-pulmonaire, Université de Montpellier, Master 1 Biologie-Santé.

### **VI. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise**

#### **VI.1. Formations et enseignements**

- Cours international donné: 2
- Formations reçues : 7
- Enseignements magistraux : 2
- Enseignements pratiques Universitaires : 2
- Réunions de l'école doctorale de rattachement à l'Université d'Antananarivo

#### **VI.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales**

- PNLT-Ministère de la Santé Publique de Madagascar
- PNLT : Membre du Comité Technique du programme TB-MR
- Membre de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires

## Unité Peste

L'Unité Peste regroupe l'Unité de recherche sur la peste, le Laboratoire Central Peste (LCP) du Ministère de la Santé Publique (MSan) et l'Unité de production de tests de diagnostic rapide de la peste. Le LCP est le laboratoire national référent pour le diagnostic biologique de la peste à Madagascar et dans la région Africaine. Le LCP est aussi un Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste.

Les différentes activités sur la peste voient le concours de plusieurs disciplines et impliquent ainsi d'autres unités de l'IPM : les unités d'Epidémiologie, d'Entomologie Médicale et d'Immunologie des Maladies Infectieuses. Actuellement, les activités de recherches sont orientées vers la compréhension de la persistance de la peste à Madagascar et aborde en particulier la réponse immune chez les rongeurs réservoirs de la maladie et chez l'homme, et les caractéristiques génétiques de l'agent pathogène. La détermination des facteurs de risque et la modélisation de la transmission ont été abordées dans le cadre d'un projet d'étude sur les zoonoses.

Enfin, le CCOMS peste a continué à assurer des services intéressant les programmes de l'OMS d'intérêt régional et mondial. En effet, l'expertise en matière de diagnostic a permis de répondre aux besoins du pays et d'autres pays extérieurs (fourniture de tests de diagnostic rapide dans le cadre de la surveillance en Tanzanie)

### I. Activités

#### I.1. Activités coordonnées par l'entité

Les activités présentées dans ce rapport s'inscrivent dans le prolongement des différents projets incluant l'étude génétique de *Yersinia pestis*, l'étude des facteurs environnementaux et socio-économique associés aux risques de maladies zoonotiques, le suivi épidémiologique de la population du vallon de Metzinger et la démonstration de la présence de la forme asymptomatique de peste. Un projet mis en place au cours de l'année d'exercice y est décrit.

##### Activités de recherche

- **Peste-ASM-MJG** : Suivi épidémiologique de la population du vallon Metzinger et ses abords à Mahajanga.
- **Peste-ATB®** : Surveillance de la sensibilité de *Yersinia pestis* aux antibiotiques et caractérisation de la nouvelle souche résistante à la streptomycine.
- **Peste-FAS** : Peste asymptomatique et rôle du système immunitaire de l'hôte.
- **Peste-IPM** : Lutte et surveillance des rats dans l'enceinte de l'IPM et les quartiers avoisinants.
- **Peste-LEPTO** : Circulation de la leptospirose chez le bétail des abattoirs d'Antananarivo et de Moramanga.
- **Peste-LAMP** : Mise au point de la technique LAMP pour la détection de *Yersinia pestis* dans les prélèvements biologiques.
- **Peste-SELV** : Etude écologique et épidémiologique des petits mammifères de Madagascar : approche préliminaire.
- **Peste-TANA** : Surveillance de la peste murine en zone urbaine d'Antananarivo.
- **Peste-VOCs** : Détection de produit de métabolite volatile (VOCs) indicateur de résistance aux antibiotiques chez *Y. pestis*.
- **Peste-PAMM** : Parasites Associés aux Micromammifères Malgaches.
- **Peste-PRIZM** : Zoonoses des rongeurs : facteurs environnementaux et socio-économiques associés aux risques.

### Activités de santé publique

- **Peste-LC** : Laboratoire Central de la Peste : surveillance de la peste humaine.
- **Peste-CCOMS** : Centre collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste.

### I.2. Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

Afin de remplir ses missions, l'Unité Peste travaille en étroite collaboration avec d'autres entités de l'IPM telles que l'Unité d'Entomologie Médicale pour le volet vecteur de la maladie, et avec l'Unité d'Epidémiologie pour le volet investigation d'épidémie.

## II. Faits marquants de l'année

- Mission des Drs E Carniel et W Lathem, Unité des Yersinias Institut Pasteur, Paris, dans le cadre de la préparation de la mise en place de l'Unité Mixte de Recherche sur la peste
- Emergence de la peste dans la région du Sud-Est du pays en 2016 : il s'agit d'une zone où n'avait jamais été notifié aucun cas de peste auparavant. C'est une zone en dehors des foyers connus, très enclavée, sans route praticable, sans moyen de communication, et dans une zone peu sûre du fait de la présence de voleurs de bétail.
- Mission du Dr Eric Bertherat, épidémiologiste de l'OMS à Genève, pour appuyer le pays dans le cadre de cette épidémie au Sud-Est.
- LCP-CCOMS assure plusieurs activités conformément aux termes de référence « Lutte et recherche sur la peste » qui intéressent l'OMS ; l'année 2016 a été marquée par l'ouverture à d'autres pays (surveillance avec Tanzanie).
- Désignation de l'Unité Peste-IPM en tant qu'entité qui organisera le 13<sup>ème</sup> Symposium International sur *Yersinia* en 2019.
- Intégration dans les cadres scientifiques de deux chercheurs de l'Unité Peste (Voahangy Andrianaivoarimanana et Beza Ramasindrazana)

## III. Perspectives pour 2017

L'Unité Peste, en tant que support technique auprès du Ministère de la Santé Publique, continuera de mener des missions d'investigation d'épidémie de peste. Elle assurera ses activités de confirmation des cas de peste, de production et distribution de tests de diagnostic rapide (TDR F1 Peste) pour les foyers pesteux périphériques et l'accueil de stagiaires aussi bien nationaux qu'internationaux dans le cadre de ses activités de formation et d'encadrement et de CCOMS. Pour l'année 2017, la mise en place de projets de collaboration avec l'Université d'Arizona, d'un projet de prévention avec l'USGS National Wildlife Health Center et la mise en place d'un protocole d'étude écologique et épidémiologique des petits mammifères seront envisagés.

## IV. Personnel de l'entité

### IV.1. Les cadres scientifiques

- Minoarisoa Rajerison, PhD, Chef de l'Unité Peste, Chargé de Recherche
- Voahangy Andrianaivoarimanana, PhD, Adjointe au Chef de l'Unité Peste, Assistant de Recherche (1<sup>er</sup> janvier 2017)
- Soanandrasana Rahelinirina, PhD, Assistant de Recherche
- Beza Ramasindrazana, PhD, Assistant de Recherche (1<sup>er</sup> janvier 2017)

### IV.2. Personnel permanent

- Fehivola Andriamiarimanana, surveillante de laboratoire (IPM)
- Mirana Randriamalala, Project Manager (IPM)
- Michel Ranjalaha, technicien animalier (IPM)

- Joely Razafilaintsoa, agent de laboratoire (IPM)
- Delor Raveloson, agent de laboratoire (IPM)
- Hanitra Ravelonoro, agent de laboratoire (IPM)
- Lalao Angeltine Ralafiarisoa, technicienne de laboratoire (détachée MinSan)
- Noro Randriananja, technicienne de laboratoire (détachée MinSan)
- Mamy Ratsimba, technicien de laboratoire (détaché MinSan)
- Soloandry Rahajandraibe, technicien de laboratoire (détaché MinSan)
- Alain Rakotonirina, agent de laboratoire (détaché MinSan)

### IV.3. Stagiaires

- Rado Rakotonanahary, Thésard
- Faniry Rakotoarimanana, Thésarde
- Mercia Rasoanoro, Thésard
- Sitraka Rakotosamimanana, Thésard
- Lantoniaina Iharisoa Alice, Master2
- Nadia Joëlle Lovaniaina, Master2
- Mamionah Noro Jully Parany, Master2
- Fanohinjanaharinirina Rasoamalala, Master2
- Lovasoa Randriantseho, Master2

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Mélade J, Wieseke N, Ramasindrazana B, Flores O, Lagadec E, Gomard Y, Goodman SM, Dellagi K, Pascalis H. An eco-epidemiological study of Morbilli-related paramyxovirus infection in Madagascar bats reveals host-switching as the dominant macro-evolutionary mechanism. *Sci Rep*. 2016 ;6:23752.
- Kreppel KS, Telfer S, Rajerison M, Morse A, Baylis M. Effect of temperature and relative humidity on the development times and survival of *Synopsyllus fonquerniei* and *Xenopsylla cheopis*, the flea vectors of plague in Madagascar. *Parasit Vectors*. 2016 ;9:82.
- Giorgi E, Kreppel K, Diggle PJ, Caminade C, Ratsitorahina M, Rajerison M, Baylis M. Modeling of spatio-temporal variation in plague incidence in Madagascar from 1980 to 2007. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2016 ;19:125-135.
- Mélade J, McCulloch S, Ramasindrazana B, Lagadec E, Turpin M, Pascalis H, Goodman SM, Markotter W, Dellagi K. Serological Evidence of Lyssaviruses among Bats on Southwestern Indian Ocean Islands. *PLoS One*. 2016 ;11(8):e0160553.
- Wilkinson DA, Duron O, Cordonin C, Gomard Y, Ramasindrazana B, Mavingui P, Goodman SM, Tortosa P. The Bacteriome of Bat Flies (Nycteribiidae) from the Malagasy Region: a Community Shaped by Host Ecology, Bacterial Transmission Mode, and Host-Vector Specificity. *Appl Environ Microbiol*. 2016 ;82(6):1778-88.

### V.2. Communications orales

- Rajerison M. Pneumonic plague transmission, Moramanga Madagascar, 2015. 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, October 25 –28, Tbilisi, Georgia.
- Andrianaivoarimanana V, Rabeviloma, Andriananja N, Raveloson MO, Rajerison M. Pneumonic plague outbreak of Mandritsara: the involvement of traditional healers. 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, October 25 –28, Tbilisi, Georgia.
- Rahelinirina S, Telfer S, Andrianaivoarimanana V, Soarimalala V, Goodman S, Rajerison M. Plague infection in endemic small mammals in Madagascar. 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, October 25 –28, Tbilisi, Georgia.

- Voahangy Andrianaivoarimanana, Rabeviloma, Noro Andriananja, Mamy O. Raveloson, Minoarisoa Rajerison. Pneumonic plague outbreak of Mandritsara: the involvement of traditional healers. 15<sup>th</sup> Medical Biodefense Conference, April 28, Munich, Germany.

### V.3. Communications affichées

- Rakotoarimanana F, Voahangy Andrianaivoarimanana, Samuel Andrianalimanana; Lila Rahalison, Minoarisoa Rajerison. *Yersinia pestis* susceptibility to antimicrobials and resistance occurrence in Madagascar. 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, October 25 –28, Tbilisi, Georgia.

### V.4. Thèses et mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité

- John Theodore Patrick, soutenu le 09 Mai 2016. Surveillance murine et étude de la sensibilité à la peste chez le rat dans la zone urbaine d'Antananarivo. Université de Mahajanga, Master 2.
- Asinely ESTHERLINE, soutenu le 29 Juillet 2016. Mise au point des techniques d'identification des haemoparasites chez les micromammifères de Moramanga et détermination du taux de portage. Université de Tuléar, Master 2.
- Sati Maria RAVAOARINORO, 25 novembre 2016. Diagnostic moléculaire et bactériologique de la leptospirose chez le bétail des tueries d'Antananarivo et de Moramanga. Université d'Antananarivo, Master 2.
- Nicolas BERGER. Confirmation biologique de la peste. Stage B2 de l'Institut Supérieur des Biotechnologies de Paris (Sup'Biotech).

## Unité de Réalisation d'Etudes Cliniques

L'Unité de Réalisation d'Etudes Cliniques a été créée en juillet 2016. Cette Unité était liée auparavant à l'Unité d'Epidémiologie et se nommait la Cellule réalisatrice de projets (CRP). La CRP a permis de réaliser des projets communs avec d'autres unités de l'IPM ainsi qu'avec des partenaires extérieurs (UNICEF, CDC, BAD). Le volume d'activité de cette cellule et les métiers qui la caractérisent ont justifié la création d'une unité indépendante de l'Unité d'Epidémiologie.

L'UREC a été créée pour développer la Recherche Clinique. Elle permet de faire le lien entre la recherche fondamentale et la recherche opérationnelle. Son objectif est de mener des études cliniques selon les bonnes pratiques cliniques afin de pouvoir répondre aux exigences internationales. Elle est constituée de personnes couvrant les différentes activités des essais cliniques : mise en place et suivi des études, gestion de projets, data management (collecte des données), assurance qualité, pharmacovigilance afin d'assurer la sécurité des personnes participant aux études.

### I. Activités de recherche

En 2016, l'unité a mis en œuvre les les projets suivants :

- Comparaison entre la recherche active des cas de paludisme et l'administration de masse de médicaments autour d'un cas index de paludisme. Essai randomisé par grappes dans 14 districts des hautes terres centrales de Madagascar mené pour éclairer le le programme national de lutte contre le paludisme sur la meilleure stratégie d'élimination du paludisme : Fiche **PALU-HTC**
- Facteurs de Risques d'infections aux maladies Zoonotiques Parmi la Population du district de Moramanga. Fiche **PESTE-PRIZM**
- Evaluation économique du projet de démonstration sur l'intégration du diagnostic et du traitement de la pneumonie dans la prise en charge communautaire du paludisme. Fiche **EPI-i-CCM**
- Economic burden of Influenza in Madagascar. Fiche **VIRO-SARI**
- Pertussis Immunization Programs in Low Income Countries. Fiche **UBE-PERILIC**
- Evaluation des nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose intrathoracique de l'enfant dans trois villes d'Afrique subsaharienne : Abidjan (Côte d'Ivoire), Yaoundé (Cameroun) et Antananarivo (Madagascar). Fiche **TB Kids**

### II. Faits marquants de l'année

- Création de l'Unité en Juillet 2016. Recrutement de personnels afin de pourvoir les différents postes requis dans la réalisation d'études cliniques selon les normes internationales.
- Participation à l'initiative « International Network Clinical ResEARch Sustainable InitiativEs » (INCREASE) dont l'objectif est de dynamiser et accroître la Recherche Clinique au sein du RIIP.
- Création d'un groupe de travail en Décembre 2016 avec les CHU et la faculté de médecine pour développer la Recherche Clinique à Madagascar.

### III. Perspectives pour 2017

- Renforcer les compétences en recherche Clinique au sein de l'unité par des formations et outils de travail
- Répondre aux besoins des unités de Recherche de l'IPM pour l'exécution d'essais cliniques
- Animer les formations en Recherche Clinique au sein du RIIP
- Au sein de l'initiative INCREASE, participer à l'élaboration de procédures et de modèles (protocole, budget, CRF, etc.) permettant d'aider les chercheurs à établir leur projet dès le départ selon les bonnes pratiques cliniques

- Elaborer une stratégie de développement de la Recherche Clinique à Madagascar avec les CHU et la faculté de Médecine.

#### IV. Personnel de l'entité



##### Les cadres scientifiques

- Dr Aina Nirina HARIMANANA, chef d'unité, PhD
- Mme Gwenaelle CARN, adjointe au chef d'unité

##### Personnel permanent :

- Dr Arthur RANDRIAMANANTENA, médecin
- Dr Judickaëlle IRINANTENAINA, médecin
- Mme Anny RANDRIAMORAMANANA, data manager

##### Stagiaires :

- Antso RAHERINANDRASANA
- Mme Marilyns Victoire RAZAKAMANANA (jusqu'en Juillet 2016)

#### V. Productions scientifiques

##### V.1. Thèses et mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité

- Dr Antso RASENDRAHASINA. Recours aux soins en cas de paludisme dans les clusters d'étude des hautes terres centrales. Mémoire soutenu en Décembre 2016. Master 2 Santé Publique – PASTEUR CNAM

#### VI. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

##### VI.1. Formations et enseignements

- Formation sur les bonnes pratiques cliniques en Juillet 2016
  - o Participants : Personnel de l'UREC et 2 ARCs de l'unité d'épidémiologie (10 personnes au total)
  - o Objectifs : Former et préparer ces participants à l'obtention d'une attestation en ligne (global health network).

# Unité de Recherche sur le Paludisme

L'Unité de Recherche sur le Paludisme a essentiellement pour mission d'éclairer le Ministère de la santé publique sur l'efficacité des outils de lutte recommandés par la politique nationale de lutte contre le paludisme et sur la caractérisation de *Plasmodium* à Madagascar. Les thèmes de recherche de l'unité portent sur les antipaludiques (incluant les remèdes) et leur efficacité; et le diagnostic et la surveillance épidémiologique du paludisme au sens large du terme. Elle a aussi une importante activité de formation.

## I. Activités

En 2016, les principales réalisations sont réparties dans deux volets, sachant que l'aspect formation était principalement inclus dans la réalisation et la mise en place des projets.

### I.1. Activités de recherche

- Mise en place de la production de gamétocytes de *Plasmodium falciparum* 3D7 et de l'isolat *P. falciparum* 2012-532 : fiche **Palu\_Gametocyte**
- Amélioration des tests *in vitro* pour évaluer l'activité antiplasmodiale des remèdes antipaludiques : fiche **Palu\_Plante\_VITRO**
- Mise en place du modèle murin pour l'étude de l'activité antipaludique des remèdes traditionnels : fiche **Palu\_Plante\_VIVO**
- Comparaison entre la recherche active des cas de paludisme et l'administration de masse de médicaments autour d'un cas index de paludisme pour informer le programme national de lutte contre le paludisme sur la meilleure stratégie d'élimination du paludisme : fiche **Palu-HTC**

### I.2. Activités de santé publique

- Enquête sur les Indicateurs du Paludisme à Madagascar en 2016 : fiche **Palu-MIS2016**
- Création de banque de frottis sanguins de collection à *Plasmodium sp.* : fiche **Palu-Diagnostic**
- Apport du diagnostic parasitologique dans le contexte de l'élimination du paludisme à Madagascar : fiche **Palu\_RDT\_HTC**
- Détection des infections plasmodiales à non-*Plasmodium falciparum* : fiche **Palu-P. ovale**

## II. Faits marquants de l'année

L'année 2016 a été marquée par :

- la réalisation du projet « Enquête sur les Indicateurs du Paludisme à Madagascar en 2016 ». Cette étude a permis de générer des données utiles et utilisables, et fiables sur la situation du paludisme au niveau national à Madagascar que l'on pourrait qualifier de stationnaire en se référant aux données de 2011;
- le démarrage du projet « Comparaison entre la recherche active des cas de paludisme et l'administration de masse de médicaments autour d'un cas index de paludisme ». Ce projet devrait permettre de proposer la meilleure stratégie à fin d'élimination du paludisme sur les hautes terres centrales de Madagascar;
- la mise en place des méthodes *in vitro* et *in vivo* pour évaluer respectivement les activités antiplasmodiales et antipaludiques des remèdes traditionnels utilisés pour soigner le paludisme.

## III. Perspectives pour 2017

Les perspectives pour l'année 2017 sont axées sur trois principaux points :

- Reprise de la surveillance de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux médicaments communément utilisés à Madagascar et dans l'archipel des Comores : artémisinine et ses dérivés (pipéraquline en priorité) et les antifolates (l'association sulfadoxine/pyriméthamine en particulier).



- Dans le cadre de la collaboration avec l'Université de Mahajanga et de l'Université de Toliara, poursuite de l'étude des remèdes anti-fièvres aux vertus antipaludiques bien que cette activité reste une activité secondaire par rapport aux priorités établies.
- Réalisation du projet "Comparaison entre la recherche active des cas de paludisme et l'administration de masse de médicaments autour d'un cas index de paludisme pour informer le programme national de lutte contre le paludisme sur la meilleure stratégie d'élimination du paludisme", qui est notre projet phare pour l'année.
- Amélioration du plateau technique nécessaire à la détection de l'infection plasmodiale en mettant en place entre autre la technique LAMP (« Loop Mediated Isothermal Amplification »)

#### IV. Personnel de l'entité



##### Cadres scientifiques

- Milijaona Randrianarivelosia, PhD, HDR, chef d'unité
- Elisabeth Ravaoarisoa, PhD
- Voahangy Andrianaranjaka, PhD

##### Personnels permanents

- Surveillant 1
- Techniciens 3
- Aide-technicien 1
- Agent de laboratoire 1
- Gestionnaire de projet 1
- Secrétaire 1

##### Stagiaires reçus au cours de l'année

- Master 1, Ecole Polytechnique de Lyon : 1
- Visiteur scientifique (enseignant de l'Université de Toliara) : 1
- Programme de formation en épidémiologie de terrain de la Commission de l'Océan Indien (FETP-COI) : 2
- Capacité en médecine tropicale : 1

- Stage de perfectionnement (étudiante en médecine, Université d'Antananarivo) : 1

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Pearson RD, Amato R, Auburn S, Miotto O, Almagro-Garcia J, Amaratunga C, Suon S, Mao S, Noviyanti R, Trimarsanto H, Marfurt J, Anstey NM, William T, Boni MF, Dolecek C, Tran HT, White NJ, Michon P, Siba P, Tavul L, Harrison G, Barry A, Mueller I, Ferreira MU, Karunaweera N, [Randrianariveლოსია M](#), Gao Q, Hubbart C, Hart L, Jeffery B, Drury E, Mead D, Kekre M, Campino S, Manske M, Cornelius VJ, MacInnis B, Rockett KA, Miles A, Rayner JC, Fairhurst RM, Nosten F, Price RN, Kwiatkowski DP. Genomic analysis of local variation and recent evolution in *Plasmodium vivax*. *Nat Genet*. 2016 Jun 27. doi: 10.1038/ng.3599. [Epub ahead of print]
- Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, Rahim-Awab G, Barnadas C, Berry A, Boum Y, Bustos MD, Cao J, Chen JH, Collet L, Cui L, Thakur GD, Dieye A, Djallé D, Dorkenoo MA, Eboumbou-Moukoko CE, Espino FE, Fandeur T, Ferreira-da-Cruz MF, Fola AA, Fuehrer HP, Hassan AM, Herrera S, Hongvanthong B, Houzé S, Ibrahim ML, Jahirul-Karim M, Jiang L, Kano S, Ali-Khan W, Khanthavong M, Kreamsner PG, Lacerda M, Leang R, Leelawong M, Li M, Lin K, Mazarati JB, Ménard S, Morlais I, Muhindo-Mavoko H, Musset L, Na-Bangchang K, Nambozi M, Niaré K, Noedl H, Ouedraogo JB, Pillai DR, Pradines B, Quang-Phuc B, Ramharter M, [Randrianariveლოსია M](#), Sattabongkot J, Sheikh-Omar A, Silué KD, Sirima SB, Sutherland C, Syafruddin D, Tahar R, Tang LH, Touré OA, Tshibangu-wa-Tshibangu P, Vigan-Womas I, Warsame M, Wini L, Zakeri S, Kim S, Eam R, Berne L, Khean C, Chy S, Ken M, Loch K, Canier L, Duru V, Legrand E, Barale JC, Stokes B, Straimer J, Witkowski B, Fidock DA, Rogier C, Ringwald P, Ariey F, Mercereau-Puijalon O; KARMA Consortium. A Worldwide Map of *Plasmodium falciparum* K13-Propeller Polymorphisms. *N Engl J Med*. 2016 ;374(25):2453-64.
- [Kesteman T](#), [Randrianariveლოსია M](#), Piola P, Rogier C. Post-deployment effectiveness of malaria control interventions on *Plasmodium* infections in Madagascar: a comprehensive phase IV assessment. *Malar J*. 2016 ;15:322. doi: 10.1186/s12936-016-1376-5.
- MalariaGEN *Plasmodium falciparum* Community Project. Genomic epidemiology of artemisinin resistant malaria. *Elife*. 2016 ;5. pii: e08714.
- [Kesteman T](#), [Randrianariveლოსია M](#), Raharimanga V, Randrianasolo L, Piola P, Rogier C. Effectiveness of malaria control interventions in Madagascar: a nationwide case-control survey. *Malar J*. 2016 ;15(1):83.
- [Kesteman T](#), Rafalimanantsoa SA, Razafimandimby H, Rasamimanana HH, Raharimanga V, Ramarosandratana B, Ratsimbasoa A, Ratovonjato J, Elissa N, Randrianasolo L, Finlay A, Rogier C, [Randrianariveლოსია M](#). Multiple causes of an unexpected malaria outbreak in a high-transmission area in Madagascar. *Malar J*. 2016 ;15(1):57.
- Juliano JJ, Parobek CM, Brazeau NF, Ngasala B, [Randrianariveლოსია M](#), Lon C, Mwandagaliwa K, Tshetu A, Dhar R, Das BK, Hoffman I, Martinson F, Mårtensson A, Saunders DL, Kumar N, Meshnick SR. Pooled Amplicon Deep Sequencing of Candidate *Plasmodium falciparum* Transmission-Blocking Vaccine Antigens. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 ;94(1):143-6.
- Mattern C, Pourette D, Raboanary E, [Kesteman T](#), Piola P, [Randrianariveლოსია M](#), Rogier C. "Tazomoka Is Not a Problem". Local Perspectives on Malaria, Fever Case Management and Bed Net Use in Madagascar. *PLoS One*. 2016 ;11(3):e0151068.
- Ramasindrazana B, Dellagi K, Lagadec E, [Randrianariveლოსია M](#), Goodman SM, Tortosa P. Diversity, Host Specialization, and Geographic Structure of Filarial Nematodes Infecting Malagasy Bats. *PLoS One*. 2016 ;11(1):e0145709.

## V.2. Communications orales

- Randrianariveლოსია M. Echecs dans la lutte contre le paludisme à Madagascar. Séance plénière. Akademia Malagasy. Mars 2016, Antananarivo, Madagascar.
- Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, Rasoloharimanana T, Rakotomalala E, Raherinjafy R, Randrianasolo L, Domarle O, Perraut R, Mercereau-Puijalon O, Rogier C, Randrianariveლოსია M, Vigan-Womas I. Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously *Plasmodium* and *Anopheles* biomarkers. Institut Pasteur International Network Symposium, November 29 - December 2, 2016, Paris, France.<sup>1</sup>
- Andrianaranjaka V, Randriamiarinjatovo D, Casey M, Rabearivony A, Raherinjafy R, Jahevitra M, Ravaoarisoa E, Randrianariveლოსია M. Sympatric *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* in Madagascar prior to ACT and LLIN use. Genomic Epidemiology of Malaria (GEM) conference, June 2016, Cambridge, Hinxton.<sup>2</sup>

## V.3. Communications affichées

- Girond F, Madec Y, Kesteman T, Randrianariveლოსია M, Randremanana R, Randriamampionona L, Hedje J, Cotte A, Rogier C, Piola P. Evaluating long-lasting insecticidal net effectiveness over time using sentinel surveillance network: evidence from Madagascar. ASTMH 65th Annual Meeting, November 13-17, 2016, Atlanta, USA.
- Randrianasolo L, Ravaoarisoa E, Ramarokoto C, Randriamampionona L, Rakotoarivony C, Hedje J, Piola P, Randrianariveლოსია M. Reliability of rapid diagnostic tests to assess malaria trends in Madagascar through a sentinel fever surveillance network. ASTMH 65th Annual Meeting, November 13-17, 2016, Atlanta, USA.
- Indriambelo A, Raholimalala EN, René de Roland L, Fatiany R, Rasoavolonjanahary M, Ravaoarisoa E, Randrianariveლოსია M. Activité de l'extrait aqueux de *Gonioma malagasy* (Apocynaceae) contre *Plasmodium falciparum*. Symposium International de Chimie Verte, 10-11 Novembre 2016, Antananarivo, Madagascar.

## VI. Activités de formations, d'enseignement et d'expertise

- Formation en microscopie et en gestion de matières biologiques dans la cadre de la réalisation des projets pour des techniciens et enquêteurs en CDD.
- Contribution du chef d'Unité à l'enseignement à l'Université d'Antananarivo et à l'Université de Toliara (Faculté de Médecine); et Université de Mahajanga (Faculté des Sciences).

---

<sup>1</sup> 3 min de présentation orale en séance plénière et un poster. **Prix Robert Deschiens.**  
<https://ipmada.ga/RobDech2016>

<sup>2</sup> 3 min de présentation orale en séance plénière et un poster

## 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) pour la poliomyélite et la rougeole, le centre national de référence pour la grippe (CNRG), tous deux reconnus par l'organisation mondiale de la santé (OMS), le LNR pour la rage et le LNR pour les arbovirus. En 2014, le Ministère de l'élevage a désigné l'unité de virologie comme Laboratoire de Référence National (Arrêté N° 13497/2014). Ces différents laboratoires sont impliqués dans des activités de surveillance, de recherche et de formation. Les laboratoires de l'unité sont souvent les seuls laboratoires, dans la région, capables de faire le diagnostic de certaines infections virales affectant l'homme ou l'animal.

L'unité dispose par ailleurs d'un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (NSB3) permettant de répondre aux exigences internationales en termes de sécurité pour l'homme et l'environnement lors de la manipulation d'agents hautement pathogènes comme les virus de la grippe aviaire.

L'unité est impliquée dans de nombreux programmes de recherche impliquant des partenaires malgaches (Ministère de la santé publique, Ministère de l'agriculture et de l'élevage, Universités) mais aussi internationaux (Institut Pasteur à Paris, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), CIRAD, Princeton University, Harvard Medical School, DUKE-National University of Singapore, ...).

### I. Activités

#### I.1. Activités coordonnées par l'entité

##### Activités de recherche

- Surveillance Environnementale des Poliovirus Sauvages et des Poliovirus Dérivés du vaccin : Fiche **Viro-ASIDE**
- Circulation d'EV-A71 et le risque d'épidémie en Afrique : Fiche **Viro-EV-A71**
- Diversité et Distribution géographique des Hantavirus à Madagascar et dans l'Océan Indien : Fiche **Viro-Hanta-MADOI**
- Epidémiologie Moléculaire des Virus de l'Hépatite B et E à Madagascar : Fiche **Viro-HepMADA**
- Séroprévalence de l'immunité antipoliomyélitique à Madagascar : Fiche **Viro-Immuno-POL**
- Vaccination Néonatale contre l'Hépatite B en Afrique : Fiche **Viro-NéoVac**
- Compréhension des Mécanismes de Transmission de la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : Fiche **Viro-RIFT-MADA**
- Étude de la Charge de la Morbidité de la Grippe Sévère à Madagascar : Fiche **Viro-SARI-Burden**
- Variation Spatiale de la Séroprévalence de la Grippe à Madagascar : Fiche **Viro-SéroMADA**
- Surveillance Virologique Intensive de la Circulation des Poliovirus avant et après Introduction du Vaccin Polio Oral bivalent : Fiche **Viro-Switch-VPOb**
- Investigation et Diagnostics Zika : Fiche **Viro-Zika**

##### Activités de santé publique

- Surveillance des Décès attribuables aux Infections Respiratoires Aigües : Fiche **Viro-SuDIRA**
- Surveillance de la Rage à Madagascar : Fiche **Viro-SuRage**
- Surveillance de la Grippe et des Infections Respiratoires à Madagascar : Fiche **Viro-SurvGIR**
- Surveillance des Paralysies Flasques Aigües et de la Poliomyélite à Madagascar : Fiche **Viro-SurvPFA**
- Surveillance des Arboviroses à Madagascar : Fiche **Viro-SurvArbo**
- Surveillance de la Rougeole à Madagascar : Fiche **Viro-SurvRo**

#### I.2. Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Etude des Zoonoses liées aux Rongeurs et des Arboviroses à Madagascar : Fiche **ZORA/PRISM** (Peste)

- Réseau de Surveillance Sentinelle des Maladies à Potentiels Epidémiques à Madagascar : Fiche **EPI-SENTFI** (Epidémiologie)
- Nouvelle Approche de Lutte contre la Malnutrition Infantile : Fiche **EPI-AFRIBIOTA** (Epidémiologie)

## II. Faits marquants de l'année

- Suite aux épidémies liées à la circulation de virus vaccinaux dérivés du vaccin contre la poliomyélite (VDPV de type 1), l'unité de virologie par l'intermédiaire de son laboratoire national de référence OMS pour la poliomyélite a mis en place la surveillance environnementale du virus de la poliomyélite comme recommandé par l'OMS. Parallèlement à cette surveillance, l'unité a développé un programme de recherche destiné à mesurer l'immunité antipoliomyélitique chez des enfants de différentes régions de Madagascar et mesurer l'efficacité du switch du vaccin polio oral trivalent vers le vaccin polio oral bivalent lancé en Avril 2016.
- Suite à l'émergence du virus Zika en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, l'unité de virologie a mis en place une technique rapide de détection des infections par le virus Zika. Suite à la détection de microcéphalies chez des enfants, des investigations ont été menées en collaboration avec le Ministère de la Santé Publique. Les analyses se sont avérées négatives pour le virus Zika. Les tests réalisés sur des prélèvements de patients présentant des signes cliniques compatibles avec une infection à Zika, n'ont à ce jour donné aucun résultat positif.
- Enfin, l'unité a été désignée par le Ministère de la Santé Publique de Madagascar et l'OMS, pour mener une étude sur la charge de la grippe dans les infections respiratoires sévères à Madagascar. Dans ce cadre, l'unité appuie techniquement le Bureau Municipal d'Hygiène d'Antananarivo dans la collecte et la surveillance de la mortalité dans la capitale afin d'estimer les décès pouvant être associée aux infections grippales.

## III. Perspectives pour 2017

En termes de surveillance des maladies à potentiel épidémique, le CNRG en appui à la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique, renforcera la surveillance de la grippe par la mise en place d'équipements modernes permettant d'effectuer le diagnostic de la grippe, dans trois CHU de Madagascar (Toamasina, Mahajanga et Fianarantsoa). Ce projet ambitieux, entrant dans le cadre du programme PIP (Préparation à la pandémie de Grippe) coordonné par l'OMS, offrira aux CHU sélectionnés les capacités de répondre à une éventuelle épidémie de grippe dans leur région respective. Cette plateforme technologique offrira aussi les bases pour la mise en place de diagnostic moderne pour d'autres pathogènes ou maladies.

En 2017, l'unité collaborera avec des universités américaines sur des projets de recherche importants sur la prévalence de certaines maladies virales, dans des populations malagasy de différentes régions. Cette année nous permettra de valoriser les données importantes sur la thématique de la poliomyélite et de la rougeole.

Enfin l'année 2017 verra l'organisation du 6ème meeting annuel du réseau africain de surveillance de la Grippe (ANISE) qui se tiendra du 13 au 17 Novembre 2017. L'organisation de cette conférence internationale a été confiée à l'Institut Pasteur de Madagascar et sera pilotée par le chef de l'Unité de virologie.

## IV. Personnel de l'entité

### *Les cadres scientifiques*

- Jean-Michel Héraud, PhD, HDR, chef d'unité
- Soa Fy Andriamandimby, MD, adjointe au chef d'unité et responsable technique du LNR de la Rage.

- Richter Razafindratsimandresy, PhD, responsable technique du LNR OMS pour la Poliomyélite et la Rougeole
- Claudia Filippone, PhD, responsable technique du LNR des Arbovirus (Expert Technique International)
- Julia Guillebaud, MSc, responsable technique du CNR OMS pour la Grippe (jusqu'en Août 2016)
- Norosoa Razanajatovo, PhD, CNR OMS pour la Grippe
- Joelinotahiana Rabarison, MD, Médecin coordonnateur d'étude
- Lalaina Nomenjanahary, Vétérinaire

#### **Personnel permanent**

- Secrétaire/surveillante 1
- Médecins d'études cliniques 2
- Assistante manager de projet 1
- Ingénieure biologique/Correspondante qualité 1
- Assistante de projet 1
- Techniciens 15
- Agents de laboratoire 3
- Animaliers 2

#### **Stagiaires**

- PhD 4
- Vétérinaire 1
- MSc 3



## **I. Productions scientifiques**

### **IV.1. Publications**

- Maquart M, Boyer S, Rakotoharinome VM, Ravaomanana J, Tantely ML, Heraud JM, Cardinale E. High Prevalence of West Nile Virus in Domestic Birds and Detection in 2 New Mosquito Species in Madagascar. PLoS One. 2016 ;11(1):e0147589.
- Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, Kitsutani P, Yu H, Guzman G, Coulibaly D, Armero J, Jima D, Howie SR, Ampofo W, Mena R, Chadha M, Sampurno OD, Emukule GO, Nurmatov Z,

- Corwin A, [Heraud JM](#), Noyola DE, Cojocar R, Nymadawa P, Barakat A, Adedeji A, von Horoch M, Olveda R, Nyatanyi T, Venter M, Mmbaga V, Chittaganpitch M, Nguyen TH, Theo A, Whaley M, Azziz-Baumgartner E, Bresee J, Campbell H, Widdowson MA; Global Respiratory Hospitalizations—Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001977.
- Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, Bimohuen A, Brammer L, Bresee J, Bruno A, Castillo L, Ciblak MA, Clara AW, Cohen C, Cutter J, Daouda C, de Lozano C, De Mora D, Dorji K, Emukule GO, Fasce RA, Feng L, Ferreira de Almeida WA, Guiomar R, [Heraud JM](#), Holubka O, Huang QS, Kadjo HA, Kiyanbekova L, Kosasih H, Kuznierz G, Lara J, Li M, Lopez L, Mai Hoang PV, Pessanha Henriques CM, Matute ML, Mironenko A, Moreno B, Mott JA, Njouom R, Nurhayati, Ospanova A, Owen R, Pebody R, Pennington K, Puzelli S, Quynh Le MT, [Razanajatovo NH](#), Rodrigues A, Rudi JM, Tzer Pin Lin R, Venter M, Vernet MA, Wangchuk S, Yang J, Yu H, Zambon M, Schellevis F, Paget J; Global Influenza B Study. Temporal Patterns of Influenza A and B in Tropical and Temperate Countries: What Are the Lessons for Influenza Vaccination? *PLoS One.* 2016;11(3):e0152310.
  - Wesolowski A, [Mensah K](#), Brook CE, [Andrianjafimasy M](#), Winter A, Buckee CO, [Razafindratsimandresy R](#), Tatem AJ, [Heraud JM](#), Metcalf CJ. Introduction of rubella-containing-vaccine to Madagascar: implications for roll-out and local elimination. *J R Soc Interface.* 2016;13(117). pii: 20151101.
  - Rendremanana RV, [Razafindratsimandresy R](#), Andriatahina T, Randriamanantena A, Ravelomanana L, Randrianirina F, Richard V. Etiologies, Risk Factors and Impact of Severe Diarrhea in the Under-Fives in Moramanga and Antananarivo, Madagascar. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158862.
  - [Olive MM](#), Chevalier V, Grosbois V, Tran A, [Andriamandimby SF](#), Durand B, [Ravalohery JP](#), [Andriamamonjy S](#), [Rakotomanana F](#), Rogier C, [Heraud JM](#). Integrated Analysis of Environment, Cattle and Human Serological Data: Risks and Mechanisms of Transmission of Rift Valley Fever in Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(7):e0004827.
  - Bessaud M, Sadeuh-Mba SA, Joffret ML, [Razafindratsimandresy R](#), Polston P, Volle R, Rakoto-Andrianarivelo M, Blondel B, Njouom R, Delpeyroux F. Whole Genome Sequencing of Enterovirus species C Isolates by High-Throughput Sequencing: Development of Generic Primers. *Front Microbiol.* 2016;7:1294.
  - Richard L, Mouinga-Ondémé A, Betsem E, **Filippone C**, Nerrienet E, Kazanji M, Gessain A. Zoonotic Transmission of Two New Strains of Human T-lymphotropic Virus Type 4 in Hunters Bitten by a Gorilla in Central Africa. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):800-3.
  - [Andriamandimby SF](#), Lo Presti A, Lai A, Olive MM, Angeletti S, De Florio L, Cella E, [Razafindramparany M](#), [Ravalohery JP](#), [Andriamamonjy S](#), Gioffrè S, Zehender G, Mottini G, Ciccozzi M, [Heraud JM](#). Genetic diversity of hepatitis B virus (HBV) in Madagascar. *J Med Virol.* 2016;88(12):2138-2144.

## IV.2. Communications orales

- [Razafindratsimandresy R](#). Detection and molecular epidemiology of WPVs and VDPVs: VDPV-1 Outbreaks in Madagascar. Annual Regional Meeting for Polio Laboratory Network. 17-21 October 2016. Douala, Cameroun.
- [Razafindratsimandresy R](#). Virological monitoring of OPV2 withdrawal using Environmental Surveillance: Madagascar experience. Annual Regional Meeting for Polio Laboratory Network. 17-21 October 2016. Douala, Cameroun.
- [Mensah K](#), Ramamonjharisoa MB, Razafindratsimandresy R, Metcalf CJ, Heraud JM, Vanhems P. Epidémiologie de l'immunité contre la rougeole à Madagascar entre 2010 et 2014. VII<sup>e</sup> Congrès International d'Épidémiologie "Épidémiologie et santé publique". 7-9 Septembre 2016. Rennes, France.
- Rabemananjara AH, Raharinosy V, Ravalohery JP, Rafisandrantantsoa T, Andriamandimby SF, Rajerison M, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Telfer S, Rogier C, Tordo N, Heraud JM, [Filippone C](#). First serological investigation of hantavirus infection in human population from Madagascar. X<sup>th</sup> International

Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses. May 31 - June 3, 2016. Colorado State University, Fort Collins, CO, USA.

- Andriamandimby SF, Lo Presti A, Lai A, Olive MM, Angeletti S, De Florio L, Cella E, Razafindramparany M, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Giofrè S, Zehender G, Mottini G, Ciccozzi M, Heraud JM. Characterization of HBV genotypes in Madagascar and main gene fluxes migration throughout the country. H3Africa. 27-30 October 2016. Maurice.
- Heraud JM. Operating BSL-3 facilities in low income countries: The experience of Madagascar. Expert consultation meeting on the status of Laboratory capacity (BSL-3) in the WHO African Region. 21-24 November 2016. Brazzaville, Congo.

### IV.3. Communications affichées

- Razanajatovo NH, Guillebaud J, Northover M, Ratsitorahina M, Richard V, Rogier C, Piola P, Heraud JM. Estimating the burden of influenza-like illness in the Malagasy population. Incidence, Severity, and Impact of Infuenza Conference 2016. 21-22 January 2016. Paris, France.
- Guillebaud J, Heraud JM, Razanajatovo NH, Alonso WJ. Influenza Vaccination: Are we always fighting (and losing) the last battle? Options for the Control of Influenza IX. 24-28 August 2016. Chicago, US.
- Guillebaud J, Harimanana A, Rakotonanahary DA, Razakamanana M, Rabarison J, Razanajatovo NH, Rakotoarison D, Ratsitorahina M, Rakotonjanabelo L, Colombini A, Heraud JM. The burden of Influenza-associated hospitalization and economic burden in inpatients from two unit wards in Antananarivo, Madagascar. 5<sup>th</sup> African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE) Meeting. 9-11 March 2016. Kigali, Rwanda.
- Rabemananjara AH, Raharinosy V, Razafimahefa R, Ravalohery JP, Rafisandrantantsoa JT, Andriamandimby SF, Rajerison M, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Telfer S, Rogier C, Tordo N, Heraud JM, Filippone C. First serological investigation of hantavirus infection in human population from Madagascar. *Institut Pasteur International Network Scientific Symposium*, Institut Pasteur. November 29<sup>th</sup> - December 2<sup>nd</sup>, 2016. Paris, France.

### IV.4. Thèses et mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité

- Marie Marie Olive. 16 décembre 2016. Mécanismes de transmission de la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar. Université de Montpellier. Thèse de science. Montpellier, France.

## V. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### V.1. Formations et enseignements

- Formations 6 (cf. liste des formations)

### V.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Comité technique régional SEGA One Health (Surveillance Epidémiologique et Gestion des Alertes dans la région Océan Indien) COI. Membre
- International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV), Membre du Bureau Exécutif.
- African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE), Membre du Bureau Exécutif.
- WHO Technical Working Group on Influenza Severity Assessment, Expert Technique.
- International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC), Représentant IPM
- Group 'Task force Zika' IPM - DVSSE (Ministère de la Santé Publique)
- Comité de pilotage du programme élargie de vaccination (Ministère de la Santé Publique)
- Comité de lutte contre les pandémies (Ministère de la Santé Publique)
- Task Force Ebola (équipe de riposte rapide pour le prélèvement) (Ministère de la Santé Publique)



## G4 Malaria Group

Les Instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) ont vocation à conduire des recherches sur les maladies infectieuses considérées comme enjeux de Santé Publique. Pour y répondre et renforcer la dynamique du réseau, l'Institut Pasteur a décidé d'apporter son soutien à des instituts du RIIP au travers de la création de « Groupe à 4 ans » (G4). En 2013, le G4 Malaria Group a été créé pour développer un programme de recherche fondamentale sur les vecteurs du paludisme (biologie, caractérisation, génétique des populations et la résistance aux insecticides) à l'Institut Pasteur de Bangui (République Centrafricaine). En raison des crises profondes que traverse ce pays, le Groupe a été relocalisé en avril 2015 à l'Institut Pasteur de Madagascar.

L'objectif de ce Groupe est de favoriser l'émergence et le développement scientifique dans les pays du « Sud » de jeunes chercheurs originaires des pays du « Sud » par le développement de nouveaux et ambitieux programmes internationaux de recherche, en apportant des compétences non encore présentes, en promouvant une dynamique de recherche transdisciplinaire avec les unités déjà implantées au sein de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et en contribuant à la visibilité internationale sur les projets de recherches.

### I. Activités

Les activités de recherche coordonnée par le G4 s'articulent autour de :

- L'étude de la compétence et de la capacité vectorielle des principaux vecteurs du paludisme à Madagascar : Fiche **G4-CV2** ;
- L'étude des déterminants de la transmission résiduelle de paludisme (« Residual Malaria Transmission ») : Fiche **G4-RMT**
- L'étude des types et mécanismes de résistance aux insecticides chez les populations anophéliennes : Fiche **G4-RESIN**

Ils viennent en complément de la recherche développée depuis de nombreuses années par l'Unité d'Entomologie Médicale de l'PM.

### II. Faits marquants de l'année

- La mise en place d'une plate-forme d'infection artificielle sur le terrain (Andriba) à partir des porteurs de gamétocytes.
- La surveillance entomologique des vecteurs du paludisme à Marovoay.

### III. Perspectives pour 2017

Au cours de cette année, nous allons terminer le suivi longitudinal entomologique des deux ans à Marovoay (juillet 2017). Cette étude nous permettra de déterminer la capacité vectorielle de chacune des espèces présentes dans la région. De plus, d'une espèce à l'autre, la proportion de repas de sang pris sur homme peut être très variable suite à une forte pression insecticide, conduisant parfois à des piqûres aux heures inhabituelles. La compréhension des facteurs génétiques (en relation avec la pression des insecticides) impliqués dans cette composante essentielle de la capacité vectorielle représente donc un enjeu d'importance et devrait permettre, à terme, d'établir de nouvelles stratégies pour limiter la transmission du paludisme. Dans le cadre de l'étude de la compétence vectorielle, nous allons étudier les interactions entre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* chez *Anopheles gambiae* et mesurer l'effet de la résistance sur l'infection plasmodiale.

## IV. Personnel de l'entité

Les cadres scientifiques

- Dr Ousmane NDIATH, Chef du Groupe G4, PhD

Personnel permanent : 01

Stagiaires : 02



Photo du Groupe G4 Malaria. De gauche à Droite Mihajarilala RAKOTONIANA TANJONA (Technicien), Tsiriniana RAKOTONDRAIVO (Doctorant), Ousmane NDIATH (chef du groupe), Solohery Fanoumeza RANDRIAMANARIVO (Master 2).

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Ndiath MO, Eiglmeier K, Olé Sangba ML, Holm I, Kazanji M, Vernick KD. Composition and genetics of malaria vector populations in the Central African Republic. *Malar J.* 2016; 15(1):387.
- Olé Sangba ML, Deketramete T, Wango SP, Kazanji M, Akogbeto M, Ndiath MO. Insecticide resistance status of the *Anopheles funestus* population in Central African Republic: a challenge in the war. *Parasit & Vectors.* 2016; 9:230.
- Tantely ML, Goodman SM, Rakotondranaivo T, Boyer S. Review of West Nile virus circulation and outbreak risk in Madagascar: Entomological and ornithological perspectives. *Parasite.* 2016; 23: 49.

### V.2. Communications orales

- Rakotondranaivo T, Tanjona M, Tantely L & Ndiath MO. A threat of vector control linked to *Anopheles* adaptation after use of LLINs in Marovoay, Madagascar. The 3<sup>rd</sup> Institut Pasteur International Network Symposium. November 29<sup>th</sup> to December 2<sup>nd</sup>, 2016. Paris, France.

- Olé Sangba ML & Ndiath MO. Evidence of Multiple Insecticide Resistance Mechanisms in Anopheles gambiae Populations in Bangui, Central African Republic. The 3<sup>rd</sup> Institut Pasteur International Network Symposium. November 29<sup>th</sup> to December 2<sup>nd</sup>, 2016. Paris, France.
- Rakotondranaivo T. Diversité génétique des populations anophéliennes à Marovoay. Séminaire sur l'état d'avancement des travaux de thèse de L'Ecole Doctorale Génie du Vivant et Modélisation de l'Université de Mahajanga. 19-20 Décembre 2016. Hôtel les Roches rouges, Mahajanga, Madagascar.

### V.3. Communications affichées

- Rakotondranaivo T, Tanjona M, Tantely L & Ndiath MO. A threat of vector control linked to Anopheles adaptation after use of LLINs in Marovoay, Madagascar. The 3<sup>rd</sup> Institut Pasteur International Network Symposium from November 29<sup>th</sup> to December 2<sup>nd</sup>, 2016 Paris, France

## VI. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### VI.1. Formations et enseignements

- Cours sur la biologie des vecteurs, Master 2 Entomologie, Université d'Antananarivo : 6h (Fiche Formation).
- Cours sur la résistance aux insecticides, Master 2 Entomologie, Université d'Antananarivo : 8h (Fiche Formation).

### VI.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Participation à l'élaboration du plan décennal de la lutte anti-vectorielle 2017-2027 et évaluation de la transmission résiduelle du paludisme, Roll Back Malaria. Du 05 au 08 avril 2016 Dar es Salam, Tanzanie (Fiche Formation).

# Centre de Biologie Clinique

Le Centre de Biologie Clinique (CBC) est un Laboratoire d'Analyses Biomédicales polyvalent faisant partie des unités de l'Institut Pasteur de Madagascar qui assure des activités de diagnostic et participe par l'appui qu'il apporte aux autres entités de l'IPM aux missions de recherche et de santé publique de notre établissement.

## I. Activités

### I.1. Activités coordonnées par l'entité

Réalisation des analyses de biologie médicales réparties dans 05 secteurs : Hématologie, Biochimie, Immuno-sérologie, Microbiologie et l'Anatomocytopathologie.

Les analyses non réalisées au laboratoire sont sous-traitées au laboratoire CERBA Paris et dans les autres unités de l'IPM : mycobactéries, virologie.

### I.2. Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

Les coordinations des activités de recherche dont les analyses sont réalisées au CBC.

Le laboratoire participe aux activités de recherche de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) ainsi que du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP). Le laboratoire travaille surtout en collaboration avec les autres unités de recherche de l'IPM. En 2016, les activités de recherche du laboratoire portaient sur les projets:

- **UBE-BIRDY** (cf fiche projet)
- **TB-KIDS** (cf fiche projet)
- **IMI-AFRIBIOTA** (cf fiche projet)

## II. Faits marquants de l'année

- Dépôt d'une deuxième demande d'accréditation du laboratoire auprès du COFRAC en août 2016.
- Ouverture du laboratoire Avaradoha 24h/24 et 7j/7 depuis le 1<sup>er</sup> Octobre 2016,
- Extension du Centre de Prélèvement Ankorondrano
- La reprise de la prise en charge des analyses des fonctionnaires par le Ministère des finances est effective depuis le 21 octobre 2016.

## III. Perspectives pour 2017

- Dépôt d'une demande d'accréditation auprès d'un organisme accréditeur différent du COFRAC
- Augmentation du nombre de paramètres d'analyse entrant dans le champ de la future accréditation.
- Ouverture d'un second Centre de Prélèvement fin 2017 ou en 2018.

## IV. Personnel de l'entité



### Les cadres scientifiques

- Dr RANDRIANIRINA Frédérique (Médecin Biologiste)
- Dr RATSIMA Elisoa (Médecin Biologiste)
- Dr RAMPARANY Lovasoa (Médecin Biologiste)
- Dr RAHARISOLO Clairette (Anatomo-pathologiste)

Personnel permanent : 75

Le laboratoire et le Centre de prélèvement compte 75 personnes avec :

- 03 médecins biologistes
- 01 anatomo-pathologiste
- 04 cadres médico-techniques (médecins généralistes)
- 02 responsables qualité
- 01 surveillante
- 01 suppléante de la surveillante
- 01 correspondante qualité
- 24 personnels d'accueil (secrétaires et secrétaires préleveuses)
- 31 techniciens de laboratoire
- 06 aides techniciens
- 01 agent de laboratoire

Stagiaires :

En 2016, nous avons reçu 40 étudiants dont :

- 06 internes qualifiants en biologie médicale
- 02 thésards en pharmacie dont 01 a soutenu sa thèse en novembre 2016
- 01 thésard en chirurgie dentaire qui a soutenu sa thèse en octobre 2016
- 22 étudiants en préparation de licence de technicien de laboratoire
- 09 étudiants de la faculté des sciences et des écoles de paramédicaux pour des stages d'observation.

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Randremanana RV, Razafindratsimandresy R, Andriatahina T, Randriamanantena A, Ravelomanana L, Randrianirina E, and Richard V. Etiologies, Risk Factors and Impact of Severe Diarrhea in the Under-Fives in Moramanga and Antananarivo, Madagascar. PLoS One, 2016. 11(7): p. e0158862.
- Naas T, Cuzon G, Robinson AL, Andrianirina Z, Imbert P, Ratsima E, Ranosiarisoa ZN, Nordmann P, Raymond J. Neonatal infections with multidrug-resistant ESBL-producing *E. cloacae* and *K. pneumoniae* in Neonatal Units of two different Hospitals in Antananarivo, Madagascar. *BMC Infect Dis*, 2016. 16: p. 275.

### V.2. Communications orales

- Dr RANDRIANIRINA Frédérique. Interprétation de la Troponine Ultra sensible et la phase pré analytique pour les analyses médicales.
  - o Mardi de l'HOMI au CENHOSOA en partenariat avec le laboratoire M générique ; Octobre 2016.
  - o Rencontre Clinico-biologique en partenariat avec le laboratoire SANOFI ; Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona Décembre 2016.
- « Bactéries multi-résistantes : Grande menace de la santé publique à travers les observations du Centre de Biologie Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar (Octobre 2014 - Octobre 2016) » : VII Journées de la Société de Pathologie Infectieuse de Madagascar, 15-16 Novembre 2016, Akademia Malagasy Tsimbazaza Antananarivo

### V.3. Thèses et mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité

- Simon Mirana RAKOTOMALALA. Valorisation scientifique d'un remède traditionnel pour le traitement de la diarrhée animale. Faculté de médecine d'Antananarivo, Mention Médecine Vétérinaire. Juin 2016
- Joeliarimalala Tantely ROJOFITIA. Evaluation de la flore bucco-dentaire après usage de Madédentyl bain de bouche. Université de Mahajanga, Institut d'Odonto-Stomatologie Tropicale de Madagascar. Octobre 2016
- Lova Gaetan Antila RANDRIANANTENAINA. Infections respiratoires : profil et évolution de l'antibiorésistance des souches isolées à l'Institut Pasteur de Madagascar sur six ans. Faculté de Médecine d'Antananarivo, Mention Pharmacie. Novembre 2016

## VI. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### VI.1. Formations et enseignements

- Formation en interne pour le personnel du laboratoire par le personnel du laboratoire habilité à dispenser des formations
- Formation pratique et théorique des stagiaires sur les techniques de réalisation des prélèvements et/ou des analyses selon le secteur et le programme de formation.

### VI.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Le CBC et LHAÉ constitue le Centre national de référence pour *Vibrio cholerae*, *Salmonella* et *Shigella*
- Le CBC est un observatoire national sur la résistance des bactéries aux antibiotiques. A ce titre le CBC et l'Unité de Bactériologie Expérimentale se sont proposés pour être le Laboratoire National de Référence pour la lutte contre l'antibiorésistance à Madagascar.

# Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

Le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) est un laboratoire dont les activités sont axées sur la surveillance des risques sanitaires liés à l'alimentation, aux eaux et à l'environnement. Il est Centre National de Référence (CNR) des salmonelles, des shigelles et de *vibrio cholerae*, conjointement avec le Centre de Biologie Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar.

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

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

Il collabore avec les professionnels de l'agro-alimentaire 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.

## I. Activités

### I.1. Activités coordonnées par l'entité

- **La sécurité alimentaire** : prélèvements, analyses microbiologiques et recherche de mycotoxines, accompagnement - conseils auprès des entreprises, audits bonnes pratiques d'hygiène, audits HACCP ("Hazard Analysis Critical Control Point", *i.e.* Analyse des dangers - points critiques pour leur maîtrise), audits ISO 22000. Ces expertises concernent les industries agro-alimentaires, les artisans, les producteurs agricoles, les métiers de bouche (restaurateurs, pâtisseries, bouchers, traiteurs...), les métiers de distribution.
- **La sécurité sanitaire de l'eau** : prélèvements, analyses microbiologiques et chimiques des eaux de consommation, des eaux de rejets, des eaux superficielles, des eaux chaudes sanitaires (*Legionella pneumophila*) et des eaux techniques. Ces activités concernent les distributeurs d'eau, les établissements hôteliers, les industriels, les particuliers et tout projet ayant un impact sur la gestion de l'eau.
- **La formation aux professionnels** : techniques d'analyses microbiologiques de base et bonnes pratiques de laboratoire, pratique de l'assurance qualité en laboratoire; sécurité alimentaire, *i.e.* bonnes pratiques d'hygiène et HACCP. Ces formations s'adressent au personnel des entreprises en relation avec l'agroalimentaire (production ou vente), au personnel de laboratoire et aux responsables production ou qualité.

### I.2. Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- **Centre National de Référence *Vibrio*, *Salmonella*, *Shigella*** : Détection de *Salmonella*, *Shigella* et *Vibrio* spp. dans les eaux et les aliments. Réalise le sérotypage systématique des *Salmonella* spp., suite à l'identification biochimique ou protéomique. L'identification des antigènes O et H est déterminée par agglutination sur lame.

- **Afribiota** : Détermination du statut en iode des enfants suivis dans le cadre du projet Afribiota (malnutrition infantile et entéropathie environnementale pédiatrique). Fiche **EPI-AFRIBIOTA**

## II. Faits marquants de l'année

L'année 2016 a été marquée par les faits suivants :

- **Janvier** : Participation au Comité National Technique du projet Africa Solidarity trust Fund et Food and Agriculture Organization (ASTF/FAO). Ce programme vise l'accroissement de la production agricole et sylvicole ainsi que le renforcement des contrôles des menaces à la sécurité sanitaire des aliments.
- **Mai** : Participation à la 11<sup>ème</sup> édition de la Foire Internationale de Madagascar (FIM). Ce salon de professionnels a été l'occasion de mettre en avant notre offre de formation à l'endroit des entreprises agroalimentaires.
- **Juin** : Organisation d'une réunion de travail sur le soutien technique aux filières agricoles à forte valeur ajoutée, en collaboration avec Le Ministère auprès de la Présidence en charge de l'Agriculture et de l'Elevage. Cette réunion a permis une avancée considérable dans la mise en place d'un laboratoire dédié au dosage des micropolluants organiques au LHAE, afin de sécuriser la qualité des produits agricoles mis sur le marché local et à l'export.
- **Novembre** :
  - o Audit de renouvellement de l'accréditation COFRAC (portée disponible sur [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr)), en analyses microbiologiques des eaux (LAB GTA 23), des produits et environnement agroalimentaires (LAB GTA 59).
  - o Audit d'extension en analyses physico-chimiques des eaux (LAB GTA 05).

## III. Perspectives pour 2017

Les perspectives pour l'année 2017 sont :

- L'ouverture d'une annexe au LHAE à Tamatave. Elle va permettre la collecte des échantillons sur la Région, l'analyse des eaux sur place et le développement d'actions de formation à l'endroit des professionnels de la production agricole et de l'agro-transformation.
- La mise en place du laboratoire dédié au dosage des micropolluants organiques (dont les pesticides) dans les produits agro-alimentaires par chromatographie gazeuse (GC-MS) et liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Ces équipements seraient financés par le projet Banque Mondiale de Croissance Agricole et de Sécurisation Foncière (CASEF), piloté par le Ministère auprès de la Présidence en charge de l'Agriculture et de l'Elevage.



## IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

Alexandra Bastaraud-Célestin, chef de service

Personnel permanent :

- Encadrement technique 5
- Chargé de formation 1
- Responsable qualité 1
- Conseiller clientèle 1
- Surveillant 1
- Techniciens 7
- Secrétaires 2
- Agents de production 4
- Agents de laboratoire 3

Stagiaires :

- Master et plus 16
- Techniciens supérieurs 7

## V. Productions scientifiques

### V.1. Communications affichées

- Onihary AM, Razanajatovo IM, Bastaraud A, Rabetafika L, Rasolofo V. Epidémiologie moléculaire et caractérisation des souches circulantes de White Spot Syndrome Virus, isolées chez les crevettes et les crabes de Madagascar. Salon de la recherche 3ème édition. Université d'Antananarivo, 21-22 octobre 2016

## V.2. Thèses et mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité

- Claudeline HERIARIVONY. « Analyses physico-chimiques, microbiologiques et traitement des eaux souterraines (puits) de la commune rurale d'Antanifotsy (Vakinankaratra – Madagascar) par *Moringa Oleifera* », thèse de doctorat en chimie minérale, sous la Direction de RAZANAMPARANY Bruno, Faculté des Sciences de l'Université d'Antananarivo, 2016, 100 p.
- Diony RAKOTONIAINA. « Etude de la qualité du Fleuve d'Ikopa par le suivi temporel des paramètres physico-chimiques et microbiologiques, mémoire de master II en chimie, Sciences et Technologies, Université d'Antananarivo, 2016, 66 p.
- Nyaina Fandresena RAMAROSOA. « *Caractérisation des Vibrios, Aeromonas et Pseudomonas sur poissons d'eaux douces* », thèse en médecine vétérinaire, sous la direction du Pr RATSIMBAZAFIMAHEFA Rahantalalao, Faculté de médecine, Département d'enseignement des sciences et de médecine vétérinaire, Université d'Antananarivo 2016, 100 p.

## VI. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### VI.1. Formations et enseignements

- Formation théorique et pratique en techniques microbiologiques de base pour l'analyse de l'eau (4)
- Formation théorique et pratique en techniques microbiologiques de base pour l'analyse des aliments (2)
- Formation en Bonne Pratique d'Hygiène en grande distribution (1)
- Formation à la mise en place de l'ISO 22 000 en entreprise agro-alimentaire (2)

### VI.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Membre du *Codex alimentarius* de Madagascar en charge de l'élaboration des projets de textes réglementaires régissant les produits alimentaires malagasy
- Membre du global foodborne infections network de l'OMS (GFN), impliqué dans la surveillance mondiale des infections d'origine alimentaire.
- Membre du Comité National des mesures Sanitaires et PhytoSanitaires (CNSPS)
- Membre du réseau Ran'Eau fédérant l'ensemble des acteurs du secteur eau et assainissement de Madagascar
- Membre du Comité National Technique du projet Africa Solidarity trust Fund et Food and Agriculture Organization (ASTF/FAO)

# Service Médical

## I. Activités

Le Service Médical assure trois activités : le Centre de Vaccinations Internationales (CVI), le Centre de Traitement anti-Rabique (CTAR) et le Dispensaire du personnel (DISP).

- Centre de Vaccinations internationales : fiche **SM-CVI**
- Centre de Traitement Anti-Rabique : fiche **SM-CTAR**
- Dispensaire du personnel : fiche **SM-DISP**

## II. Faits marquants de l'année

- Baisse des activités du CVI
- Augmentation des activités du DISP et CTAR
- Célébration de la Journée Mondiale contre la Rage à Andoharanofotsy

## III. Perspectives pour 2017

Rénovation des locaux et renforcement en ressource humaine

## IV. Personnel de l'entité



Les médecins du Service Médical

- Dr Ravoniaina RAMIANDRASOA, Chef de Service, [ravo@pasteur.mg](mailto:ravo@pasteur.mg)
- Dr William RAKOTOMALALA, CTAR & Dispensaire, [malala@pasteur.mg](mailto:malala@pasteur.mg)
- Dr Fara Marie Annie RANDRIANARIVONY, CTAR & Dispensaire, [fmannie@pasteur.mg](mailto:fmannie@pasteur.mg)

Personnel permanent :

- Mme Caroline ANDRIANJAFY, CVI, [caroline@pasteur.mg](mailto:caroline@pasteur.mg)

## V. Productions scientifiques

### V.1. Communications orales

- Ravoniaina Ramiandrasoa. La Rage aujourd'hui. Journée mondiale contre la Rage, 22 octobre 2016, Antananarivo

### V.2. Communications affichées

- Ravoniaina Ramiandrasoa. Fantaro ny Haromotana. Journée mondiale contre la Rage, 28 Septembre 2016, Antananarivo

Formations et enseignements : 2

# Service Qualité

Le Service Qualité a en charge le pilotage des activités de management de la qualité dans le cadre de la politique et des objectifs institutionnels et l'harmonisation des différentes démarches par le biais de procédures communes aux différentes entités de l'IPM.

## I. Activités

- Assurance qualité, évaluation et audit (Fiche **SQ-AQ**) : le Service Qualité apporte son soutien aux laboratoires accrédités ou candidats à l'accréditation d'une part et accompagne les autres unités et services dans la mise en place d'une démarche qualité d'autre part. Il a en particulier une activité d'audit interne, de formation et d'habilitation à l'audit interne.
- Métrologie (Fiche **SQ-MET**) : afin de garantir la fiabilité, la justesse, la reproductibilité et la fonctionnalité des appareils de mesure, le Service Qualité assure le raccordement de ces appareils au Système International (SI) des unités et de mesure.
- Hygiène et sécurité (Fiche **SQ-HSE**) : à travers ses actions au sein du Comité Consultatif d'Hygiène et de Sécurité (CCHS), le Service Qualité est chargé en particulier de veiller au respect des règles relatives à l'hygiène, à la sécurité et à l'environnement (HSE), d'évaluer les risques professionnels, de sensibiliser et d'assurer la formation du personnel à la biosécurité et au respect de l'environnement.

## II. Faits marquants de l'année

Soutien au LHAE pour le renouvellement de l'accréditation et au CBC pour l'obtention de l'accréditation (Norme 151789).

## III. Perspectives pour 2017

### III.1. En qualité

- Renforcer l'équipe d'auditeurs internes. Objectif : 6 auditeurs habilités (fin 2017).
- Organiser une revue de direction de l'ensemble des unités et services.

### III.2. En métrologie

- Mettre en adéquation les ressources et moyens avec l'évolution des besoins des utilisateurs et des exigences normatives.

### III.3. En HSE

- Renforcer l'équipe chargée de l'hygiène, sécurité, santé au travail et de l'environnement.
- Axer les activités sur l'évaluation des risques professionnels et l'amélioration de la prévention.
- Améliorer la gestion des déchets en général et des déchets spécifiques en particulier : tri à la source, conditionnement et filières d'élimination.

## IV. Personnel de l'entité



Cadre :

- Tiana Rasolonalona, Chef de service

Personnel permanent :

- Assistant qualité, hygiène et sécurité (1)
- Technicien en métrologie (1)
- Assistante administrative et logistique (1)

## V. Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

### V.1. Formations et enseignements

- Qualité, hygiène et sécurité (en interne, 39 personnes, 2 unités)
- Métrologie au laboratoire d'essais (en intra entreprise, 1 formateur, partenaire)

### V.2. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Comité National de Normalisation (CNN) : redynamisation du comité (21/10/2016), inventaire et revue des normes et règlements applicables à Madagascar (03/11/2016).
- Ministère de la santé publique : participation à l'élaboration du guide technique de gestion de déchets médicaux (12 au 15/07/2016) et validation du guide (19/09/2016).

## Cellule Communication

Les activités de communication de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) ont été renforcées en octobre 2014 à travers le recrutement d'un Cabinet de consulting en communication et partenariats (équipe de trois consultants dédiée à l'IPM). Depuis novembre 2015, la Cellule Communication de l'IPM a été mise en place et le recrutement de l'équipe la composant a été réalisée. Les missions principales de la Cellule Communication de l'IPM consistent à élaborer des stratégies de communication interne et externe ; développer des plans de campagne de mobilisation de fonds ; redynamiser les activités/moyens de communication ; gérer les projets de communication demandés par les services/unités et assurer la gestion d'autres activités liées à la communication.

### I. Activités

#### I.1. Activités coordonnées par l'entité

##### **Elaboration des stratégies de communications interne et externe**

La Cellule Communication a réalisé des ateliers de présentation des résultats du diagnostic de la communication interne et du nouveau concept d'intranet aux chefs de service, aux représentants du personnel, aux délégués du personnel ainsi qu'aux représentants de l'Amical du Personnel de l'IPM (APIPM). A l'issue de ces séances de présentation, les rapports du diagnostic de communication interne de l'IPM et des ateliers de restitution ont été produits par la Cellule. Cette dernière a également entamé une mini-étude sur la communication externe de l'IPM.

##### **Développement des plans de campagnes de mobilisation de fonds**

Des recherches de partenaires locaux et des visites de l'IPM par les partenaires potentiels ont été organisés par la Cellule (14 structures ont été approchées et 4 nouveaux partenariats ont pu être initiés). Par ailleurs, des outils de suivi des partenariats ont été établis par la Cellule tels que la mise en place et mise à jour d'une base de données de bailleurs contactés et potentiels, la réalisation de fiche synthétique par bailleur potentiel, l'amélioration et mise à jour du tableau de suivi des partenariats en cours.

##### **Redynamisation des activités/moyens de communication**

La Cellule a amélioré la communication digitale de l'Institut en concevant et développant un nouveau site intranet de l'IPM qui sera déployé en 2017; en mettant à jour le site internet de l'Institut ; en initiant la page Wikipédia de l'IPM et en élaborant une stratégie des médias sociaux pour l'IPM. Elle a ensuite lancé et géré le compte Twitter de l'IPM, a pris l'accès aux données Google local (G+, YouTube, Google Local, Google Map) de l'Institut, a récupéré les comptes LinkedIn et Facebook de l'IPM. La Cellule a également mis en place un dispositif de veille informationnelle permettant aux personnels d'être informés en quasi-temps réel des circulations d'informations concernant l'IPM sur le web, et, un outil de partage de revue de presse aux tops et middle managers. La Cellule a réalisé la mise en forme du rapport d'activités 2015 de l'IPM et a participé à la création pour la première fois, d'une déclinaison synthétique d'un rapport d'activités de l'Institut en français et en anglais. Elle a aussi amélioré l'image de marque (*branding*) de l'IPM à travers l'élaboration d'une charte graphique de l'Institut, la mise en œuvre de l'habillage de son parc automobile, la création de supports visuels institutionnels (roll-ups IPM et RIIP, roll-up partenariats, bâches de fond IPM), l'harmonisation des supports de communication externe (masque pour les posters scientifiques, flyers d'informations pratiques pour les services de l'IPM accessibles au grand public, fact-sheets relatifs aux unités de recherche, dépliants institutionnels et sur les recherches de l'Institut). La Cellule a également réalisé le calendrier et les cartes de vœux 2017 de l'IPM pour large diffusion.

##### **Gestion d'autres activités liées à la communication**

La Cellule a préparé et accueilli les visites de journalistes internationaux (correspondante France O et journalistes LE PARISIEN, LE MONDE, ZDF, CCTV AFRICA, FRANCE CULTURE, TV5 Monde, France 24,

MAXIMUS FILM GmbH, DPA, France Inter). Elle a aussi organisé la première édition des Portes ouvertes de l'IPM aux collégiens, les 27 et 28 octobre 2016. La Cellule s'est également chargée de l'organisation de la participation de l'IPM à la 3<sup>ème</sup> édition du Salon de la recherche à l'Université d'Antananarivo, les 20 et 21 octobre 2016 ainsi qu'au Village de la Francophonie, du 21 au 27 novembre 2016. Par ailleurs, la Cellule a contribué à l'organisation des visites de hautes personnalités : la délégation du South African Medical Research Council (SA-MRC), l'Ambassadeur des Etats-Unis à Madagascar et de sa délégation (Ambassade des USA et USAID), les Représentants de la Principauté de Monaco dans le cadre du XVI<sup>ème</sup> Sommet de la Francophonie à Antananarivo. Elle a en outre, appuyé à organiser le Conseil de perfectionnement et le COMEPSRL. La Cellule a assuré diverses couvertures photos et médiatiques : séances de shootings institutionnels, participation de l'IPM à l'UTOP et aux jeux corporatifs 2016, interventions des chercheurs de l'IPM dans le cadre des « Rencontres avec un chercheur », à l'Institut Français de Madagascar ainsi que la Kermesse de Noël 2016. La Cellule s'est chargée également de l'alimentation de la database du RIIP (<http://databaseriip.pasteur.fr/>). Elle a aussi initié la formation des hôtes d'accueil de l'IPM pour une visite guidée de l'IPM.

## I.2. Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

### Gestion des projets de communication demandés par les services/unités

**Pour l'unité d'épidémiologie**, la Cellule Communication a apporté son appui à l'organisation du Premier colloque francophone en anthropologie de la santé des femmes et des enfants en mars 2016 ; au lancement du projet AFRIBIOTA en mars 2016 et à la conception des supports de communication ; et à la conception de supports personnalisés pour le projet PECADOM. **Pour l'unité peste**, la Cellule a apporté son appui au lancement du projet renforcement de la campagne de prévention contre la peste à Tsiroanomandidy. **Pour l'unité de bactériologie** expérimentale, la Cellule a appuyé l'organisation du cours international de bactériologie médicale prévu du 14 au 25 novembre 2016. **Pour l'unité des helminthiases**, la Cellule a contribué à l'organisation de la visite de la délégation de l'Université de Dokkyo du Japon. **Pour l'unité de virologie**, la Cellule a apporté son appui à l'organisation de l'atelier de lancement du projet NEOVAC, à la conception des fiches d'informations et de l'affiche d'informations sur le virus ZIKA. **Pour l'unité des mycobactéries**, la Cellule a conçu une affiche pour la conférence de Peter Small. **Pour le centre de biologie clinique (CBC)**, la Cellule a organisé la campagne de communication interne et externe sur le lancement de l'ouverture du CBC en 24h/24, 7j/7 et a conçu trois certificats de bravoure pour les enfants qui passent au CBC. **Pour le service médical**, la Cellule a organisé la Conférence de presse et la Célébration de la Journée Mondiale contre la rage, respectivement le 23 et septembre 2016. **Pour le laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement**, la Cellule a organisé la participation de l'IPM à la *Foire Internationale de Madagascar, du 19 au 22 mai 2016* ainsi que la Table ronde sur le thème : «Doter Madagascar d'un laboratoire dédié au dosage des micropolluants organiques», le 09 juin 2016, en présence des différents partenaires de l'IPM.

## II. Faits marquants de l'année

- Appui à l'organisation du Premier colloque francophone en anthropologie de la santé des femmes et des enfants en mars 2016.
- Appui à l'organisation du lancement du projet AFRIBIOTA en mars 2016 et à la conception des supports de communication.
- Organisation de la première édition des Portes ouvertes de l'IPM aux collégiens, les 27 et 28 octobre 2016.
- Organisation du Stand de l'IPM au Village de la Francophonie, du 21 au 27 novembre 2016.
- Mise en place d'un dispositif de veille informationnel qui permet aux personnels de l'Institut d'être informés en quasi-temps réel des circulations d'informations concernant l'IPM sur le web.



- Lancement et gestion du compte Twitter de l'IPM.
- Conception et production du rapport d'activités de l'IPM 2015 en français (2 versions : longue et synthétique) et en anglais.
- Acquisition de 4 nouveaux partenariats.

### III. Perspectives pour 2017

La Cellule souhaiterait :

- (i) proposer une stratégie de communication interne basée sur le diagnostic et les recommandations. Elaborer un plan de communication interne de l'IPM.
- (ii) Réaliser un diagnostic de communication externe, proposer une stratégie de communication externe basée sur le diagnostic et les recommandations. Elaborer un plan de communication externe de l'IPM.
- (iii) Mettre en place d'un guide évènementiel et recenser les différents évènements de l'IPM afin de pouvoir les gérer convenablement et élaborer un plan de communication évènementielle de l'Institut.
- (iv) Développer et lancer le nouveau site intranet de l'IPM. Améliorer l'outil de revue de presse de l'IPM. Développer et ajuster le site internet de l'IPM. Développer les réseaux sociaux : lancement du compte Facebook de l'IPM, gestion et optimisation des activités des comptes Facebook et Twitter de l'IPM. Mettre en place et suivre l'application de la charte graphique de l'IPM.
- (v) Redéfinir les objectifs et le concept de fundraising. Elaborer un plan d'actions lié au développement de partenariats.

### IV. Personnel de l'entité



#### **Les cadres**

- Responsable de la Cellule Communication et du Développement de Partenariats : Tinahy ARISTIDE
- Chargée de Communication et de Relations Publiques : Elsa RASON

#### **Personnel permanent :**

- Chargé de Communication Digitale : Sitraka ANDRINIVO
- Assistante en Communication et Développement : Ranto ANDRIANANJAINA
- Assistant en Partenariats : Fabrice RANDRIANATOLOTRA
- Assistante en Communication Digitale : Vanessa HARISOA
- Assistante en Communication : Anthéa RAKOTOARISOA



## 2. Activités de recherche

Entomo-coustani		Comportement d' <i>Anopheles coustani</i> , moustique impliqué dans la transmission des Plasmodiums	
Correspondant : <b>Thiery Nirina JEAN JOSE NEPOMICHENE</b>		Email : <a href="mailto:Jthiery@pasteur.mg">Jthiery@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 05/03/2017  <b>Lieux des travaux</b> Ankazobe, Tsiroanomandidy, Antananarivo, Madagascar  <b>Budget total</b> (Fond propre)
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Sébastien BOYER</b> / <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a> / <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>			
Co-investigateur hors IPM : - <b>Catherine BOURGOUIN</b> , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date début : <b>0/01/2015</b>	Date fin : <b>ND</b>	Durée (mois) : <b>ND</b>	
Financements : <b>IPM</b> : Fond propre de l'UEM			
Mots-clés : <b>Anopheles coustani, Plasmodium, vecteur</b>			

## I. Contexte et justification

*Anopheles coustani* a été trouvé porteur du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) à Madagascar lors de la dernière épidémie en 2008-2009. Ce virus provoque de maladie aussi bien chez les humains que chez les animaux domestiques. L'étude de la compétence vectorielle vis-à-vis du VFVR a été effectuée en 2015 (Cf. rapport d'activité 2015).

En outre, cette espèce de moustique a été trouvée porteuse de l'agent pathogène du paludisme à Madagascar comme dans d'autre pays Africains. En effet, *Plasmodium falciparum* et *P. vivax* qui sont les principaux agents pathogènes du paludisme à Madagascar ont été détectés chez *An. coustani* capturé dans différents district de Madagascar notamment sur les Hautes Terres Centrales. Malgré l'importance médicale de cette espèce, aucune étude spécifique sur ses comportements n'a été effectuée.

## II. Objectifs

Cette étude a pour objectif de déterminer les temps et les lieux d'agressivité de *An. coustani* ainsi que ses lieux de repos.

## III. Méthodes

### III.1. Temps et lieux d'agressivité

Pour déterminer le temps et les lieux d'agressivité d'*An. coustani*, une capture de moustique sur homme durant 48 heures d'affilée a été menée dans le village d'Ambohidrangory (18°54'34"S; 46°01'53"E) situé dans le district de Tsiroanomandidy et dans le village de Morafeno (18° 24' 13"S; 47° 03' 03"E) situé dans le district d'Ankazobe. Les captures ont été menées en Mai 2016 dans le village d'Ambohidrangory et en Décembre 2016 dans le village de Morafeno. Les captureurs sont placés à l'extérieur et à l'intérieur des habitations, aux alentours du village.

### III.2. Lieux de repos

Pour déterminer les lieux de repos d'*An. coustani* après avoir pris son repas de sang, des collectes de moustiques dans différent gîtes de repos ont été effectuées : étables, le long des rivières, sous végétations, dans le Puits de Muirhead Thomson (PMT) et à l'intérieur des habitations.

## IV. Résultats et discussion

### IV.1. Temps et lieux d'agressivité

La figure 1 A et B montre le nombre moyen de piqûres par homme et par heure respectivement à Morafeno et Ambohidrangory. Cette figure montre que *An. coustani* est exophage c'est-à-dire il pique l'homme à l'extérieur, que ce soit à l'extérieur des habitations ou aux alentours du village. En plus, la figure montre qu'il pique tôt le soir, environ 55% des piqûres se passent entre 17 heures et 20 heures du soir.

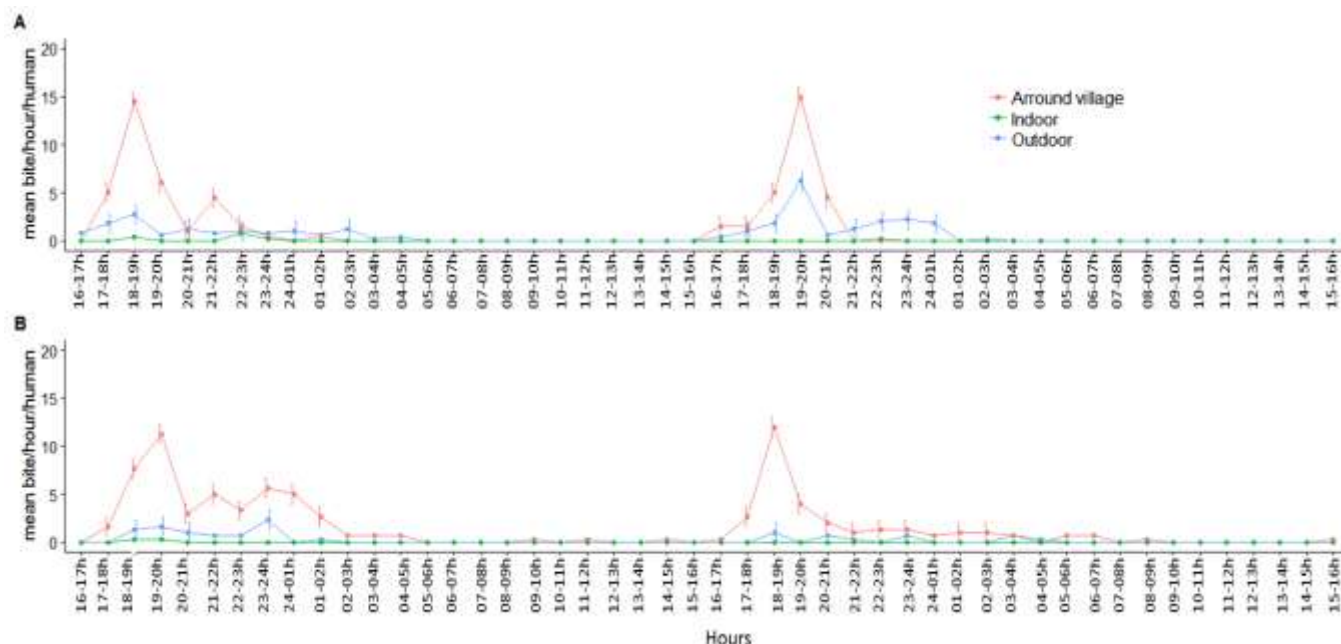


Figure 1 : Nombre moyen de piqûres par heure et par homme durant 48 heures d'affilée, à Morafeno (A) et à Ambohidrangory (B).

### IV.2. Lieux de repos

Les gîtes de repos d'*An. coustani* sont constituées par des endroits non traités par des insecticides comme le long d'une rivière et sous végétation. Il se repose également dans les étables et dans les PMT. Aucun *An. coustani* n'a été trouvé se reposer à l'intérieur des habitations.

### IV.3. Conclusion

La lutte contre *An. coustani* est difficile du fait de son comportement exophage et exophile. De plus, la majorité des piqûres se passent pendant les heures d'activité des hommes c'est-à-dire hors de la protection de lutte anti-vectorielle (moustiquaires).

## V. Impact

La connaissance des comportements d'un vecteur permet d'orienter les méthodes de lutte anti-vectorielle afin de minimiser le contact entre les hommes et les vecteurs.

## VI. Productions scientifiques

### IV.1. Communications affichées

Jean Jose Nepomichene TN, Raharimalala FN, Boyer S. *Anopheles coustani*, an ignored super vector of arbovirus and *Plasmodium*. 65<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. November 2016, Atlanta, Georgia USA.

Entomo-Evalkartman		Epannage d'insecticide et/ou utilisation des boîtes de Kartman: efficacité sur puces libres et puces de rongeurs	
Correspondant : <b>Adélaïde MIARINJARA</b>		Email : <a href="mailto:amiarinjara@pasteur.mg">amiarinjara@pasteur.mg</a> Tél : +261 32 40 381 67	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Soanadrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a> - <b>Sébastien BOYER</b> / <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a> / <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 24/03/2017	
Date début : <b>01/06/2016</b>		Date fin : <b>31/05/2017</b>	Durée (mois) : <b>12</b>
Financements : - <b>IPM</b> : Projet interne		Budget total 7 500 €	
Mots-clés (séparés par des virgules) : <b>Insecticide, boîte de Kartman, puces, peste, lutte anti-vectorielle</b>			

## I. Contexte et justification

A Madagascar, la peste est endémique des Hautes Terres au-dessus de 800m d'altitude à l'exception du foyer côtier de Mahajanga. Trois espèces de réservoirs sont impliquées dans le cycle de la peste : le rat noir *Rattus rattus*, le rat d'égout *R. norvegicus* et la musaraigne *Suncus murinus* ; mais selon l'abondance des espèces, l'importance relative de chacune d'elles comme réservoir (contribution à la persistance et à l'infection de l'homme) semble être différente entre les zones rurales, urbaines des hautes terres et urbaines côtières. La répartition des deux puces vectrices de la peste est basée sur les paramètres écologiques de chaque zone, notamment la température et l'humidité. Concernant les puces vectrices, *Xenopsylla cheopis* est une puce cosmopolite qui se trouve dans tous les foyers de peste à Madagascar. Cette espèce a été capturée surtout à l'intérieur des maisons et *Synopsyllus fonquerniei*, une puce endémique malgache surtout capturée à l'extérieur des habitations. Cette espèce caractérise les foyers ruraux des Hautes Terres, situés au-dessus de 800m d'altitude. Récemment, *X. brasiliensis* a été découvert dans un foyer de peste à Madagascar. Il est à noter que la puce de l'homme *Pulex irritans* est l'espèce la plus abondante, infestant les habitations dans les foyers de peste. Le rôle joué par cette espèce dans la transmission de la peste reste à élucider, même si elle a été déjà trouvée naturellement infectée.

L'épandage d'insecticide sous forme de poudre est le moyen recommandé dans le Programme National de Lutte contre la Peste à Madagascar pour lutter contre les puces vectrices de la peste, constituant le principal moyen de riposte en période d'épidémie. Une étude sur l'utilisation de la boîte de Kartman a été déjà évaluée dans le cadre de la lutte contre les puces et les. L'utilisation des boîtes de Kartman permet de réduire la quantité d'insecticide à utiliser et permet aussi de réduire le contact des gens avec l'insecticide.

Outre les problèmes posés par la résistance des puces vectrices aux insecticides, certaines questions cruciales restent encore sans réponse, notamment la durée relative d'efficacité des insecticides, l'incidence des traitements sur la diminution des puces libres et parasites de rongeurs, ainsi que les moyens de traitement les mieux adaptés au contrôle des puces vectrices de la peste à Madagascar..

## II. Objectifs

Les objectifs principaux de cette étude sont : (i) évaluer l'efficacité de l'utilisation de la boîte de Kartman et l'épandage direct en mesurant l'abondance des puces de rongeurs et les puces libres, (ii) évaluer la persistance de l'effet insecticide chez les deux méthodes en mesurant l'abondance des puces des rongeurs à court terme et à moyen terme.

### III. Méthodes

#### III.1. Zone d'étude

Commune Ivato Centre, district d'Ambositra, région Haute Matsiatra, Province de Fianarantsoa.

Nous avons effectué les études dans 12 villages ou hameaux, à raison de 4 villages par type de traitement insecticide (épandage de poudre insecticide, utilisation de boîtes de Kartman et témoins) et 20 maisons par village.

Les hameaux d'environ 20 toits ont été choisis, si plus de 20 toits, un périmètre avec 20 toits a été délimité, en éliminant les maisons situées en périphérie du hameau. Les hameaux devaient au moins être distants de 1km les uns des autres. Les traitements ont été assignés par hameau par tirage au sort.

#### III.2. Traitements

##### Boîte de Kartman (4 villages)

Dans chaque village, 30 boîtes de Kartman ont été déposées pendant deux nuits. La boîte de Kartman est un tunnel en bois (40cmx10cmx10cm) avec trois compartiments dont les deux extrémités servent pour l'insecticide et le compartiment au milieu sert à l'appât marqué à la rhodamine B. Elle possède un couvercle pour faciliter la pose des appâts ainsi que pour éviter l'ingestion par d'autres animaux non cible. Les rongeurs attirés par l'appât vont entrer par un des deux côtés de la boîte et vont s'imbiber de l'insecticide (fénitrothion, organophosphoré) qui s'y trouve puis vont sortir. Ces rongeurs vont véhiculer le produit insecticide sur leurs pistes et terriers, ainsi, l'insecticide agit aussi sur les larves et les cocons sur ces lieux.

##### Epandage d'insecticide (4villages)

Fénitrothion en poudre a été utilisé en épandage au moyen de boîtes poudreuses, à la dose recommandée par l'OMS pour la lutte contre les puces vectrices de la peste (2%). Les chambres à coucher ont été les principales cibles des traitements insecticides.

##### Villages témoins (4villages)

Aucun traitement insecticide ni boîte de Kartman n'a été effectué.

##### Capture après traitement

Le piégeage après traitement s'étalait en trois sessions dans tous les villages: 2 jours avant le traitement pour avoir l'index pulicidien initial dans les sites d'étude, 2 jours après pour voir l'efficacité à court terme du traitement insecticide et 1 mois après pour évaluer la persistance de l'effet traitement. Pour capturer les rongeurs, deux types de piège ont été utilisés en parallèle par maison: BTS et Sherman capturant les rats vivants. Les puces de tous les individus capturés ont été récoltées sur le terrain par brossage des poils pour le calcul de l'index pulicidien après traitement. La rate et le sang du cœur ont été prélevés pour la bactériologie et la sérologie peste. Le protocole de piégeage consiste en une nuit de capture à l'intérieur et à l'extérieur des habitations.

Capture des puces libres : utilisation de piège à bougie pour une nuit de capture à raison d'un piège par maison dans le périmètre traité.

Les paramètres suivis dans les villages sont :

- Index pulicidien des rongeurs capturés (nombre moyen de puces par rongeur)
- Prévalence des rats porteurs de puces (nombre de rats porteurs de puce)
- Index maison (nombre moyen de puces par maison)

### IV. Résultats et discussion

Le fénitrothion en poudre en épandage dans les maisons réduisait significativement l'index pulicidien des rats capturés deux jours après les traitements. Cependant, cet effet disparaissait au bout d'un mois. Dans

les villages où les boîtes de Kartman ont été utilisées, on n'a pas observé de réduction significative de l'index pulicidien dans l'immédiat ou après un mois. Aucun des deux traitements n'avait d'effet sur la réduction de la densité des puces libres (en majorité des *Pulex irritans*) dans les maisons traitées. Cependant, il est important de souligner que la durée d'utilisation des boîtes de Kartman avant l'évaluation et le taux de couverture par village semblent être des facteurs qui pourraient biaiser les résultats. Il serait aussi intéressant d'analyser séparément les données d'index pulicidien obtenues à l'intérieur et à l'extérieur des habitations traitées. Les données sont actuellement en cours d'analyse et cette étude fera l'objet d'un article scientifique (en cours d'écriture).

## V. Impact

Les résultats sur l'efficacité et la durabilité des traitements insecticides vont permettre de faire des recommandations pour l'amélioration de la lutte anti-vectorielle contre les puces lors des épidémies de peste.



Entomo-flea-bio		Etude du cycle de développement de <i>Xenopsylla cheopis</i> au laboratoire	
Correspondant : <b>Mireille HARIMALALA</b>		Email : <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 17/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar	
Date début : <b>05/09/2016</b>	Date fin : <b>ND</b>	Durée (mois) : <b>ND</b>	
Financements : <b>IPM</b> : Fond propre de l'UEM		<b>Budget total</b> (Fond propre)	
Mots-clés: <b><i>Xenopsylla cheopis</i>, cycle de développement</b>			

## I. Contexte et justification

Le cycle de développement d'une puce passe par plusieurs stades : le stade œuf, les trois stades larvaires (L1, L2 et L3), le stade nymphal et le stade adulte. La biologie ou la durée de chaque stade du cycle de développement de *X. cheopis* sont peu précises. Pourtant, ces informations sont nécessaires car la connaissance avec précision de la durée de chaque stade améliorera la méthode d'élevage au laboratoire. Aussi, l'identification du temps de génération est essentielle dans les études de datation en génétique.

## II. Objectifs

L'objectif de cette étude est de déterminer la durée de chaque stade de développement.

## III. Méthodes

Les puces collectées sur terrain (générations F0) sont mises dans des bocaux contenant des litières et souriceaux au laboratoire. Elles sont élevées à l'obscurité, à une température comprise entre 24-27°C et à une humidité relative comprise entre 70-80%. Vingt-et-un jours après la date de collecte, les F0 sont transférées dans un nouveau bocal afin de laisser les œufs, les larves et les cocons de générations F1 se développer. Une fois émergés, les adultes F1 sont identifiés morphologiquement et leur est laissée la possibilité de se gorger sur souriceau pendant une nuit. Les adultes F1 sont ensuite individualisés dans des tubes (à couvercle à voile) à raison de 5 mâles et 5 femelles par tube. Après accouplement, les femelles pondent les œufs de générations F2 qui font l'objet d'un suivi régulier. Les différents stades sont alors observés et les changements de stade notés. Les œufs éclos sont transférés individuellement dans des puits (type plaque ELISA) contenant de la nourriture pour larves (poudre de sang, biscuit pour rat et levure) afin d'observer les différents stades larvaires. Les cocons sont transférés dans des tubes individuels à couvercle (type Eppendorf).

## IV. Résultats et discussion

Cinquante-quatre œufs (première ponte) ont pu être récupérés dans 8 tubes sur tubes. Au total, 16 œufs ont éclos (30%) et se sont développés jusqu'aux stades larvaires L1, L2 et L3 même si les jours d'apparition des différents stades étaient variables suivant les individus : 4-8<sup>ème</sup> jour pour le stade L1, 5-8<sup>ème</sup> jour pour le stade L2 et 7-11<sup>ème</sup> jour pour le stade L3. Dix cocons se sont formés à partir des 16 larves L3 développées. En présence d'hôte (souriceau), les adultes émergent à partir du 11-15<sup>ème</sup> jour. Au final, 7 adultes ont émergé des 10 cocons. Cette étude est une première mise au point et il reste de nombreux paramètres à étudier. Il paraît souhaitable, à l'avenir, d'augmenter le nombre de réplicats et d'utiliser plusieurs souches de provenances différentes.

Entomo-flea-pop		Risque d'introduction de la peste de Madagascar à Mayotte: flux de gènes entre populations de la puce vectrice <i>Xenopsylla cheopis</i>	
Correspondant : <b>Mireille HARIMALALA</b>		Email : <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Sébastien BOYER / Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a> / <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 17/02/2017	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Hélène DELATTE</b> , UMR PVBMT, CIRAD, Saint Pierre de La Réunion (France)		Lieux des travaux Saint Pierre, La Réunion Antananarivo, Madagascar	
Date début : <b>01/02/2015</b>	Date fin : <b>01/01/2018</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financements : <b>ARS Océan Indien</b> : Convention n°2/DSP/2013 du 24 septembre 2013		Budget total 30 000 €	
Mots-clés : <b>Mayotte, Madagascar, peste, puces vectrices, <i>Xenopsylla cheopis</i></b>			

## I. Contexte et justification

La peste persiste à Madagascar alors que ce pays effectue des échanges commerciaux avec ses îles voisines. Dans ce projet de recherche, l'Agence Régionale de Santé de l'Océan Indien (ARS-OI) a sollicité l'IP Madagascar pour identifier s'il y a un risque d'introduction de la peste à Mayotte. Une des approches adoptées a été de déterminer s'il y a échange de populations de puces vectrices entre les deux pays et s'il y a des puces infectées par *Yersinia pestis* à Mayotte.

## II. Objectifs

Les objectifs sont :

- Identifier les espèces de puces et détecter l'infection de ces puces par *Y. pestis* dans les zones portuaires de Longoni (Mayotte) et de Mahajanga (Madagascar) ;
- Déterminer s'il y a eu un échange génétique entre populations de puces vectrices des deux îles.

## III. Méthodes

Des missions de collecte de spécimens ont été effectuées dans les ports des deux îles. L'extraction d'ADN et la détection par PCR de l'infection à *Y. pestis* chez les puces ont été effectuées.

La génétique des populations est l'approche adoptée en inférant l'introduction de populations entre Madagascar et Mayotte (méthode ABC : Approximate Bayesian Computation). Sept scénarios d'introduction différents ont été testés (DIYABC v2.0. ; Cornuet et al. 2014) : **scénario 1**: une population ancestrale a donné la population d'Amparafaravola (AMP, Madagascar), suivie de celle de Longoni (LON, Mayotte) et ensuite celle de Marolaka (MAR, Madagascar) ; **scénario 2**: une population ancestrale a donné LON suivie de MAR puis AMP ; **scénario 3** : une population ancestrale a donné LON suivie de AMP puis MAR ; **scénario 4**: une population ancestrale a donné AMP suivie de MAR puis LON ; **scénario 5**: les populations parentes LON et MAR ont donné AMP ; **scénario 6**: les populations parentes LON et AMP ont donné MAR ; **scénario 7**: les populations parentes MAR et AMP ont donné LON. La probabilité postérieure de chaque scénario (méthode directe et régression logistique ; Cornuet et al. 2008 ; 2010) et la probabilité d'erreur de type II (probabilité de choisir un scénario qui n'est pas le bon) ont été calculées. La direction de migration relative entre les 3 populations a été estimée (fonction *divMigrate* et statistique D de Jost ; Sundqvist et al. 2016 ; Keenan et al. 2013 ; Jost 2008) avec des bootstraps = 1000.

## IV. Résultats et discussion

Aucune puce de Mayotte n'a été trouvée infectée par *Y. pestis*.

La plus haute probabilité  $p$  (méthodes directe/régression logistique) a été obtenue pour le scénario 6 ( $p=0,50/0,48$ ) suivie des scénarios 7 ( $p=0,19/0,06$ ) et 5 ( $p=0,18/0,43$ ). Les autres scénarios ont des valeurs de  $p < 0,1$ . La probabilité d'erreur de type II associée au scénario 6 est faible ( $p=0,08$ ). Le résultat de *DivMigrate* supporte le scénario 6 et suggère qu'une migration asymétrique s'est produite. Les populations sources Longoni et Amparafaravola auraient migré pour constituer la population de Marolaka. Des forts taux de migration relative ont été obtenus : 0,87 (LON vers MAR) et 1 (AMP vers MAR). Ces résultats suggèrent qu'il y a un échange de populations de *X. cheopis* entre Madagascar et Mayotte. Même si aucune puce n'a été diagnostiquée positive à Mayotte, cet échange de populations de vecteurs présente tout de même un risque d'introduction de la peste. Par conséquent, il est important d'effectuer une surveillance des populations de puces vecteurs et aussi de rats hôtes notamment dans les zones portuaires à risques.

## V. Impact

Cette étude contribue à l'estimation du risque d'introduction de la peste dans une île non infectée qui est Mayotte.

## VI. Productions scientifiques

### IV.2. Communications affichées

Harimalala M, Delatte H, Boyer S. Species diversity, population genetic and gene flow of flea vectors of plague in Madagascar. 9th meeting of the H3Africa Consortium. 27-31 October 2016. Balaclava, Mauritius.

Entomo-flea-phylo		Mise au point de marqueurs moléculaires et étude préliminaire de la phylogéographie de <i>Xenopsylla cheopis</i> à Madagascar	
Correspondant : <b>Mireille HARIMALALA</b>		Email : <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Ravo Niaina RAKOTOBE HARIMANANA</b> , UEM, <a href="mailto:rakotobe.harimanana@pasteur.mg">rakotobe.harimanana@pasteur.mg</a>		<b>Date de rédaction</b> 17/02/2017 <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Armelle CŒUR D'ACIER</b> , UMR CBGP, INRA, Montpellier (France)		<b>Budget total</b> (Fond propre)	
Date début : <b>01/09/2016</b>	Date fin : <b>ND</b>	Durée (mois) : <b>ND</b>	
Financements : <b>IPM</b> : Fond propre de l'UEM			
Mots-clés : <b>Marqueurs moléculaires, phylo-géographie, <i>Xenopsylla cheopis</i>, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Etudier l'histoire évolutive et le mécanisme de dispersion des puces vectrices de la peste est essentiel pour inférer leur origine et leur histoire d'introduction, mais surtout pour comprendre si le mode de dispersion de l'insecte est associé à la propagation de la maladie. L'étude phylogéographique de la puce *X. cheopis* à l'échelle nationale ou à l'échelle mondiale n'a jamais été faite alors que cette espèce est d'importance médicale, surtout à Madagascar où la peste est une maladie endémique. La détermination et le choix des marqueurs à utiliser sont essentiels car ils permettront d'obtenir les données génétiques (nucléotidiques) qui seront analysées et interprétées.

## II. Objectifs

Les objectifs sont de :

- Identifier des marqueurs permettant de révéler le polymorphisme chez *X. cheopis*
- Déterminer les lignées phylogénétiques et leur distribution géographique

## III. Méthodes

Les marqueurs mis au point par PCR sont : les marqueurs mitochondriaux LCO1490/HCO2198 (Folmer et al. 1994), LCO1490puc\_t1/LCO1490Hem1\_t1/HCO2198puc\_t1/HCO2198Hem2\_t1/HCO2198Hem1\_t1 (Cœur d'Acier, pers. comm.), COII-F-Leu/COII-R-Lys et le marqueur nucléaire 28S A/28S rD7b1 (Whiting 2002). Les mises au point ont été effectuées en faisant varier les températures d'hybridation des amorces (Tm). L'extraction d'ADN total, les PCR et le séquençage ont été effectués. Les données de séquences obtenues ont servi à faire des analyses préliminaires.

## IV. Résultats et discussion

Cent quatre-vingt-neuf spécimens appartenant à 12 populations ont été utilisés. Les conditions optimales d'amplification des marqueurs figurent dans le tableau 1. Pour l'instant, le séquençage a pu être effectué en utilisant le marqueur COI (Cœur d'Acier) avec 151 séquences obtenues. Dix-neuf haplotypes (I-XIX) ont été identifiés (analyses en cours). L'haplotype II regroupe 128/151 individus en provenance de 11/12 populations. C'est l'haplotype majeur avec une fréquence de 0,85. La présence de ces différents haplotypes suggère qu'il y a une diversité génétique interpopulation à Madagascar. Les autres haplotypes restant possèdent des fréquences faibles de 0,01 à 0,03 et dont chacun se trouve dans un site particulier. L'étape

suivante sera de séquencer en utilisant prioritairement le marqueur 28S (marqueur nucléaire). La comparaison des marqueurs permettra d'avoir une idée de la diversité intraspécifique à Madagascar en utilisant plusieurs marqueurs.

**Tableau 1** : Conditions optimales d'amplification des marqueurs

Marqueurs	Tm optimales, durée hybridation (nombre de cycles)
COI (Folmer et al., 1994)	56-58°C, 1mn (30 cycles)
COI (Cœur d'Acier, pers. comm.)	45°C, 40s (5 cycles) puis 51°C, 40s (35 cycles)
COII (Whiting, 2002)	62°C, 1mn (30 cycles)
28S (Whiting, 2002)	59°C, 1mn (30 cycles)

## V. Impact

Cette étude préliminaire contribue à l'étude plus approfondie estimant le mode de dispersion des puces vectrices de la peste (et donc la propagation de la maladie) à Madagascar.

Entomo-infect		Mise en place de l'infection expérimentale en laboratoire de niveau de sécurité 2 et étude de la compétence vectorielle d' <i>Anopheles coustani</i>	
Correspondant : <b>Fara Nantenaina RAHARIMALALA</b>		Email : <a href="mailto:rfaranantenaina@pasteur.mg">rfaranantenaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 34 16 977 48	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Thiery Jean José NEPOMICHE</b> NE, UEM, <a href="mailto:ithiery@pasteur.mg">ithiery@pasteur.mg</a> - <b>Sébastien BOYER / Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a> / <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> - <b>Ousmane NDIATH</b> , G4, <a href="mailto:ousmane@pasteur.mg">ousmane@pasteur.mg</a>		<b>Date de rédaction</b> 12/02/2017  <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar  <b>Budget total</b> (Fond propre)	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Catherine BOURGOUIN</b> , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date début : <b>01/02/2016</b>	Date fin : <b>30/01/2017</b>		
Financements : <b>IPM</b> : Fond propre de l'UEM			
Mots-clés: <b><i>Anopheles arabiensis</i>, <i>Anopheles coustani</i>, <i>Plasmodium falciparum</i>, infection expérimentale, compétence vectorielle, LSB2</b>			

## I. Contexte et justification

Le paludisme constitue toujours la première endémie parasitaire mondiale. Parmi les 200 espèces du genre *Plasmodium* existantes, seules cinq sont infectantes pour l'homme, dont *Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. vivax* et *P. knowlesi*. *P. falciparum* est le plus virulent, et peut provoquer le paludisme grave.

Problème majeur de santé publique à Madagascar, le paludisme figure parmi les maladies infectieuses qui tuent encore de nos jours. La lutte anti-vectorielle se trouve parmi les méthodes de protection les plus efficaces. Cinq espèces d'anophèles sont considérées comme vecteurs primaires du paludisme à Madagascar : *An. funestus*, *An. mascarensis*, *An. gambiae* s.s., *An. arabiensis* et *An. merus*. Cependant, l'utilisation des Pulvérisations Intra-Domiciliaires (PID) et la distribution de Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide à longue Durée d'Action (MIIDA), ont entraîné des changements de comportement des vecteurs ces cinq dernières années. D'autres espèces comme *An. coustani* et *An. squamosus/cydippis* qui sont des espèces connues exophiles et zoophages ont été trouvées infectées sur le terrain. Leur compétence vectorielle à transmettre le parasite en laboratoire n'est pas connue pour Madagascar.

## II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont (i) de mettre en place l'infection expérimentale des moustiques en laboratoire (Unité d'Entomologie Médicale) et (ii) d'étudier la compétence vectorielle d'*An. coustani*, espèce trouvée naturellement infectée par *P. falciparum* et *P. vivax* sur le terrain.

## III. Méthodes

Pour la mise en place de l'infection expérimentale, nous avons utilisé *An. Anopheles arabiensis*, espèce d'élevage dans l'unité, comme modèle de vecteur à infecter et *PI.Plasmodium falciparum* comme parasite à tester. L'expérience a été menée à partir d'une culture de gamétocytes en condition contrôlée (en collaboration avec l'Unité de Paludisme).

La culture de gamétocyte a été faite avec deux types de souches de *P. falciparum*: 3D7 et l'isolat sauvage de Madagascar 2012-532 (au niveau de l'Unité de Paludisme).

Le gorgement infectieux a été mené avec des femelles âgées de 3 à 5 jours. Le repas de sang infectieux est composé de culot contenant des gamétocytes mâles et femelles mûrs, issus de culture de *Plasmodium* de 15 jours, mélangé avec des globules rouges O+ sains, pour avoir un volume total d'environ 3ml avec un pourcentage de parasitémie d'environ 5% à chaque gorgement. Les moustiques femelles gorgés sont ensuite triés et maintenus en vie pendant 20 jours. On prélève 2 individus à différents moments (jour 2, 4, 7, 9, 11, 17 et 20) pour tester la présence du parasite chez le moustique par dissection de l'estomac par ELISA CSP et par PCR quantitative (qPCR).

#### IV. Résultats et discussion

Concernant la culture de gamétocytes, la production de gamétocytes mâles et femelles s'est nettement améliorée par l'ajout de pyrimidine dans le milieu de culture. Pour l'infection proprement dite, quatre gorgements infectieux ont été mis en œuvre. Au total, sur 1304 femelles d'*An. arabiensis* utilisées pour l'infection, 168 femelles se sont gorgées. La dissection des estomacs des femelles gorgées n'a pas permis de détecter la présence d'oocyste. De même, aucun résultat positif n'a été détecté par la méthode ELISA CSP. La détection par qPCR a permis d'obtenir des résultats positifs. Ces travaux sont en cours.

Ces expérimentations ont mis en évidence des points importants concernant la culture du *Plasmodium*, la production de gamétoocyte et la réalisation de l'infection expérimentale des moustiques en laboratoire ainsi que leur détection *in-situ*. Concernant la culture de *Plasmodium*, cette étude a permis de mettre au point différents paramètres qui sont nécessaires pour optimiser l'obtention de gamètes mâles et femelles par l'ajustement des milieux de culture, tel l'ajout de mélange de NAG + PYR qui ont permis d'augmenter sensiblement la gamétocytogénèse. La souche de *P. falciparum* 3D7 et l'isolat sauvage de Madagascar 2012-532 ont présenté une meilleure adaptation aux conditions de culture en continu *in-vitro* de production de gamétocytes.

Pour *An. coustani*, sur 63 femelles utilisées pour le gorgement infectieux, 16 se sont gorgées. Aucune n'a été trouvée infectée, ni par ELISA CSP, ni par PCR. Une étude plus approfondie avec plus d'individus nécessite d'être menée pour répondre à la compétence vectorielle de cette espèce.

#### V. Impact

La mise en place de l'infection expérimentale à IPM a été menée à bien. Cette étude est la première qui reconstitue la totalité d'une infection expérimentale en laboratoire à Madagascar, en partant de la mise en culture des parasites jusqu'aux différentes méthodes de détection de ces derniers chez les moustiques vecteurs. L'étude de la compétence vectorielle des espèces de moustiques trouvées porteuses de parasites, virus et bactéries responsables de maladies pourra maintenant être entreprise à plus grande échelle avec une nécessité d'amélioration des facteurs d'infection correspondant à chaque espèce à tester.

Entomo-MALDI		Identification des moustiques vecteurs de maladies par spectrométrie de masse MALDI-TOF	
Correspondant : <b>Fara Nantenaina RAHARIMALALA</b>		Email: <a href="mailto:rfaranantenaina@pasteur.mg">rfaranantenaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 34 16 977 48	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Sébastien BOYER</b> / <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a> / <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Jean-Marc COLLARD</b> , Unité de Bactériologie expérimentale, <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 12/02/2017 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 5 000 €	
Date début : <b>01/07/2015</b>	Date fin : <b>15/01/2017</b>	Durée (mois) :	
Financements : <b>IPM</b> : Projet interne			
Mots-clés: <b>Vecteurs, identification, MALDI-TOF MS</b>			

## I. Contexte et justification

En entomologie, l'identification traditionnelle des insectes se fait principalement en étudiant leurs aspects morphologiques (macro- ou microscopique), malheureusement cette méthode d'identification requiert (i) l'utilisation de plusieurs clés d'identifications qui ne sont pas toujours efficaces à cause de la présence d'espèces cryptiques non identifiables morphologiquement, et (ii) une solide connaissance en systématique. L'arrivée des méthodes moléculaires a permis de résoudre ce problème. Cette méthode est plus précise pour l'identification des espèces. Toutefois, cette dernière méthode peut être coûteuse et chronophage. La nouvelle méthode utilisant la spectrométrie de masse pour l'identification rapide des différents pathogènes a été mise en place dans différents domaines de la recherche. Contrairement aux autres méthodes, la spectrométrie de masse analyse directement les macromolécules des différents organismes, notamment les protéines, permettant ainsi d'obtenir des résultats plus rapidement. A Madagascar, MALDI-TOF MS est surtout utilisé en bactériologie et microbiologie.

## II. Objectifs

Mettre en place l'identification des insectes par spectrométrie de masse MALDI-TOF MS.

## III. Méthodes

Quatre pattes de moustiques, identifiées morphologiquement jusqu'à l'espèce et par PCR pour les espèces cryptiques, ont été utilisées pour la création de la base de données. Après broyage des pattes dans de l'acide formique à 70% et d'Acétonitrile à 50%, chaque échantillon a été déposé sur plaque à 96 puits puis recouvert par une matrice de CHCA composée d'acide saturer  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamic, 50% acétonitrile, d'acide trifluoroacétique à 2,5% et de l'eau de qualité HPLC. L'ensemble a été séché à l'air à la température ambiante, puis lue par MALDI-TOF MS.

## IV. Résultats et discussion

Quatre-vingt-dix-neuf individus appartenant à 10 espèces de moustiques potentiellement vecteurs ont été utilisés pour la création de base de données à l'IPM (Figure 1). Une partie de ces espèces appartiennent à des collectes provenant directement des missions de terrain, qui ont été confirmées par l'identification morphologique et moléculaire pour les complexes d'espèces. D'autres espèces de moustique d'élevages en laboratoire ont été aussi utilisées pour compléter cette base de données pour MALDI-TOF.



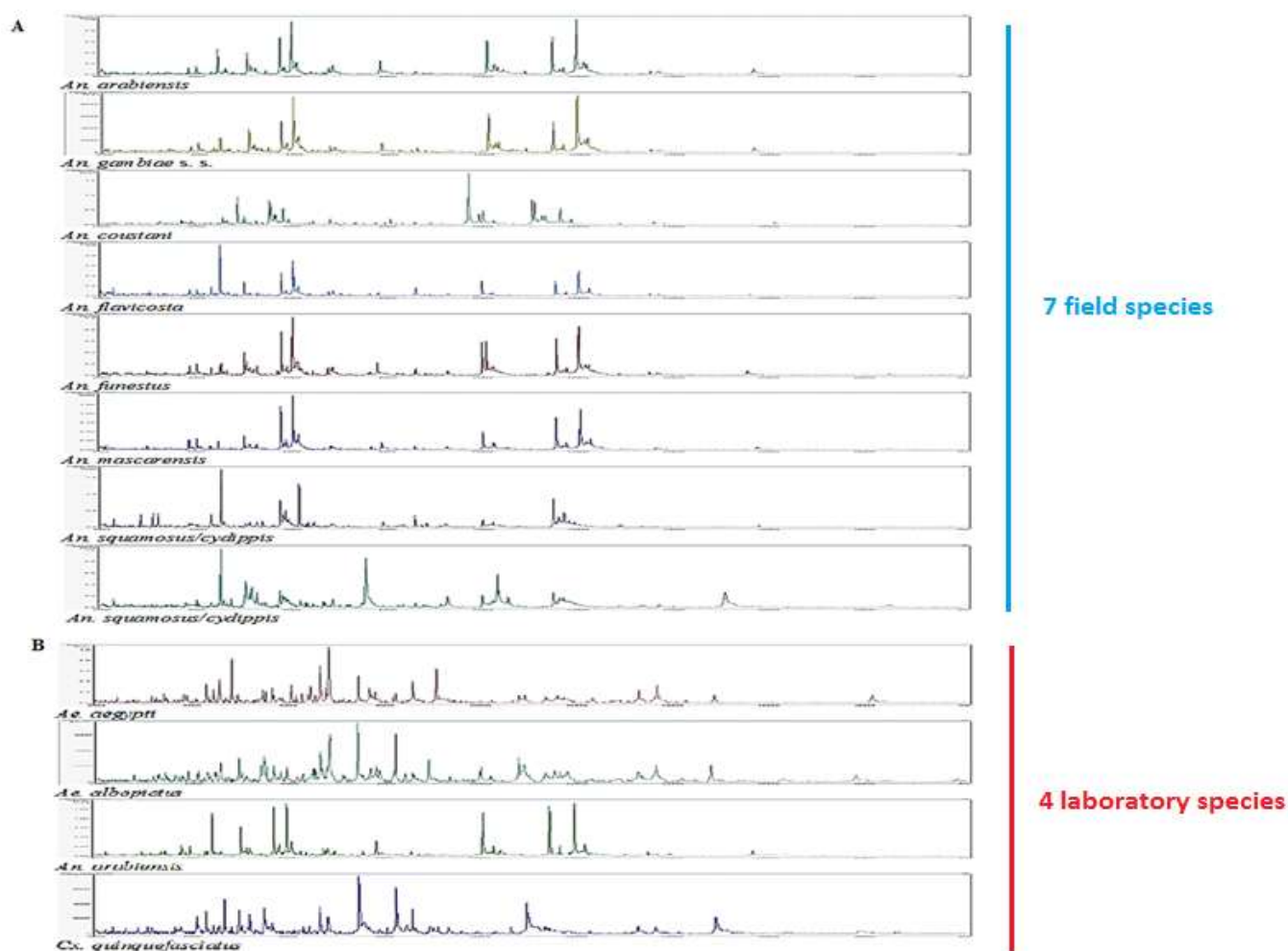


Figure 1. Spectres des 10 espèces vectrices utilisées pour la création de base de données MALDI-TOF MS  
 MALDI-TOF MS permet d'identifier clairement les espèces même au niveau des complexes d'espèces (cas d'*Anopheles gambiae* s.l.). L'outil d'identification des moustiques vecteurs par MALDI-TOF MS a été mis en place pour la première fois à Madagascar. La base de données qui servira de référence pour l'IPM a été créée. Nous avons identifié, sans ambiguïté, les espèces vectrices, sauvages ou en élevage en laboratoire. Nous avons pu aussi mettre en évidence que les espèces en élevage en laboratoire perdent de leurs spécificités génétiques au fur et à mesure du temps d'élevage. La perspective est actuellement d'approfondir notre connaissance vis-à-vis des biomarqueurs qui correspondent à des poids moléculaires de protéines et qui sont spécifiques des différentes espèces étudiées et de définir ainsi les rôles exacts qu'ils jouent chez chaque espèce.

## V. Impact

L'identification des espèces potentiellement vectrices avec MALDI-TOF MS est facile, rapide, peu coûteuse et peut être réalisée en routine pour les vecteurs dont les spectres ont été créés dans la base de données actuelle.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

Raharimalala FN, Andrianinarivomanana TM, Rakotondrasoa A, Collard JM, Boyer S. The assessment of MALDI-TOF MS to demonstrate its usefulness and its accuracy as supplementary tool to identify mosquito vector species and to invest in the creation of international database. 2017. Medical and Veterinary Entomology. In press.

## VI.2. Communications affichées

Raharimalala FN, Andrianinarivomanana TM, Collard JM, Boyer S. Potential biomarkers discovery in mosquito vectors with MALDI-TOF MS to enhance the fight against arthropod vectors. Institut Pasteur International Network Symposium November 29th to December 2nd, 2016. . Paris, France.

Entomo-resist		Etude de la résistance aux insecticides d' <i>Aedes albopictus</i> et d' <i>Aedes aegypti</i> dans six régions de Madagascar	
Correspondant : <b>Fara Nantenaina RAHARIMALALA</b>		Email : <a href="mailto:rfaranantenaina@pasteur.mg">rfaranantenaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 34 16 977 48	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Sébastien BOYER</b> / <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a> / <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		<b>Date de rédaction</b> 12/02/2017  <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar Cayenne, Guyane  <b>Budget total</b> 16 596 €	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Carine NGOUANGONI</b> , Unité d'Entomologie médicale, Institut Pasteur de Bangui, Bangui, (République Centra Africaine) - <b>Isabelle DUSFOUR</b> , Unité d'Entomologie médicale, Institut Pasteur de Guyane, Cayenne, Guyane (France)			
Date début : <b>01/07/2015</b>	Date fin : <b>30/06/2017</b>		
Financements : <b>Institut Pasteur</b> : ACIP-22-2015			
Mots-clés: <b><i>Aedes aegypti</i>, <i>Aedes albopictus</i>, résistance aux insecticides, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

*Aedes aegypti* et *Ae. Albopictus* sont les principaux vecteurs épidémiques de la dengue (DEN), du chikungunya (CHIK) et du virus Zika dans le monde. Leur contrôle pendant les périodes épidémiques repose principalement sur le contrôle des larves et des adultes avec des insecticides. Malheureusement, la perte de sensibilité des deux espèces à plusieurs classes d'insecticides limite l'efficacité des interventions et constitue un obstacle aux programmes de contrôle DEN et CHIK. Cependant, peu de données concernant la sensibilité aux différentes molécules utilisées en santé publique contre ces deux vecteurs sont disponibles.

## II. Objectifs

Cette recherche a pour but d'étudier l'état de la résistance aux insecticides chez ces espèces afin de guider nos activités opérationnelles et de choisir le meilleur choix de produits chimiques pour être appliqué sur le terrain pour la lutte anti-vectorielle. Pour Madagascar, six sites appartenant à six districts ont été étudiés : Antananarivo ville, Antsiranana, Farafangana, Mahajanga, Morondava et Toamasina.

## III. Méthodes

Des récoltes d'œufs et de larves des deux espèces ont été menées de novembre 2015 à mars 2016 puis de novembre 2016 à janvier 2017 dans chaque site d'étude. Larves et œufs ont ensuite été ramenés dans le laboratoire de l'IPM pour faire des élevages et avoir le nombre d'individus nécessaires pour faire des bio essais. Le DDT (4%), la Deltaméthrine (0.05%), le Fenitrothion (0.5%) et le Propoxur (0.1%) ont été utilisés pour les adultes, et le Temephos et *Bti* (*Bacillus thuringiensis israelensis*) avec différentes concentrations (0,005mg/l; 0,025mg/l; 0,125mg/l; 0,625mg/l pour Temephos et 0,01mg/l; 0,02mg/l; 0,03mg/l et 0,04mg/l pour *Bti*) ont été utilisés pour le test de la résistance des larves aux insecticides. La technique utilisée pour les adultes est celle des tests en tubes OMS en suivant les recommandations de manipulations correspondantes. Pour l'interprétation des résultats: une mortalité  $\geq 80\%$  correspond à une sensibilité phénotypique.

## IV. Résultats et discussion

Les gîtes larvaires des deux espèces sont composés de gîtes artificiels, tels les trous dans les pieds de palmiers, de vieux pneus, des contenaires artificiels (seaux abandonnés, noix de coco, ...). Les adultes sont trouvés dans des fourrés naturels composés d'arbustes et de bananiers, de champs de cocotiers, de mangues...(Figure 1)



Figure 1. Quelques types de gîtes larvaires et d'adulte d'*Aedes*

Pour les bioessais sur des adultes d'*Ae. albopictus*, Antananarivo et Farafangana démontrent une résistance phénotypique avec la Deltaméthrine (0,05%). Pour le cas d'*Ae.s aegypti*, elle a seulement été retrouvée à Antsiranana avec un nombre réduit, les résultats obtenus ne pouvant donc pas être interprétés. Pour les larves, dans le cas de Temephos, à Antananarivo, Farafangana, et Mahajanga, la concentration 0,025mg/l démontrent une efficacité < 19%, à Antsiranana et Toamasina, seule la concentration à 0,625mg/l démontre une efficacité >80%. Et enfin, à Morondava, toutes les concentrations sont efficaces. A Mahajanga, toutes les concentrations sont efficaces, sauf pour 0,025mg/l de Temephos. Dans le cas de *Bti*, toutes les concentrations sont efficaces pour les six sites d'études.

En général, dans les six sites étudiés, *Ae. albopictus* prédomine. C'est seulement à Antsiranana que nous avons trouvé les deux espèces en sympatrie avec un nombre moindre pour *Aedes egypti*. En l'état actuel des résultats des tests, la détection de résistance phénotypique chez les larves et adultes d'*Aedes* renseignent déjà sur la présence de la résistance à Madagascar. Toutefois, des tests moléculaires et biochimiques seront entrepris pour confirmer ces résultats et déterminer les différents gènes impliqués dans la résistance.

## V. Impact

La connaissance de la présence de résistance aux insecticides chez les vecteurs d'arbovirus d'informer le Ministère de la Santé Publique, qui est responsable des luttes anti-vectorielles à Madagascar. Elle permettra de justifier le choix des types d'insecticides à utiliser sur le terrain pour maintenir l'efficacité de la lutte antivectorielle.

## VI. Productions scientifiques

### IV.3. Communications affichées

Raharimalala F.N., Cardinale E., Ngoagouni C., Girod R., Boyer S. Resistance susceptibility to insecticide of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in six regions of Madagascar. The International Workshop on Insecticide resistance in vectors of emerging arboviruses: challenge and prospects for vector control. December 05 to 08, 2016. Rio de Janeiro/RJ, Brazil.

Entomo-WN		Moustiques vecteurs de la fièvre du Nil Occidental dans les écuries à Madagascar	
Correspondant : <b>Michaël Luciano TANTELY</b>		Email : <a href="mailto:lucinambi@pasteur.mg">lucinambi@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Iavonirina RANDRIANANTENAINA</b> , UEM, <a href="mailto:r.iavonirina@pasteur.mg">r.iavonirina@pasteur.mg</a> - <b>Hélène GUIIS</b> , Unité d'épidémiologie, <a href="mailto:ghelene@pasteur.mg">ghelene@pasteur.mg</a> - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction : 17/02/2017	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Eric CARDINALE</b> , UMR ASTRE, CIRAD, Saint-Pierre de La Réunion (France)		Lieux des travaux Andasibe, Sakay, Antananarivo, Ambatolampy, Antsirabe, Madagascar	
Date début : <b>01/09/2016</b>	Date fin : <b>31/12/2017</b>	Durée (mois) : <b>16 mois</b>	
Financements : <b>CIRAD</b> , Saint-Pierre de La Réunion (France)		Budget total 4 593 €	
Mots-clés : <b>Moustique, Biologie, West Nile, Cheval, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La Fièvre du Nil Occidental (FNO) est une zoonose qui sévit dans tous les 5 domaines bioclimatiques de Madagascar. Dans la Grande île, la première détection du Virus du Nil Occidental (VNO ou « West Nile Virus » ou WNV) remonte à 1978 chez des oiseaux sauvages et le virus est actuellement réparti à travers l'île, sans aucune période épidémique ni épizootique signalée. Un cas mortel associé à l'infection par le WNV signalé en 2011 suggère une « pointe de l'iceberg » d'une possible épidémie ou épizootie dans l'île. Dans la littérature, le cycle épidémique du WNV implique l'homme, les oiseaux, les chevaux et les moustiques vecteurs. Parmi les 235 espèces de moustiques présentes à Madagascar, 16 espèces ont été trouvées infectées naturellement par le WNV. 4 espèces sont déjà considérées comme vecteurs majeurs : *Culex quinquefasciatus*, *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. univittatus* et *Ma. uniformis*. En revanche, aucune information sur l'attraction trophique vis-à-vis des chevaux n'est disponible à Madagascar ni pour ces espèces vecteurs ni pour tous les moustiques de Madagascar.

## II. Objectifs

L'objectif principal était d'inventorier, pour la première fois à Madagascar, les moustiques qui peuvent être attirés par les chevaux (hôtes impliqués dans le cycle épidémique) et se gorger sur ces derniers.

- Inventorier les espèces de moustiques qui sont présents dans les écuries de Madagascar.
- Inventorier les espèces déjà associés au WNV dans la littérature.
- Inventorier les espèces attirées par les chevaux, l'homme et les oiseaux domestiques.

## III. Méthodes

Une investigation entomologique ponctuelle a été réalisée entre octobre et novembre 2017, dans 5 écuries de Madagascar : Sakay (18°56'18.65"S, 46°22'30.06"E), Antananarivo (18°51'45.60"S, 47°33'48.58"E), Ambatolampy (19°23'53.24"S, 47°26'28.56"E) et Antsirabe (19°51'20.89"S, 47° 2'4.76"E) (domaine du centre), et Andasibe (18°54'4.60"S, 48°25'50.10"E) (domaine de l'est).

Pour l'étude de la biodiversité et abondance, nous avons utilisé 5 pièges lumineux répartis dans le box à cheval, à l'extérieur des habitations humaines, près des poulaillers, dans le jardin et près des points d'eau. Concernant l'étude du comportement trophique, nous avons utilisé 3 types de doubles moustiquaires appâtées avec des oiseaux domestiques, homme et cheval. Deux nuits de captures ont été réalisées pour les pièges lumineux (16h à 07h), tandis que les collectes des moustiques ont été réalisées dans les tranches suivantes : 20h, 4h, 08h, 12h (pour le premier jour) et 20h, 4h, 08h (pour le deuxième jour).

## IV. Résultats et discussion

Au total, 2918 adultes de moustique ont été collectés. Dix espèces de moustiques déjà associés au WNV ont été inventoriées dans ces 5 écuries avec une abondance spécifique très hétérogène. *Cx. antennatus* est l'espèce la plus abondante (essentiellement à Sakay), suivi de *Cx. quinquefasciatus* (essentiellement à Antsirabe) (Table 1). L'appât cheval attire les cinq espèces vectrices (Table 2) parmi lesquelles s'affichent en abondance *Culex antennatus* (vecteur candidat) et *Cx. quinquefasciatus* (vecteur majeur) qui sont aussi attirés par l'homme et les volailles.

**Tableau 1** : Liste des espèces de moustiques déjà associés au virus West Nile dans la littérature et qui ont été capturés dans les 5 écuries de Madagascar.

Espèces	Amajo	Ambatolampy	Andasibe	Antsirabe	Sakay	Total
<i>Cx. antennatus</i>	143	100	6	7	923	1179
<i>Cx. quinquefasciatus*</i>	45	63	3	336	5	452
<i>Cx. univittatus*</i>	16	54	11	9	65	155
<i>An. coustani</i>	5	3	10	1	98	117
<i>Cx. maculipalpis</i>	1	0	0	0	86	87
<i>Cx. tritaeniorhyncus*</i>	0	0	0	0	37	37
<i>Cx. decens</i>	1	0	1	0	7	9
<i>Ma. uniformis*</i>	0	0	1	0	5	6
<i>An. pauliani</i>	0	0	1	0	2	3
<i>Ae. aegypti</i>	0	0	0	0	2	2
Autre	63	52	81	4	671	871
Total	274	272	114	357	1901	2918

\* : Espèces vecteurs majeurs du WNV à Madagascar

Autres : douze autres espèces de moustiques capturés mais non associés au WNV dans la littérature

**Tableau 2** : listes des moustiques attirés par les appâts (C : cheval, H : homme, V : volaille) utilisés

	DMC	DMH	DMV	Total
<i>Cx. antennatus</i>	131	2	0	133
<i>Cx. quinquefasciatus*</i>	57	16	27	100
<i>Cx. pipiens</i>	5	2	22	29
<i>Cx. giganteus</i>	16	1	1	18
<i>Cx. univittatus*</i>	15	1	2	18
<i>An. gambiae</i>	8	0	5	13
<i>Cx. poecilipes</i>	9	0	0	9
<i>An. squamosus</i>	8	0	0	8
<i>An. coustani</i>	5	1	0	6
<i>An. mascarensis</i>	5	0	1	6
<i>Cx. tritaeniorhyncus*</i>	2	0	0	2
<i>Cx. decens</i>	1	0	0	1
Autre	0	0	1	1
Total	262	23	59	344

## V. Impact

Amélioration des connaissances sur le risque WN. Intérêt pour la population, l'économie du pays,...

Entomo-G4-CV2		Etude de la compétence et de la capacité vectorielle des vecteurs du paludisme à Madagascar	
Correspondant : <b>Ousmane NDIATH</b>		Email : <a href="mailto:ousmane@pasteur.mg">ousmane@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 04/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , Unité d'Entomologie Médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> Unité de Recherche sur le Paludisme, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> - <b>Ines WIGAN-WOMAS</b> , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Marovoay-Andriba, Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Catherine BOURGOUIN</b> , Unité Génétique Fonctionnelle des Maladies Infectieuses -CNRS URA 3012, Institut Pasteur, Paris, France.			
Date début : <b>01/07/2015</b>	Date fin : <b>30/06/2017</b>	Durée (mois) : 24	
Financements : - <b>Division Internationale-IP</b> , France		Budget total 25 000 €	
Mots-clés: <b>Anopheles, Malaria, Plasmodium, Compétence vectorielle, Capacité vectorielle</b>			

## I. Contexte et justification

La transmission de *Plasmodium sp.* dépend en partie de la compétence et de la capacité vectorielle des anophèles vecteurs. La compétence vectorielle d'une espèce de moustique est définie comme l'aptitude de celle-ci à permettre le développement d'un pathogène, de son ingestion dans un repas sanguin à sa maturation dans ses glandes salivaires, lui permettant alors de transmettre le pathogène à une prochaine « proie ». Cette compétence vectorielle peut varier pour une espèce de moustique en fonction du pathogène considéré. A Madagascar, les données entomologiques de terrain ont de longues dates impliquées *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus* et *An. mascarensis*. Cependant, aucune donnée n'existe sur leur compétence vectorielle respective vis-à-vis de chacune des deux espèces majeures responsables du paludisme : *P. falciparum* et *P. vivax*.

## II. Objectifs

C'est dans un tel contexte que nous proposons de développer à l'Institut Pasteur de Madagascar dans une approche multidisciplinaire, des études entomologique, parasitologique, et immunologique approfondies pour une meilleure compréhension de la compétence et de la capacité des vecteurs du paludisme.

## III. Méthodes

Pour mesurer la capacité vectorielle, des captures de moustiques ont été faites tous les mois depuis juillet 2015 et vont se poursuivre jusqu'en juin 2017 dans le district de Marovoay. Deux techniques de capture ont été utilisées : les captures directes sur homme (AHN) et les faunes résiduelles (FR). Pour mesurer la compétence vectorielle, différentes espèces anophéliennes (*An. arabiensis*, *An. mascarensis*, *An. funestus* et *An. coustani*) maintenues en élevage ont été directement infectées à partir du sang d'un porteur de gamétocytes via un système d'infection artificielle, la « Standard Membrane Feeding Assay » (SMFA).

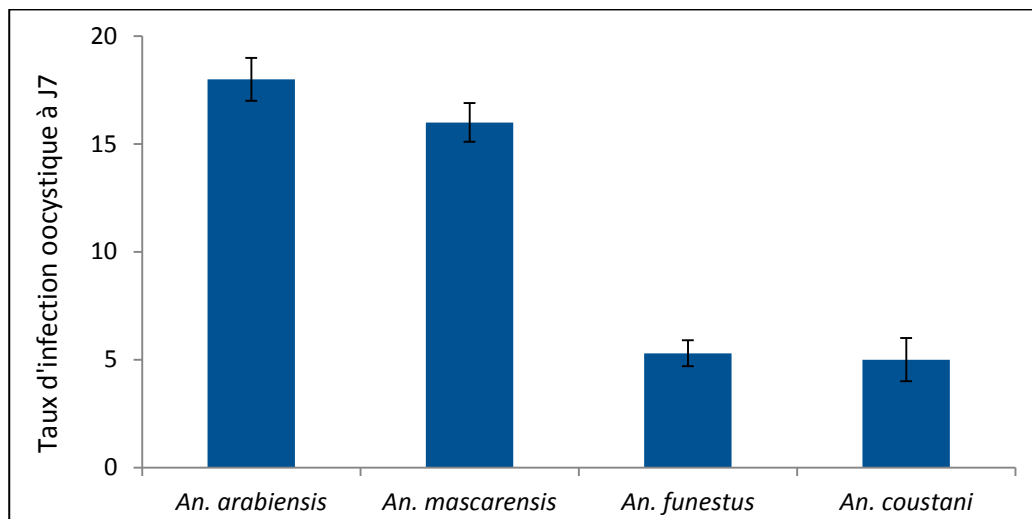
## IV. Résultats et discussion

L'étude sur la capacité vectorielle a montré que le système vectoriel est beaucoup plus complexe que prévu. Plusieurs espèces vivant en sympatrie assurent la transmission du paludisme. Ces espèces

présentent des dynamiques de transmission différentes régulées par les facteurs environnementaux tels que la pluviométrie, l'humidité relative.

Sur 912 enfants dépistés, 116 (12,7%) ont été positifs en TDR dont 82 (9%) confirmés par goutte épaisse (GE) ; parmi eux, 95,1% (78) étaient dus à *P. falciparum*, 2,4% (2) à *P. vivax*, 1,2% (1) à *P. malariae*. Les taux d'infections oocystiques à J7 post infection ont varié entre 5% et 18% (**Figure 1**).

Figure 1 : Variations du taux d'infection oocystiques chez les différentes espèces anophéliennes.



## V. Impact

L'expertise ainsi acquise, sera mise à disposition pour des programmes de recherche clinique visant à tester l'efficacité de combinaisons thérapeutiques ou vaccins bloquant la transmission.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- Rakotondranaivo T. Diversité génétique des populations anophéliennes à Marovoay. Séminaire sur l'état d'avancement des travaux de thèse de L'Ecole Doctorale Génie du Vivant et Modélisation de l'Université de Mahajanga. 19-20 Décembre 2016. Hôtel les Roches rouges, Mahajanga.

### VI.2. Communications affichées

- Rakotondranaivo T, Tanjona M, Tantely L & Ndiath MO. A threat of vector control linked to Anopheles adaptation after use of LLINs in Marovoay, Madagascar. The 3<sup>rd</sup> Institut Pasteur International Network Symposium. November 29<sup>th</sup> to December 2<sup>nd</sup>, 2016. Paris, France.



Entomo-G4-RESIN		Etude des types et mécanismes de résistance aux insecticides chez les populations anophéliennes	
Correspondant : <b>Ousmane NDIATH</b>		Email : <a href="mailto:ousmane@pasteur.mg">ousmane@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 04/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , Unité d'Entomologie Médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> Unité de Recherche sur le Paludisme, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Marovoay, Andriba, Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Ken Vernick</b> , Génétique et Génomique des Insectes Vecteurs, Institut Pasteur, Paris, France - <b>Karin Egleimeier</b> , Génétique et Génomique des Insectes Vecteurs, Institut Pasteur, Paris, France			
Date début : <b>01/11/2016</b>	Date fin : <b>30/09/2017</b>	Durée (mois) : 11	
Financements : - <b>Division Internationale-IP</b> , France		Budget total 25 000 €	
Mots-clés: <b>Paludisme, Anopheles, Insecticide résistance, Kdr, résistance métabolique</b>			

## I. Contexte et justification

A Madagascar, conformément à la politique nationale de lutte contre le paludisme, depuis octobre 2007, des campagnes nationales de distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MILD) ont lieu; et des campagnes d'aspersion intradomiciliaire d'insecticides (CAID) sont effectuées dans certaines régions. Cependant, l'émergence de la résistance des anophèles aux insecticides et leur changement de comportement demeurent une menace qui pourrait conduire à l'échec dans la lutte contre le paludisme.

## II. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'étudier les niveaux, types et mécanismes de résistance aux insecticides chez les populations anophéliennes de Marovoay et Andriba.

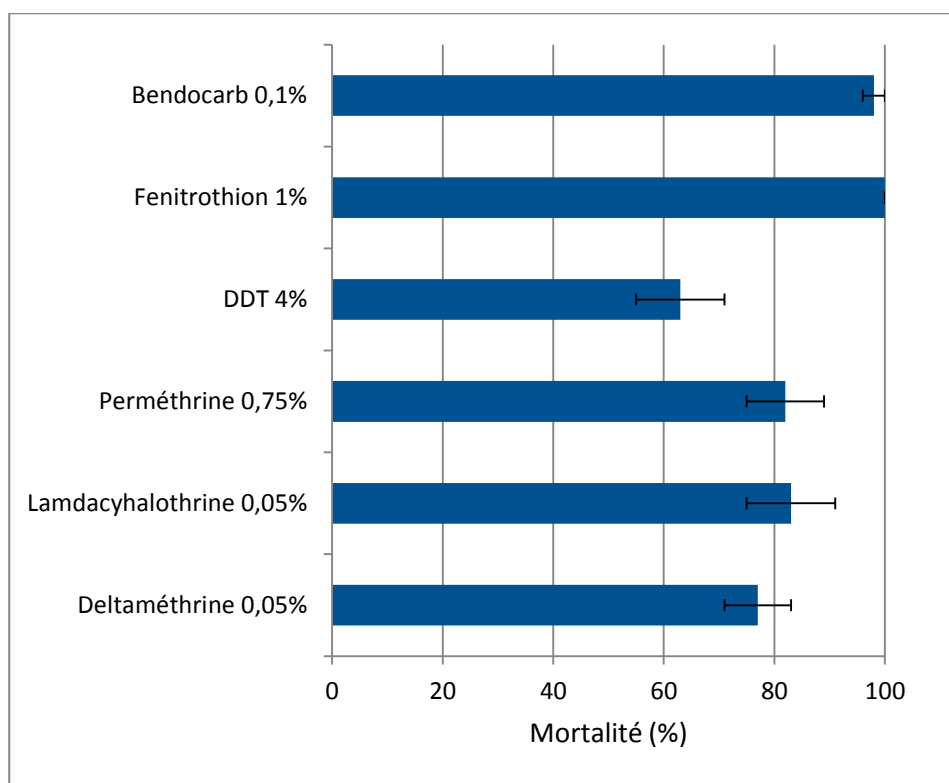
## III. Méthodes

Des tests OMS bio-essais ont été réalisés sur des moustiques femelles âgées de 2 à 5 jours. Six insecticides, aux doses diagnostiques, ont été utilisés : 3 pyréthrinoïdes (deltaméthrine 0,05% ; lamdacyhalothrine 0,05%, perméthrine 0,75%), 1 Organophosphoré (fenitrothion 1%), 1 carbamate (bendiocarb 0,1%) et 1 Organochloré (DDT) 4%. La mortalité a été évaluée après 24 heures. Les moustiques morts et vivants (exposés et non exposés) aux insecticides ont été gardés à -80°C pour des analyses complémentaires : résistance par voie métabolique (oxydase (cytochrome P450) esterases (alpha et bêta), GSTase).

## IV. Résultats et discussion

Une forte résistance aux DDT et aux pyréthrinoïdes a été observée chez les populations anophéliennes d'Andriba avec des taux de mortalité variant entre 43% et 74%. Aucune différence de mortalité n'a été observée avec les pyréthrinoïdes (Pearson test,  $P < 0.001$ ). Cependant une susceptibilité parfaite au fenitrothion et une suspicion de résistance au bendiocarb ont été observées chez les populations anophéliennes (Figure 1). Toutefois, des analyses complémentaires sont nécessaires pour déterminer les mécanismes de résistance mise en jeu afin d'orienter les choix des molécules d'insecticides à utiliser dans les campagnes d'aspersions intradomiciliaires.

Figure 1 : Susceptibilité aux insecticides chez les populations anophéliennes d'Andriba, Madagascar.



## V. Impact

Ces résultats auront un impact réel dans la stratégie de lutte antivectorielle. Ils permettront d'orienter le choix des insecticides et d'évaluer l'impact des stratégies de lutte antivectorielle chez les populations anophéliennes.

Entomo-G4-RMT		Etude des déterminants de la "Residual Malaria Transmission"	
Correspondant : <b>Ousmane NDIATH</b>		Email : <a href="mailto:ousmane@pasteur.mg">ousmane@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 04/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , Unité d'Entomologie Médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> Unité de Recherche sur le Paludisme, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux : Marovoay, Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Ken Vernick</b> , Génétique et Génomique des Insectes Vecteurs, Institut Pasteur, Paris, France - <b>Karin Egleimeier</b> , Génétique et Génomique des Insectes Vecteurs, Institut Pasteur, Paris, France			
Date début : <b>01/10/2015</b>	Date fin : <b>30/09/2017</b>	Durée (mois) : 24	
Financements : - <b>Division Internationale-IP</b> , France		Budget total 35 000 €	
Mots-clés : <b>Anopheles, Malaria, Plasmodium, résistance comportementale</b>			

## I. Contexte et justification

La lutte contre le paludisme a connu ces 10 dernières années des résultats spectaculaires et, de plus en plus on parle de pré-élimination ou d'élimination. Ces résultats résultent d'une forte action dans la lutte antivectorielle (moustiquaires imprégnées (MILD), pulvérisations intradomiciliaire (PID)) et d'une meilleure prise en charge des cas (ACT, TDR...). Cependant, dans presque tous les pays où les MILD ont été implantées, des modifications profondes ont été notées chez les vecteurs : augmentation de la résistance aux insecticides, déviation trophique, forte tendance à l'exophagie, modification de l'agressivité et le changement des heures de piqûres (piqûre pendant le jour). Ces phénomènes contribuent très probablement au maintien de la transmission du paludisme malgré les mesures de contrôle des vecteurs. Aujourd'hui, il est largement admis que la transmission résiduelle de paludisme (RMT) constitue un frein à l'éradication du paludisme et doit faire l'objet d'une attention particulière pour une lutte antivectorielle efficace.

## II. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'analyser les facteurs environnementaux et génétiques qui sous-tendent le comportement atypique des moustiques.

## III. Méthodes

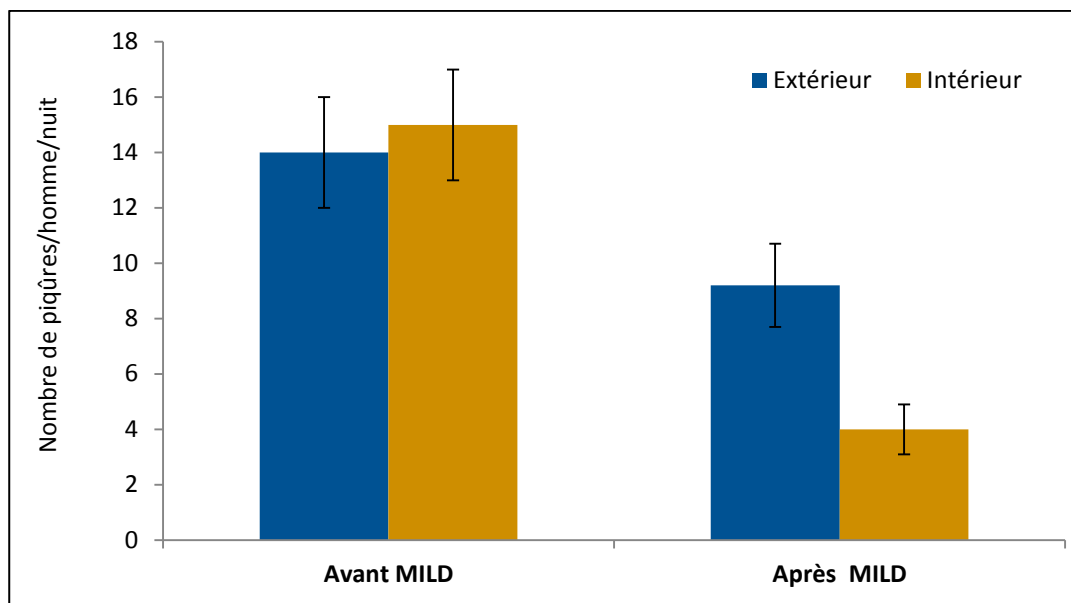
Cette étude a lieu dans le district de Marovoay. Des captures de moustiques sur homme ont été faites dans les maisons de jour comme de nuit entre 15h et 09h du matin. Des captures supplémentaires ont été aussi réalisées dans les lieux de rassemblement comme les églises et les mosquées.

## IV. Résultats et discussion

Des séries de modifications ont été observées chez les populations anophéliennes juste après la mise en place de moustiquaires imprégnées allant d'une tendance à l'exophagie (Figure 1), de la diminution du taux de parturité en passant par les changements des heures de piqûres. Après mise en place des MILD, les moustiques ont tendance à piquer beaucoup plus tôt, pendant que populations sont encore en activités. Les captures effectuées au niveau des églises et mosquées montrent que ces endroits constituent un lieu

de risque supplémentaire pour la transmission du paludisme. Ces résultats doivent être pris en compte pour améliorer la lutte antivectorielle afin de réduire considérablement la transmission du paludisme.

Figure 1 : Comportement des moustiques avant et après mise en place des moustiquaires imprégnées.



## V. Impact

Ces résultats observés pour la première fois à Madagascar vont avoir un impact réel dans les stratégies de lutte antivectorielle actuelles et futures. Ils constituent une véritable baseline aux décideurs sur le choix de la lutte antivectorielle à mettre en œuvre.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- Rakotondranaivo T. Diversité génétique des populations anophéliennes à Marovoay. Séminaire sur l'état d'avancement des travaux de thèse de L'Ecole Doctorale Génie du Vivant et Modélisation de l'Université de Mahajanga. 19-20 Décembre 2016. Hôtel les Roches rouges, Mahajanga.

### VI.2. Communications affichées

- Rakotondranaivo T, Tanjona M, Tantely L & Ndiath MO. A threat of vector control linked to Anopheles adaptation after use of LLINs in Marovoay, Madagascar. The 3<sup>rd</sup> Institut Pasteur International Network Symposium. November 29<sup>th</sup> to December 2<sup>nd</sup>, 2016. Paris, France.

EPI-CAPM		Complications des avortements provoqués à Madagascar	
Correspondant : <b>Rila RATOVOSON</b>		Email : <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> Tél : + 261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Chiarella MATTERN</b> , Unité d'épidémiologie, <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Sambava, Vohémar, Mitsinjo, Majunga, Toliara, Ambovombe, Toamasina, Maroantsetra, Antananarivo, Moramanga	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Patrice PIOLA</b> , Unité d'épidémiologie, Institut Pasteur Cambodge. - <b>Dolorès POURETTE</b> , IRD – UCM, Antananarivo, Madagascar - <b>Jean Pierre RAKOTOVAO</b> , JHPIEGO, Antananarivo, Madagascar			
Date début : <b>01/06/2015</b>	Date fin : <b>30/09/2016</b>	Durée (mois) :	
Financements : - <b>USAID</b> , USA, Grant N° AID-687-G-13-00003		Budget total 232 681€	
Mots-clés : <b>Complication d'avortements, communauté, rural, urbain, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Madagascar se distingue sur le continent africain par une loi particulièrement restrictive sur l'avortement et une très forte résistance à l'assouplissement de cette loi. Pourtant, des études montrent que l'avortement est fréquemment pratiqué à Madagascar. Selon une enquête nationale réalisée en 2010, les complications d'avortement constituent la 2<sup>ème</sup> cause de décès maternels dans les formations sanitaires après les hémorragies ante et post-partum. Toutefois, les femmes qui présentent des complications d'avortements n'ont pas toutes recours au système de soins..

## II. Objectifs

L'objectif principal de ce projet de recherche est de faire un état des lieux des complications de l'avortement à risque et de leurs déterminants dans la communauté en zone rurale et urbaine.

## III. Méthodes

Du fait de la sensibilité du sujet, 2 types d'étude ont été réalisées: une étude qualitative anthropologique et une étude quantitative épidémiologique. L'enquête anthropologique a été réalisée à Antananarivo et à Ankazobe, et dans la région sud de Madagascar (Tuléar et Betioky), en zone urbaine et rurale. Des entretiens semi directifs ont été réalisés auprès du personnel médical, paramédical, des matrones et des femmes qui ont pratiqué des avortements. L'enquête épidémiologique était une étude observationnelle comprenant 2 volets : 1) une étude en communauté : toutes les femmes âgées de 18-49 ans résidentes dans les ménages tirés au sort et localisées dans les zones d'études ont été invitées à participer. En estimant la prévalence annuelle des complications des avortements à risque à 0,13% de la population générale (17% des femmes en âge de procréer, dont 3% d'avortement à risque estimé par an) un échantillon de 17 318 individus était nécessaire pour évaluer une prévalence sur 10 ans. Ce nombre de sujets nécessaires a été réparti de manière égale dans 10 districts de Madagascar, en zone urbaine et rurale.

## IV. Résultats et discussion

L'étude anthropologique a mis en évidence la diversité des pratiques et des méthodes abortives et la diversité des acteurs impliqués dans la pratique de l'avortement. Les facteurs pouvant entraîner des complications post-abortives étaient: la méconnaissance des femmes des risques associés aux avortements, la longueur des parcours d'avortement aboutissant à des avortements tardifs; le délai de

recours aux soins médicaux en cas de complications. Le jeune âge des femmes, leur manque d'autonomie sociale et financière et l'utilisation insuffisante ou inappropriée des méthodes contraceptives ont également été identifiés comme étant des facteurs importants.

Pour l'étude épidémiologique, 19 510 individus ont été enregistrés dont 3466 (17,7%) étaient des femmes en âge de procréer. Près de 91% (3180 femmes) ont accepté de participer à l'étude, avec un âge moyen à 30,7 ans (écart-type 8,9). Parmi ces femmes, 3063 avaient déjà eu leur premier rapport sexuel, à un âge minimum de 9 ans, 25% à l'âge de 15 ans. Sur ces 3063 femmes, 1013 (33%) ont déclaré avoir vécu au moins un avortement spontané ou provoqué durant leur vie féconde et 13% (410/3063) ont déclaré avoir fait au moins un avortement provoqué dans les 10 dernières années avant l'enquête. Les résultats de l'étude ont montré que les femmes jeunes (18 – 24 ans), de niveau scolaire collège ou lycée, vivant en milieu urbain, avec un niveau socioéconomique assez élevé, qui accepte des rapports sexuels en contrepartie de cadeau ou argent étaient les plus à risque d'avortement provoqué. L'utilisation de contraception a été aussi associée à l'avortement provoqué. Les complications d'avortements étaient plus fréquemment déclarés par les femmes ayant vécu des avortements spontanés, et ces dernières ont eu plus recours aux soins que celles ayant déclaré avoir fait des avortements provoqués (66 % vs 37%).

## V. Impact

Strictement interdit, l'avortement provoqué est un problème de santé publique à Madagascar par les complications qu'il entraîne et qui ne sont pas considérées comme un problème grave et urgent nécessitant des recours aux soins immédiats.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- Pourette D, Mattern Ca et Raharimalala Pa. The use of misoprostol in abortive practices in Madagascar: between ease of access and lack of information (an anthropological approach). International Seminar on Medication Abortion: Availability and use, and impact on abortion safety and women's health (IUSSP). Juillet 2016. Dakar, Sénégal.
- Ratovoson R, Pourette D, Mattern C. Women's journeys and abortion complications in Madagascar. The African Regional Conference on Abortion: From Research to Policy. 29<sup>th</sup> November – 02<sup>nd</sup> December 2016. Addis-Ababa, Ethiopie. (*présentation invitée*)

EPI– CQ TDR		Assurance qualité du test de diagnostic rapide du paludisme utilisé pour la surveillance sentinelle des fièvres à Madagascar	
Correspondant : <b>Laurence Randrianasolo</b>		Email : <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a> Tél : 22 412 74	<b>Date de rédaction</b> 14/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Charles Ramarokoto</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:charlesr@pasteur.mg">charlesr@pasteur.mg</a> - <b>Toky Ramarokoto</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rtheri@pasteur.mg">rtheri@pasteur.mg</a> - <b>Elisabeth Ravaoarisoa</b> , Unité de Recherche sur le paludisme, <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a> - <b>Seheno Razanatsiorimalala</b> , Unité de Recherche sur le paludisme, <a href="mailto:seheno@pasteur.mg">seheno@pasteur.mg</a> - <b>Milijaona Randrianavelojosia</b> , Unité de Recherche sur le paludisme, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Sites de surveillance sentinelle des fièvres et des maladies à potentiel épidémique à Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Léa Randriamampionona</b> , Direction de Veille Sanitaire et de Surveillance Epidémiologique, Ministère de la Santé Publique, Madagascar			
Date début : <b>01/10/2015</b>	Date fin : <b>30/09/2017</b>	Durée (mois) : <b>24 mois</b>	
Financements : - <b>USAID</b> , Etats Unis d'Amérique, n°AID-687-G-13-00003		<b>Budget total</b> 22 003 €	
Mots-clés : <b>Paludisme, Test de Diagnostic Rapide, évaluation, surveillance sentinelle</b>			

## I. Contexte et justification

Le programme de lutte contre le paludisme à Madagascar est orienté vers l'élimination depuis 2012. Il est très important de diagnostiquer tous les cas de paludisme et les traiter efficacement. L'utilisation du test de diagnostic rapide du paludisme permet d'abord de confirmer les cas, ensuite d'optimiser l'utilisation des médicaments antipaludiques, et enfin d'orienter le diagnostic d'une fièvre à d'autres pathologies. Nombreux sont les facteurs (extrinsèques et intrinsèques) qui influencent le résultat du test au cours de son utilisation, à savoir le faciès épidémiologique du paludisme, le mode d'acheminement du laboratoire vers la périphérie, le lieu de stockage des bandelettes, le mode d'utilisation du test, la validité ainsi que le type de la bandelette réactive. La performance du test pourrait être donc différente de celle du laboratoire fabricant.

A Madagascar, depuis 2007, un réseau de surveillance sentinelle des fièvres est fonctionnel pour détecter à temps réel l'apparition d'une épidémie liée à un syndrome fébrile. Par approche syndromique et au moyen de Test de Diagnostic Rapide du paludisme (TDR), quatre principales maladies sont surveillées par ce système : le paludisme, la grippe, les arboviroses et la diarrhée. Le TDR est utilisé de façon systématique pour chaque cas de fièvre. Afin d'assurer l'exactitude et la fiabilité de TDR utilisé, une surveillance de la qualité de la bandelette réactive s'avère nécessaire au niveau des sites sentinelles.

## II. Objectifs

### II.1. Objectif principal

Assurer la qualité du test de diagnostic rapide du paludisme utilisé pour la surveillance sentinelle des fièvres à Madagascar.

### II.2. Objectifs secondaires

- Déterminer la performance du test de diagnostic rapide du paludisme
- Evaluer la conservation TDR dans les centres sentinelles
- Remettre à niveau les techniciens responsables de la manipulation du test.

### III. Méthodes

Par des enquêtes transversales, une étude comparative de TDR utilisé au niveau du site par rapport au TDR stocké à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), à la microscopie et à la biologie moléculaire (RT-PCR) était réalisée d'une part. Cette étude incluait tout patient présentant une fièvre ou suspecté d'être malade du paludisme. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) étaient calculées pour connaître la performance de TDR utilisés aux sites sentinelles. D'autre part, le respect des recommandations du fabricant sur le lieu de stockage et la procédure d'utilisation étaient vérifiés durant la mission d'investigation sur le terrain. De plus, tous les agents de santé impliqués à la réalisation du test étaient supervisés. A la fin de la mission, une remise à niveau et des mesures correctives étaient effectuées par le superviseur.

### IV. Résultats et discussion

Durant l'année 2016, 15 sites sentinelles sur 54 centres de santé de base, 279 patients inclus et 126 agents de santé étaient supervisés (8 médecins, 13 paramédicaux et 106 agents communautaires). CareStart™ et SD Bioline™ sont les marques de TDR utilisés au niveau des sites sentinelles. La supervision des sites avait confirmé que les TDR étaient stockés dans les normes et 73,0% (92/126) des agents de santé réalisaient correctement les tests. Le taux de positivité du TDR était de 3,9% (11/279). Tous les résultats de TDR stockés au niveau du site étaient concordants avec les résultats de TDR stockés à l'IPM et à la microscopie. Par contre, parmi 279 patients inclus, 12 (4,3%) étaient positifs au RT-PCR.

Tableau : Performance de TDR utilisés au niveau des sites sentinelles (n=279), 2016

	TDR stocké à l'IPM	Microscopie	RT-PCR
Sensibilité	100%	100%	91,7% (64,6 – 98,5)
Spécificité	100%	100%	100% (98,6 – 100)
Valeur Prédictive Positive	100%	100%	100% (74,1 – 100)
Valeur Prédictive Négative	100%	100%	99,6% (97,9 – 99,9)

Cette étude montrait que la performance de TDR était satisfaisante et que la plupart des agents de santé supervisés réalisaient correctement les tests.

### V. Impact

Le paludisme représentait environ 15% des fièvres et 2% des consultants au niveau des sites sentinelles. L'utilisation correcte de TDR dans ces sites sentinelles permettait d'optimiser l'utilisation des médicaments antipaludiques. Les contrôles périodiques de la qualité de TDR utilisés assuraient la fiabilité et l'exactitude des données collectées par le système de surveillance sentinelle des fièvres à Madagascar.

### VI. Productions scientifiques

#### VI.1. Communications affichées

- [Randrianasolo L](#), [Ravaoarisoa E](#), [Ramarokoto C](#), [Randriamampionona L](#), [Rakotoarivony C](#), [Hedje J](#), [Piola P](#), [Randrianarivehojosia M](#). Reliability of Rapid Diagnostic Tests to assess malaria trends in Madagascar through a sentinel fever surveillance network. *The American Society of Tropical Medicine & Hygiene* (ASTMH), 65<sup>ème</sup> réunion annuelle, Novembre 2016, Atlanta –Etats Unis d'Amérique.



EPI-ENISM 2014		Enquête nationale sur l'iode et le sel à Madagascar 2014	
Correspondant : <b>Rindra V Randremanana</b>		Email : <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 13/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Aina Harimanana</b> , UREC, <a href="mailto:aina@pasteur.mg">aina@pasteur.mg</a> - <b>Alexandra Bastaraud</b> , LHAE, <a href="mailto:abastaraud@pasteur.mg">abastaraud@pasteur.mg</a> - <b>Frédérique Randrianirina</b> , CBC, <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a>			Lieux des travaux 90 Fokontany, Madagascar
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Harinelina Randriamasarijaona</b> , Service de nutrition, MinSanP, Antananarivo - <b>Olivier Razafinimanana</b> , Service de nutrition, MinSanP, Antananarivo - <b>Lalaharizaka Andriantsarafara</b> , Office national de nutrition, Antananarivo - <b>Simeon Namana</b> , Section nutrition, UNICEF, Madagascar - <b>Léon Paul Rabarijaona</b> , Section Nutrition, UNICEF, Madagascar			
Date début : <b>01/09/2014</b>	Date fin : <b>31/07/2016</b>	Durée (mois) : <b>23</b>	
Financements : - <b>UNICEF</b> , Madagascar, PCA du 31/10/2014			Budget total 118 900 €
Mots-clés : <b>statut en iode, population, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

A l'échelle mondiale, les carences en fer, en vitamine A et en iode touchent au moins un tiers de la population mondiale, surtout celle vivant dans les pays en développement. L'iode est un micronutriment essentiel pour la croissance et le développement du système nerveux central et de l'os. La forme la plus connue de la carence en iode est le goitre, les symptômes les plus redoutables sont les lésions cérébrales qui atteignent les nouveau-nés. Afin de combler et réduire la carence en iode, de nombreux pays ont adopté la politique d'iodation universelle du sel (IUS). Cette politique d'IUS a été adoptée par le Gouvernement malgache en septembre 1995 (décret N° 95-587 du 05/09/1995). Cependant, aucune donnée permettant d'apprécier l'impact de cette politique n'est disponible à Madagascar. La réalisation d'une enquête nationale s'est avérée indispensable afin de pouvoir identifier des axes pour améliorer le programme national d'iodation du sel.

## II. Objectifs

- déterminer le statut en iode de la population malgasy par la mesure de la concentration d'iode urinaire (CIU) ;
- évaluer la proportion de ménages disposant de sels adéquatement iodé par un dosage quantitatif ;
- estimer le niveau de consommation de sel et de sodium dans un échantillon réduit de la population.

## III. Méthodes

Il s'agit d'une enquête transversale avec un échantillonnage basé sur un sondage stratifié en grappes à 2 degrés, avec probabilité proportionnelle à l'effectif de la population. Toutes les femmes âgées de 15 à 49 ans, résidants et présentes dans les ménages sélectionnés au moment de l'enquête ont été invitées à participer à l'enquête. La collecte de données a été basée sur l'administration d'un questionnaire électronique renseignant sur les déterminants potentiels du statut en iode, des prélèvements d'échantillon d'urine auprès de chaque femme, et de sel alimentaire pour chaque ménage. La mesure de la CIU a été réalisée par la réaction de Sandell-Kolthoff modifiée au niveau du Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement de l'IPM (LHAE). La détermination de la teneur en iode du sel alimentaire a été menée par la méthode de titrage iodométrique au niveau du Laboratoire de nutrition du Ministère de la santé

publique. Le contrôle qualité externe de ces résultats a été effectué au niveau du Laboratoire de Nutrition Humaine de l'Institut Fédéral de Technologie (ETH) en Suisse. Le dosage du sodium urinaire a été réalisé par la méthode de potentiométrie directe sur Konelab Prime 30 et 60 au Centre de Biologie Clinique de l'IPM.

#### IV. Résultats et discussion

Environ 1292 ménages répartis dans 90 Fokontany ont été visités et 1733 femmes ont participé à l'enquête. Nos résultats ont montré une CIU médiane de 46µg/l (IIQ: 13-98 µg/l) en faveur d'une déficience en iode modérée. Chez les femmes enceintes, la CIU médiane n'a été que le tiers de la valeur recommandée pour cette catégorie de population de l'ordre de 53,4µg/l (IIQ: 9-90 µg/l). La couverture des ménages en sel adéquatement iodée a été faible de l'ordre de 21,3% (IC 95% : 15.5-27.1%). La médiane de la CIU des femmes vivant dans les ménages utilisant du sel adéquatement iodés a été significativement plus élevée que celle utilisant du sel dont la teneur en iode a été inadéquate (74µg/L versus 51µg/L). La consommation médiane de sel dans un échantillon de 199 femmes a été de 6,8g/24h (IIQ : 4,7g-9,8g/24h) correspondant à une consommation médiane en sodium de 2,7g/24h (IIQ: 1,9-4,0g/24h). En effet, nos résultats pourraient refléter l'impact au niveau individuel de la faible teneur en iode dans le sel utilisé dans les ménages, lequel aurait entraîné à son tour cette situation de déficience modérée en iode au niveau de la population.

#### V. Impact

Elle a permis de disposer de données de base sur le suivi du programme d'IUS à Madagascar après une dizaine d'année de sa mise en place. Suite aux résultats de l'étude (restitution en juin 2016), un atelier réunissant tous les acteurs a été réalisé, lequel a permis d'identifier les axes d'actions à court et à moyen termes pour améliorer le programme et aussi le statut nutritionnel de la population malagasy.

<b>EPI – EVA AC</b>		<b>Recherche évaluative du système de surveillance des fièvres et du paludisme par les Agents Communautaires dans des zones rurales et isolées à Madagascar</b>	
Correspondants : <b>Laurence Randrianasolo</b> <b>Patrice Piola</b> <b>Laurence Baril</b>		Email : <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a> <a href="mailto:ppiola@pasteur.mg">ppiola@pasteur.mg</a> <a href="mailto:lbaril@pasteur.mg">lbaril@pasteur.mg</a> Tél : 22 412 74	<b>Date de rédaction</b> 14/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Charles Ramarokoto</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:charlesr@pasteur.mg">charlesr@pasteur.mg</a> - <b>Toky Ramarokoto</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rtheri@pasteur.mg">rtheri@pasteur.mg</a> - <b>Stephan Randrianasolo</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:stephan@pasteur.mg">stephan@pasteur.mg</a> - <b>Jean Marius Rakotondramanga</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rjmarius@pasteur.mg">rjmarius@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Farafangana, Moramanga et Ankazobe, Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Léa Randriamampionona</b> , Direction de Veille Sanitaire et de Surveillance Epidémiologique, Ministère de la Santé Publique, Madagascar			
Date début : <b>01/10/2015</b>	Date fin : <b>30/09/2017</b>	Durée (mois) : <b>24 mois</b>	
Financements : - <b>USAID</b> , Etats Unis d'Amérique, n°AID-687-G-13-00003		<b>Budget total</b> 22 003 €	
Mots-clés : <b>Paludisme, Agents Communautaires, surveillance, seuil d'alerte, cross-corrélation, évaluation.</b>			

## I. Contexte et justification

Une recrudescence épidémique du paludisme a été identifiée dans plusieurs régions du Sud et du Sud-Est de Madagascar au début de l'année 2012 malgré des intenses actions de lutte contre le paludisme menées depuis quelques années. Une des hypothèses avancées était le retard de la détection de l'épidémie qui avait souvent commencé dans des zones enclavées et inaccessibles. Ainsi, l'implication des Agents Communautaires (AC), dans la surveillance épidémiologique des fièvres et du paludisme dans des zones rurales isolées, s'avère donc nécessaire pour détecter précocement une épidémie.

## II. Objectifs

### II.1. Objectif principal

Evaluer l'efficacité du système de surveillance des fièvres et du paludisme par les AC à détecter précocement une épidémie.

### II.2. Objectifs secondaires

- Déterminer les éléments du système de surveillance par les AC qui nécessitent une amélioration
- Déterminer les seuils d'alerte sur le paludisme en milieu communautaire
- Connaître la tendance du paludisme dans une zone rurale isolée

## III. Méthodes

Après deux ans de mise en place du système de surveillance des fièvres et du paludisme dans des zones rurales isolées, la question qui se pose est : « Le paludisme en zone rurale est-il précurseur des alertes épidémiques en zone urbaine à Farafangana, Moramanga et Ankazobe, Madagascar ? » L'évaluation consistait d'abord à effectuer une comparaison des alertes identifiées par le système AC par rapport aux

autres systèmes de surveillance utilisés par le Ministère de la Santé Publique : la surveillance intégrée des maladies et riposte (SIMR) et le réseau de surveillance sentinelle des fièvres (SSF). Une alerte était définie de la façon suivante : (i) un doublement du nombre de cas de paludisme déclarés sur 3 semaines consécutives (ii) un nombre de cas de fièvres ou de paludisme au-dessus du seuil (iii) deux cas de décès déclarés par un AC dans un SMS. Une étude rétrospective et comparative de trois méthodes de détection d'une alerte pour le paludisme a ensuite été effectuée. La première méthode était la somme cumulative, la deuxième était le seuil des 90<sup>èmes</sup> percentiles et la troisième était le doublement de cas de paludisme sur deux semaines consécutives. La fonction d'autocorrélation croisée a été utilisée pour étudier la corrélation des alertes observées pour un délai maximal de quatre semaines. Des modèles distributed-lag (DL) de régression multinomiale ont été construits pour détecter la relation entre les alertes rurales et urbaines par district.

#### IV. Résultats et discussion

Soixante-treize AC ont participé à la surveillance des fièvres et du paludisme dont 23 à Farafangana de la côte Est, 25 à Moramanga sur la marge Est et 25 à Ankazobe sur le versant Ouest des Hautes Terres Centrales. Les analyses de données concernaient la période d'octobre 2013 à septembre 2016. La moyenne du taux de promptitude de la réception des SMS était de 64,1% (IC95% : 60,7% - 67,6%) et celui de la complétude de données était de 89,8% (IC95% : 87,3% - 92,2%). Sur 47.929 consultants, 90,2% ont eu de la fièvre et 26,6% ont été référés au centre de santé. Parmi les 43.150 cas suspects de paludisme, 57,9% avaient un TDR positif. Parmi les 625 décès déclarés par les AC, 10,4% ont été liés au paludisme. Par le système de surveillance AC, 22 alertes enregistrées (7 sur le paludisme, 1 pour la peste, 1 pour un traumatisme et 13 pour des décès communautaires) alors que par SIMR et SSF, aucune de ces alertes n'a été répertoriée. Parmi les 22 alertes, 90,9% (20/22) étaient contrôlées au niveau du district sanitaire. Des analyses statistiques plus approfondies seront nécessaires pour mesurer les effets de dépassement de seuil quand un délai significatif de corrélation est observé.

#### V. Impact

Il a été démontré que ce système est complémentaire aux autres systèmes de surveillance utilisés par le Ministère de la Santé Publique. De plus, les AC assurent la prise en charge précoce du paludisme réduisant ainsi la charge de morbidité et de mortalité liée au paludisme. Au final, cette évaluation nous incite à maintenir la surveillance du paludisme par les AC en milieu rural afin de contrôler rapidement l'épidémie dès son début.

EPI-GISVEC		GIS and Vektor Control program to identify priority areas for insecticide residual spraying	
Correspondant : <b>Fanjasoa Rakotomanana</b>		Email : <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 41272	Date de rédaction 24/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hobiniaina Anthonio Rakotoarison</b>, <a href="mailto:anthonio@pasteur.mg">anthonio@pasteur.mg</a>, CELSIGS, Unité Epidémiologie</li> <li>- <b>Jean Marius Rakotondramanga</b>, <a href="mailto:rjmarius@pasteur.mg">rjmarius@pasteur.mg</a>, CELSIGS, Unité Epidémiologie</li> <li>- <b>Mampionona Rasamimalala</b>, <a href="mailto:m.rasamimalala@pasteur.mg">m.rasamimalala@pasteur.mg</a>, CELSIGS, Unité Epidémiologie</li> <li>- <b>Bienvenue Rahoilijaona</b>, <a href="mailto:rbienvenue@pasteur.mg">rbienvenue@pasteur.mg</a>, CELSIGS, Unité Epidémiologie</li> <li>- <b>Milijaona Randrianarivelojosia</b>, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a>, Unité de recherche sur le Paludisme</li> <li>- <b>Elisabeth Ravaoarisoa</b> <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a>, Unité de recherche sur le Paludisme</li> </ul>		Lieux des travaux Hautes Terres, marges des hautes terres et Sud de Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Patrice Piola</b>, Unité Epidémiologie et Santé publique, Royaume du Cambodge, Institut Pasteur de Cambodge, Pnom Penh, Cambodge, <a href="mailto:ppiola@pasteur-kh.org">ppiola@pasteur-kh.org</a></li> </ul>			
Date début : <b>26/09/2012</b>	Date fin : 30/09/2017	Durée (mois) : <b>72 mois</b>	
Financements : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>USAID</b>, USA, Surveillance and data for Managment (SDM) project, Subproject 7, Grant No. AID-687-G-13-00003</li> </ul>		Budget total 119 176 €	
Mots-clés : <b>SIG, Analyse multi-critère, paludisme, lutte</b>			

## I. Contexte et justification

La campagne d'aspersion intra-domiciliaire d'insecticide a été la stratégie de lutte contre le paludisme dans les Hautes Terres Centrales (HTC). L'optimisation de l'utilisation des ressources allouées est donc primordiale pour les pays à ressources limitées comme Madagascar. L'analyse multi critères 'Multi Criteria Evaluation' (MCE) a été utilisée pour l'identification des zones prioritaires pour l'intervention. Cette méthode est basée sur la théorie des limites floues où la limite entre l'aptitude ou non d'un facteur déterminant le paludisme varie de façon progressive à travers l'espace (distance entre village-gîtes larvaires..).

## II. Objectifs

Proposer un outil d'aide à la décision pour l'identification des zones prioritaires d'intervention en matière de campagne d'aspersion intra domiciliaire d'insecticide.

## III. Méthodes

Pour l'année 2016, le modèle de risque a été mis à jour pour les HTC ; treize districts de la zone sud subaride ont été également inclus dans l'étude. La localisation des zones habitées a été vérifiée sur Google Earth. Les risques de transmission du paludisme ont été évalués pour les zones habitées avec un rayon de 1 km. Les mêmes critères que ceux de l'année 2014/2015 (haute terre centrale) ont été retenus pour établir le modèle. La validation des modèles est en cours. Une extension du logiciel QGIS, nommée 'Full MCE for Public Health' a été développée en python pour créer un processus automatique et testé avec le modèle de risques 2016. La création d'une version pour serveur est également en cours.

### IV. Résultats et discussion

Le modèle de risque basé sur les mêmes critères que les années précédentes a montré un changement de gradient de risques pour les HTC (Fig 1). Le modèle de risque pour la région sud de Madagascar est disponible. L'extension pour le processus semi-automatique d'analyse multi critères a permis de générerr les modèles (Figure 2).

### V. Impact

L'outil d'aide à la décision permettra au responsable du programme de lutte de cibler les zones prioritaires en CAID sélective.

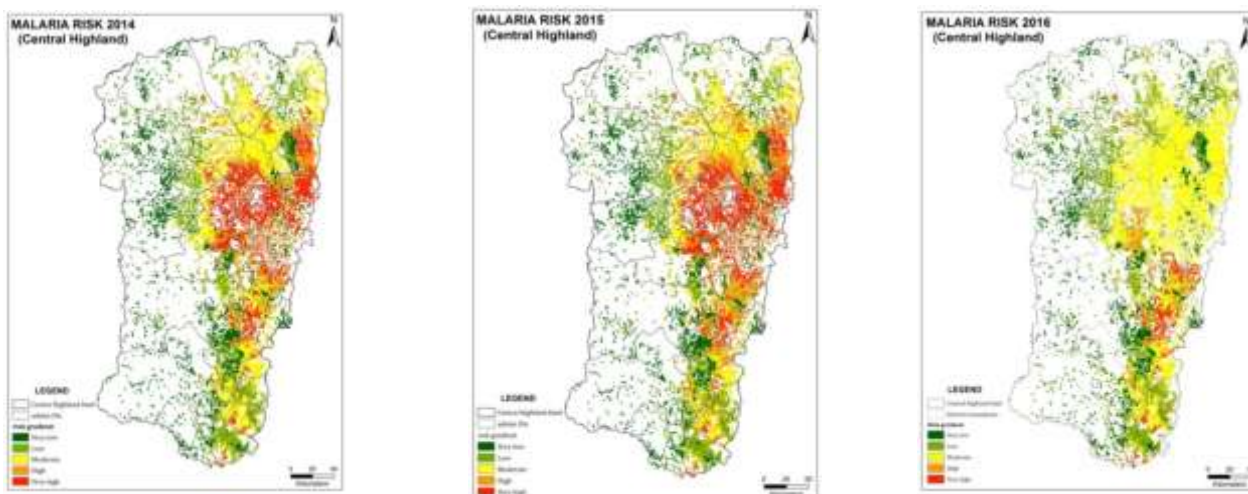


Fig 1: Risque de transmission du paludisme basé les données environnementales, climatiques, altitude et données démographiques de 2014 to 2016

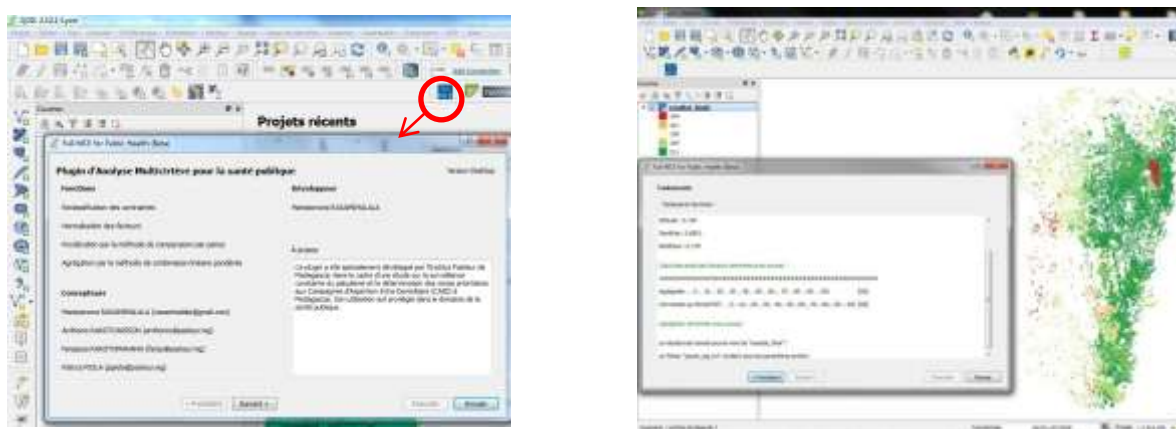


Fig 2 : Interface d'accueil du plugin et boîte de dialogue résumant les résultats du processus

EPI-i-CCM		Evaluation économique de l'intégration du diagnostic et du traitement de la pneumonie dans la prise en charge communautaire du paludisme	
Correspondant : <b>Marilys RAZAKAMANANA</b>		Email : <a href="mailto:marilys@pasteur.mg">marilys@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 14/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Marilys RAZAKAMANANA</b> , unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:marilys@pasteur.mg">marilys@pasteur.mg</a> - <b>Aina HARIMANANA</b> , unité de Réalisation d'Etudes Cliniques, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Région SAVA : districts de Sambava, Andapa et Antalaha et Région d'Analajirofo : district de Soanierana Ivongo Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Maria Montserrat</b> , Chef d'Unité santé maternelle et infantile, UNICEF, Antananarivo, Madagascar			
Date début : <b>01/05/2014</b>	Date fin : <b>31/03/2016</b>	Durée (mois) : <b>34 mois</b>	
Financements : - <b>UNICEF</b> , Madagascar (accord de convention du 10 juillet 2014, renouvelé le 17 novembre 2015, puis le 03 janvier 2017)		Budget total 65 648 USD	
Mots-clés : <b>coût-efficacité, pneumonie, paludisme, prise en charge communautaire</b>			

## I. Contexte et justification

Madagascar a considérablement progressé dans la réduction de la mortalité infantile. En effet, le décès des enfants de moins de 5 ans est passé de 109,2 pour 1000 naissances vivantes en 2000 à 53,4 pour 1000 naissances vivantes en 2013 (World Development Indicators, 2015). Toutefois, malgré cette amélioration, le taux de mortalité reste élevé. En France par exemple, ce taux est de 4,4 pour 1000 naissances vivantes, à Maurice, il est de 14,3 et le plus faible étant de 2,8, cas du Norvège, la moyenne mondiale étant de 45,6 pour 1000 naissances vivantes en 2013 (World Development Indicators, 2015).

A Madagascar, le paludisme, la pneumonie et la diarrhée constituent encore les principales causes de décès des enfants. Ensemble, ces trois maladies représentent 34% des décès chez les enfants de 1 à 59 mois (OMS, 2013). Or, une grande proportion de ces décès peut être évitée par des interventions préventives et curatives. Outre les efforts de prévention, offrir un traitement rapide et approprié pourrait sensiblement réduire le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans. Cependant, en milieu rural, en raison de l'éloignement géographique des centres de santé, du manque de personnel médical et de moyens financiers, l'accès aux soins demeure difficile.

Face à cette situation, la prise en charge communautaire intégrée des cas (« integrated Community Case Management » ou iCCM) a été proposée comme une stratégie pour pallier ce problème. Il s'agit de rendre un agent communautaire (AC) capable de diagnostiquer et de traiter certaines maladies de l'enfance en lui offrant une formation de base, en le dotant d'outils et d'intrants ainsi qu'en assurant une supervision adéquate de celui-ci. Au niveau communautaire, les cas de paludisme simple sont diagnostiqués à l'aide d'un Test de Diagnostic Rapide (TDR), les cas positifs sont immédiatement traités avec de l'« Artemisinin-based Combination Therapy » (ACT) et les cas de paludisme grave sont référés auprès des CSB. Les cas de pneumonie simple quant à eux sont traités avec de l'antibiotique Cotrimoxazole et les cas de diarrhée simple, avec une combinaison Zinc-SRO (solution de réhydratation orale). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2012), cette stratégie permettrait de réduire le taux de mortalité notamment celui des enfants de moins de 5 ans. D'où la décision de l'OMS et du Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) à promouvoir la Prise en Charge Intégrée de la Maladie des Enfants au niveau Communautaire (PCIMEc) permettant ainsi la prise en charge des cas simples du paludisme, de la pneumonie et de la diarrhée. A Madagascar, la PCIMEc est déjà mise en place dans les vingt-deux régions. En 2011, les AC ont été formés sur la prise en charge du paludisme, de la pneumonie et de la diarrhée. Ainsi, en 2012, 34 000

AC répartis dans 17 000 *fokontany* ou sites communautaires ont été formés dans le pays (Rapport annuel PNLP 2012). Cependant, dès la fin de 2012, comme dans le cas de plusieurs pays en développement qui ont adopté le programme PCIMEc, un dysfonctionnement de ce programme dû aux ruptures fréquentes des intrants au niveau des sites, principalement pour le traitement de la diarrhée et de la pneumonie a été perceptible (Rapport annuel PNLP, 2012).

Comme la pneumonie constitue la première cause de mortalité des enfants de moins de 5 ans dans l'Ile (Ministère de la Santé Publique, Statistique sanitaire, 2012), un renforcement du programme PCIMEc déjà mis en place, a été décidé.

Ce projet mis en œuvre par l'UNICEF en février 2014 consiste à doter les AC d'un ARI-timer (« Acute Respiratory Infections timer ») pour détecter les cas de pneumonie et de boîtes d'Amoxicilline-DT, médicaments essentiels pour la prise en charge de cette maladie. Les compétences des AC ont également été renforcées grâce aux formations, suivi-formatifs et remises à niveau de ceux-ci. Ce projet pilote est mené à Andapa et Antalaha, deux des quatre districts de la région SAVA.

## II. Objectifs

### II.1. Objectifs généraux

Cette étude a pour but d'estimer les coûts de l'intégration du diagnostic et du traitement de la pneumonie dans la prise en charge communautaire du paludisme.

### II.2. Objectifs spécifiques

- Estimer les coûts de la mise en œuvre du PCIMEC par district : coûts du projet par activité et coûts de traitement de la maladie
- Dénombrer le nombre de cas pris en charge par district
- Estimer les dépenses engagées par les ménages selon le recours aux AC ou auprès des CSB
- Estimer les ratios coût-efficacité incrémentiel du projet

## III. Méthodes

Deux districts de la région de SAVA sont concernés par ce projet: Andapa et Antalaha.

Le projet adopte les deux scénarii suivants pour chaque district :

- Scénario 1, pour le district d'Andapa, où l'ensemble des activités se résument à la formation de base des AC au mois de février 2014, à la suite de laquelle, chaque site communautaire (2 AC) a été doté en outils de gestion et en lot de démarrage composé d'un ARI-timer et de 2 boîtes d'Amoxicilline-DT de 250 mg. Chaque boîte contient 100 comprimés.
- Scénario 2, pour le district d'Antalaha, où l'on a administré le scénario 1 renforcé par d'autres activités telles que le renforcement du système d'approvisionnement des médicaments, les suivis formatifs, les remises à niveau et les visites à domicile.

Les districts de Sambava et de Soanierana Ivongo ont été pris comme districts témoins (zones de contrôle).

Concernant l'évaluation proprement dite, l'analyse relative au volet offre consiste à évaluer les coûts directs du projet c'est-à-dire les coûts des activités : les formations, les supervisions, les suivis formatifs, les remises à niveau, les visites à domicile et les coûts des intrants : Amoxicilline-DT, ARI-timer et les différentes fiches.

L'analyse concernant le volet « demande » consiste à évaluer les dépenses engagées par les ménages en cas de paludisme ou de pneumonie selon le type de recours. Pour l'évaluation des avantages du projet pour les ménages nous comparerons les dépenses engagées par ceux-ci quand ils font recours aux CSB ou quand ils font recours aux AC. Les avantages du projet se traduiront par la différence des coûts. Pour ce faire, 975 ménages et 3600 individus ont été enquêtés.



Le rapport coût-efficacité (RCE) sera ensuite déterminé. Il s'agit du coût par cas de paludisme et pneumonie traité par les AC.

#### IV. Résultats et discussion

Le tableau suivant représente le coût total et le coût moyen du projet.

**Tableau 1** : Coût total et coût moyen du projet en USD

	<b>Sambava Soanierana Ivongo</b>	<b>et Andapa</b>	<b>Antalaha</b>
	Contrôles	Scénario 1	Scénario 2
Coût total Intrants et activités de 2014 à 2016	0	36 158	199 961
Coût / AC	0	118,2	505,0
Coût / Enfants cibles	0	1,0	4,4
Coût / Enfants cibles diagnostiqués (paludisme+pneumo)	0	4,9	5,9

Etant donné qu'aucune activité relative au projet n'a été mise en œuvre dans les districts de contrôle, alors le coût est égal à 0. Le coût total à Antalaha était six fois plus élevé que le coût des activités mises en œuvre à Andapa. Toutefois la différence entre le coût par enfants cibles diagnostiqués au niveau des deux districts était moins évidente (égale à 1 USD).

Les résultats sur l'analyse coût-efficacité ne sont pas encore disponibles.

#### V. Impact

Cette étude permettra d'évaluer le coût de la mise à l'échelle de l'intégration du diagnostic et du traitement de la pneumonie dans la prise en charge communautaire du paludisme.

EPI-MALINEA		Malnutrition et Infections des Enfants en Afrique	
Correspondant : <b>Rindra V Randremanana</b>		Email : <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> Tél : 261 20 22 412 72	Date de rédaction 13/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Jean Marc Collard</b> , Bactériologie expérimentale, <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a> - <b>Maheninasy Rakotondrainipiana</b> , Unité épidémiologie, <a href="mailto:r.maheninasy@pasteur.mg">r.maheninasy@pasteur.mg</a> - <b>Azimdine Habib</b> , Bactériologie expérimentale et Helminthiases, <a href="mailto:a.habib@pasteur.mg">a.habib@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Bangui, RCA Région de Maradi, Niger Dakar, Sénégal	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Christiane Rakotomalala</b> , GRET Madagascar - <b>Ronan Jambou</b> , IP Côte d'Ivoire - Muriel Vray, IP Dakar			
Date début : <b>30/07/2014</b>	Date fin : <b>30/06/2018</b>	Durée (mois) : <b>35mois</b>	
Financements : - <b>FSP</b> , France, subvention N° 2101375618		Budget total 132 700 € (budget global : 1.3M° €)	
Mots-clés : <b>malnutrition aigüe modérée, renutrition, microbiote, antibiotique, prébiotique</b>			

## I. Contexte et justification

En zone intertropicale, la malnutrition de l'enfant est un problème majeur de santé publique. Les programmes mondiaux prennent en charge avant tout la malnutrition aiguë sévère (MAS) car le pronostic vital est engagé. La MAS compliquée est prise en charge à l'hôpital avec des coûts et contraintes diverses (logistiques, coût, organisation familiale, etc.). D'un côté, la malnutrition aiguë modérée (MAM) se développe lors de situations familiales difficiles (ressources économiques insuffisantes,...). Cette MAM est une situation précaire, et aussi une porte d'entrée de la MAS si la situation s'aggrave, car elle favorise les infections qui vont faire basculer l'enfant en situation d'urgence. La MAM peut être prise en charge en ambulatoire, en revanche son contexte et ses conséquences sont encore mal connus et les stratégies de prise en charge peuvent être améliorées. Intervenir au niveau de la MAM permettrait d'éviter la MAS et l'hospitalisation. Le but du projet Malinea est d'améliorer la MAM en agissant sur la flore et les infections intestinales. En effet, il a été montré que le développement normal du microbiote durant les trois premières années est perturbé dans le contexte de la malnutrition et n'atteint pas, même après renutrition, la composition de celui des enfants normonutris. L'utilisation d'antibiotiques semble apporter un complément au traitement de renutrition en détruisant la surcharge microbienne. Cependant l'effet de ces antibiotiques sur le rétablissement de la barrière intestinale est encore expérimental.

## II. Objectifs

- Comparer l'efficacité de 2 stratégies de prise en charge de la MAM par rapport à une stratégie de référence, chez des enfants âgés entre 6 et 24 mois au niveau de 4 pays d'Afrique.
- Décrire le microbiote intestinal selon les pays de l'étude, selon le statut nutritionnel des enfants et selon les bras de l'essai

## III. Méthodes

Il s'agit d'un essai thérapeutique multicentrique, ouvert, comparatif, randomisé stratifié sur l'âge et le pays. L'étude à Antananarivo, Madagascar, a été menée au niveau du Centre de Développement d'Andohatapenaka (CDA). Tous les enfants de 6-24mois, présentant une MAM définie par un périmètre

brachial entre 115mm et 125mm et un indice Poids/Taille entre -3 et -2 Ecart-Type (ET), ne présentant pas de critères de non inclusion (diarrhées glairo-sanglantes, hypersensibilité à l'un des composants des produits utilisés...) et dont les parents avaient donné leur consentement, ont été invités à participer à l'étude. Chaque enfant a été aléatoirement inclus soit dans le bras 1 (traitement de référence : farine lactée CSB++), soit dans le bras 2 (farine lactée CSB++ avec azithromycine en prise supervisée pendant 3 jours), soit dans le bras 3 (farine CSB++ lactée avec un prébiotique). Les enfants de 12 mois et plus ont bénéficié d'un déparasitage systématique, la distribution des farines a duré pendant 12 semaines consécutives. Le critère de jugement principal a été la guérison définie par un indice Poids /Taille  $\geq -1,5$  ET lors de 2 visites consécutives à 12 semaines, sans hospitalisation, ni transfert, ni décès, ni abandon (perdu de vue). Des échantillons de selles ont été collectés pendant l'inclusion, à la 12<sup>ème</sup> semaine et au 6<sup>ème</sup> mois. Pour chaque pays, il a été prévu d'inclure 450 enfants MAM (150 dans chaque bras) et 150 enfants normonutris de 18-24 mois.

#### IV. Résultats et discussion

L'inclusion au niveau du CDA d'Andohatapenaka a débuté la semaine du 25/07/2016, précédée par une semaine de formation de l'équipe sur le protocole et les modes opératoires cliniques. Jusqu'au 14/09/2016, 7266 enfants ont été dépistés en communauté et au niveau du centre même, 118 enfants ont été pré-inclus et 43 ont été finalement inclus dans l'étude (15 : bras de référence, 14 : bras 2 et autant dans le bras 3). Aucun évènement indésirable grave n'a été notifié. Pour des raisons de non-conformité de la farine, l'étude a été suspendue par le promoteur (IP Paris) en septembre 2016. La reprise est prévue pour le second trimestre 2017.

#### V. Impact

Ce projet permettra d'améliorer la prise en charge des enfants malnutris aigus modérés.

EPI-MOPPRAM		Modélisation de la dynamique du paludisme en rapport avec la mobilité de la population à Madagascar	
Correspondant : <b>Felana Angella IHANTAMALALA</b>		Email : <a href="mailto:ifelana@pasteur.mg">ifelana@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 26/01/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Fanjasoa RAKOTOMANANA</b> , Unité Epidémiologie, <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a> - <b>Jean Marius RAKOTONDRAMANGA</b> , Unité Epidémiologie, <a href="mailto:rjmarius@pasteur.mg">rjmarius@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Vincent HERBRETEAU</b> , UMR ESPACE DEV (IRD, UM2, UR, UAG), La Réunion, France - <b>Gwenaëlle PENNOBER</b> , UMR ESPACE DEV (IRD, UM2, UR, UAG), La Réunion, France - <b>Amy WESOLOWSKI</b> , Department of Ecology and Evolutionary Biology, Princeton University- Center for Communicable Disease Dynamics, Harvard School of Public Health, USA - <b>Jessica METCALF</b> , Department of Ecology and Evolutionary Biology, Princeton University, USA			
Date début : <b>05/12/2013</b>	Date fin : <b>31/09/2017</b>		
Financements :		Budget total Non applicable	
Mots-clés : <b>modélisation, mobilité, réintroduction, SIG, paludisme</b>			

## I. Contexte et justification

Le paludisme reste un problème majeur de santé publique à Madagascar. Il représente la 8<sup>ème</sup> cause de morbidité en 2011 au niveau CSB par rapport à 2010 où il représentait la 6<sup>ème</sup> cause. Sa distribution spatiale est hétérogène dans le pays avec l'existence de cinq faciès épidémiologiques qui diffèrent selon l'intensité et la durée de transmission. A l'est et à l'ouest, les faciès sont considérés comme endémiques. Tandis que sur les Hautes terres, les marges et le sud il y a des zones en pré-élimination et des zones à transmission modérée (incidence < 10‰) qui sont vulnérables à une réintroduction du paludisme. Cette réintroduction est surtout favorisée par la mobilité humaine au-delà des transmissions locales pouvant être assurées par les déplacements des moustiques.

## II. Objectifs

L'objectif principal consiste à modéliser la diffusion de l'infection plasmodiale à travers le pays en tenant compte de la mobilité des populations humaines.

## III. Méthodes

L'étude se divise en deux parties.

- Analyse spatio-temporelle de la distribution du paludisme entre 2010 et 2014 :
  - o analyse descriptive de la tendance générale, de la saisonnalité et de la tendance par classe d'âge du paludisme simple auprès des CSB ;
  - o analyse de l'incidence par la méthode de standardisation indirecte et par la méthode de Martin Kulldorff (statistique spatial) afin de déterminer les zones à incidence élevée.
- Etude de la diffusion du paludisme en rapport avec la mobilité humaine :
  - o par la méthode du modèle de gravité ;
  - o par des données de téléphonie mobile ;

- comparaison de la diffusion du paludisme avec les données de téléphonie mobile et les données d'enquête de terrain au niveau de l'observatoire de Moramanga.

#### IV. Résultats et discussion

Le nombre de cas de paludisme rapporté est de 1.807.752 cas pour les cinq années d'étude avec une augmentation de l'incidence nationale de 1455 pour 100 000 individus à 1931 pour 100 000 individus entre 2010 et 2014. Dans tous les faciès, le nombre de cas augmente durant les saisons de pluies à partir du mois de septembre jusqu'en avril avec un pic entre février et avril. Les classes d'âge les plus touchées sont les moins de 5 ans (36%) et les 5 et 14 ans (30%) dans les faciès endémiques ; les adultes sont probablement plus immunisés. Dans les zones en pré-élimination et à transmission modérée, ce sont les cas des adultes de plus de 25 ans (45%) qui sont les plus rapportés, une situation qui pourrait être liée à la mobilité. L'analyse d'incidence par les méthodes de standardisation et l'analyse spatiale avec le logiciel SaTScan ont montré que le nombre de districts à incidence élevée dans les hautes terres et les marges est passé de 5 en 2010 à 14 en 2014. La mesure de la diffusion spatiale avec la méthode de gravité met les districts de la région de Vakinankaratra et d'Analamanga au premier rang des cas de paludisme importé.

Dans cette étude, des paramètres comme la notion de paludisme autochtone ou des paramètres environnementaux n'ont pas été inclus dans le modèle.

#### V. Impact

- Meilleur ciblage de la surveillance et de la lutte contre les épidémies de paludisme dans les zones classées en pré-élimination ou à transmission modérée ;
- Compréhension de la part de la mobilité dans le risque de réintroduction du paludisme par l'utilisation des données de téléphonie mobile associées aux données épidémiologiques ;
- Outil de prédiction de diffusion pour d'autres maladies infectieuses à potentiel épidémique.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Communications orales

- [Felana Angella Ihantamalala](#), [Fanjasoa Rakotomanana](#), Christophe Rogier, Gwenaëlle Pennober, Amy Wesolowski, Vincent Herbreteau. Modélisation des zones vulnérables à la propagation du paludisme en rapport avec la mobilité de la population. Semaine de la télédétection, Antananarivo, 18 octobre au 22 octobre 2016.

##### VI.2. Communications affichées

- [Felana Angella Ihantamalala](#), Gwenaëlle Pennober, Feno Manitra Jacob Rakotoarimanana, [Jean Marius Rakotondramanga](#), [Fanjasoa Rakotomanana](#), Amy Wesolowski, Vincent Herbreteau. Epidemiology of malaria in Madagascar: spatiotemporal distribution of complicated and uncomplicated malaria. 2<sup>nd</sup> malaria research conference, Pretoria, Afrique du Sud 31 juillet au 2 août 2016.

EPI-PECADOM +		Prise en charge à domicile du Paludisme à Mananjary	
Correspondant : <b>Rila RATOVOSON</b>		Email : <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> Tél : + 261 20 22 412 72	Date de rédaction 10/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Jemima MAHATOVO</b> , Unité de Recherche sur le Paludisme (URP), <a href="mailto:jemima@pasteur.mg">jemima@pasteur.mg</a> - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> , URP, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> - <b>Laurence BARIL</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:lbaril@pasteur.mg">lbaril@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Mananjary	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Peace Corps Volunteers</b> , Madagascar			
Date début : <b>01/06/2016</b>	Date fin : <b>31/12/2017</b>	Durée (mois) :	
Financements : - <b>USAID</b> , USA, Grant N° AID-687-G-13-00003		Budget total 307 075,33 €	
Mots-clés : <b>Paludisme, anémie, rural, Mananjary, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

A Madagascar, le contrôle du paludisme dans les zones hyper-endémiques montre des signes de résistance. Une nouvelle approche ciblant les réservoirs des parasites pourrait être une nouvelle stratégie pour réduire la prévalence du paludisme dans ces zones. La stratégie de prise en charge à domicile (ou PECADOM) du paludisme par les agents communautaires (AC) comporte la confirmation du diagnostic par les tests de diagnostics rapides (TDR) et le traitement des cas simples par ACT (Artemisinin-based Combination Therapy). Dans cette stratégie, tout dépend de la volonté des malades ou des parents à amener un enfant malade à l'AC et de recourir aux soins. Ainsi, des cas peuvent ne pas être détectés, et les cas qui sont traités sont parfois vus tardivement, alors que le recours tardif ou l'absence des soins augmente le risque de survenue de paludisme grave.

Une intervention en communauté, basée sur la stratégie PECADOM, mais par dépistage actif toutes les 2 semaines des cas suspects de paludisme (PECADOM Plus), et de les traiter en cas de TDR positif pourrait être une stratégie pour la réduction de la transmission du paludisme. Un essai randomisé en cluster à 2 bras dans les communes rurales de Mananjary a été mis en place pour évaluer cette nouvelle stratégie.

A Atsimo Atsinanana, la région de Mananjary, se trouve la deuxième région où la prévalence de l'anémie chez les femmes est la plus élevée après Boeny (57% et 53%). Le poids de l'anémie et du paludisme chez les femmes en âge de procréer sera aussi exploré dans ce projet de recherche.

## II. Objectifs

### II.1. Objectif principal :

- Evaluer l'efficacité d'un dépistage actif des cas de paludisme et de prise en charge en communauté rurale à Mananjary.

### II.2. Objectifs secondaires :

- Estimer l'incidence du paludisme dans les zones d'étude ;
- Comparer la prévalence de l'anémie chez les femmes de 15 à 49 ans dans les 2 bras.

## III. Méthodes

L'unité de randomisation (cluster) est constituée par un « fokontany » (la plus petite délimitation administrative). L'étude est conçue pour détecter une diminution de 50% de la prévalence du paludisme

(de 10% à 5%) dans le groupe recevant l'intervention par rapport au groupe témoin. En tenant compte d'un risque  $\alpha=0,05$ ,  $\beta = 0,20$ , avec un test bilatéral, et un  $p= 0,02$  (coefficient de corrélation intra-cluster ou ICC), il faudrait un cluster avec au moins 1000 habitants. Le nombre total de cluster concernés sera de 22 dans les 2 bras, soit 11 fokontany par bras. Le bras d'intervention comporte la stratégie PECADOM Plus (dépistage actif des cas suspects de fièvre et traitement par ACT en cas de positivité) et un bras témoin avec les mesures habituelles de pris en charge du paludisme.

Au début (à M0), les populations des 22 fokontany sont recensées et chaque personne bénéficie d'un TDR paludisme indépendamment de la présence de fièvre, afin d'évaluer la prévalence initiale du paludisme. En même temps, le taux d'hémoglobine des femmes âgées de 15 à 49 ans est mesuré par hémoglobinomètre afin de dépister l'anémie. Par la suite, les fokontany dans le bras intervention feront l'objet d'un dépistage par porte à porte toutes les 2 semaines par les AC pour trouver les cas suspects de paludisme (fièvre ou notion de fièvre), les tester par TDR et les traiter en cas de positivité. A la fin, au 12<sup>ème</sup> mois (ou M12), les 22 fokontany seront revisités et dépistés par TDR pour mesurer à nouveau la prévalence du paludisme. Et l'anémie des femmes de 15 à 49 ans sera aussi re-dépisté.

#### IV. Résultats et discussion

Ce projet a été initié en mai 2016, la soumission du protocole d'étude au Comité d'Ethique auprès du Ministère de la Santé Publique a été faite en août 2016. Le dépistage par TDR des 22 fokontany pour la mesure de la prévalence initiale a commencé en décembre 2016.

#### V. Impact

En plus de la mesure de son efficacité, ce projet de recherche permettra aussi d'acquérir plus d'informations sur la faisabilité des dépistages actifs du paludisme dans les zones enclavées de Madagascar. Il permettra aussi de documenter la place des AC en cas d'épidémie du paludisme.

EPI-PTR 558 - MICROBIOME		Acquisition of antibiotic resistant bacteria and development of the gut microbiome in neonates in low-income countries.	
Correspondant : <b>Perlinot HERINDRAINY</b>		Email : <a href="mailto:perlinot@pasteur.mg">perlinot@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 31/01/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Jean-Marc COLLARD</b> , Unité de Bactériologie Expérimentale, <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a> - <b>Noah RABENANDRASANA</b> , Unité de Bactériologie Expérimentale, <a href="mailto:rnoah@pasteur.mg">rnoah@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Moramanga. Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Philippe GLASER</b> , Unité Ecologie et Evolution de la Résistance aux Antibiotiques, Institut Pasteur, Paris, France. - <b>Lulla OPATOWSKI</b> , Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Paris, France.			
Date début : <b>01/10/2015</b>	Date fin : <b>01/10/2017</b>	Durée (mois) : <b>24</b>	
Financements : - <b>Institut Pasteur</b> , France, Réf. MPW/fc/15/218.		<b>Budget total</b> 77 624,00 €	
Mots-clés : <b>Microbiote, Antibiorésistance, Bébé, Séquençage haut débit.</b>			

## I. Contexte et justification

La dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique. L'infection causée par les bactéries multi-résistantes (BMR) aggrave le pronostic des malades infectés et augmente les dépenses liées à leur prise en charge. Parmi les bactéries multi-résistantes, les bacilles Gram négatifs (BGN), plus particulièrement les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (eBLSE) sont les plus fréquemment isolées. Ces BMR sont responsables de colonisation et d'infections d'enfants ou adultes, qui peuvent être malades ou sains. Le microbiote intestinal joue un rôle majeur sur des multiples aspects de la santé et influe sur la colonisation intestinale par des bactéries BMR. La caractérisation de la dynamique du microbiote intestinal au cours de la première enfance est donc très importante. Cependant, très peu d'études ont été réalisées dans les pays à faible ressource comme Madagascar.

## II. Objectifs

Ce projet a pour objectif principal de caractériser les facteurs qui influent sur la composition du microbiote digestif humain dans la petite enfance et sa colonisation par des BMR. Le projet prévoit de caractériser au niveau génomique les bactéries possédant une BLSE et/ou une carbapénémase. En utilisant une nouvelle approche de modélisation, le projet tentera d'identifier les interactions écologiques entre les espèces bactériennes (définie sous forme d'OTU, « operational taxonomy unit ») qui contribuent à la colonisation du nouveau-né par les BMR.

## III. Méthodes

### III.1. Recrutement

Ce projet s'appuie sur le programme BIRDY (voir fiche UBE-BIRDY), dont la phase pilote à Madagascar a commencé en septembre 2012 dans 2 sites : un site urbain (Antananarivo) et un site rural (Moramanga).

Le programme BIRDY est une cohorte prospective multicentrique de nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 18 mois ayant comme objectif d'estimer l'incidence des infections bactériennes résistantes aux antibiotiques dans les pays à faible ressource. Le recrutement des nouveau-nés pouvait se faire à 2 moments : au moment de l'accouchement ou en amont de l'accouchement lors d'une phase appelée pré-inclusion (3eme



trimestre de la grossesse). A l'admission, les données épidémiologiques ainsi que les caractéristiques socio-démographiques étaient recueillies en utilisant un questionnaire standardisé pour tous les participants. Par la suite, les enfants ont été suivis dès leur naissance sur les 18 premiers mois de vie.

Dans le cadre du projet PTR 558 Microbiome, les enfants ont été suivis dès la naissance jusqu'à 3 mois.

### III.2. Collecte des échantillons, conservation et isolements bactériens

Deux types d'échantillon ont été collectés pour les bébés ou leur maman: des échantillons de selles ou des écouvillons rectaux. Chaque échantillon a été testé pour la présence de BMR par culture et ensuite congelé à -20°C.

### III.3. Analyse microbiologique des souches isolées sur milieu sélectif

Les prélèvements ont été cultivés sur le milieu chromogénique « ChromAgar ESBL » qui sélectionne les bactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G-R) et les milieux ont été ensuite incubés à 37°C pendant 24 heures. Chaque morphotype de colonie a été repiqué, identifié par spectrométrie de masse MALDI-TOF puis conservé à -80°C. Le reste des colonies a été raclé et conservé à -80°C. Ce culot constitue le « pool de bactéries résistantes aux C3G dont l'ADN total a été extrait en utilisant le kit Qiagen DNeasy Blood & Tissue Kit adapté sur le Qiacube HT.

### III.4. Séquençage des pools de bactéries

Dans un premier temps, une partie des mélanges bactériens ont été séquencés pour capturer la diversité des souches BLSE et de l'ensemble du résistome de ces souches. Si des souches intéressantes sont détectées, il sera possible d'analyser les souches individuelles conservées dans la biobanque.

### III.5. Etude des communautés microbiennes

L'ADN fécal a été extrait en utilisant le kit « cador Pathogen 5\*96 QIACube HT Kit » et la diversité bactérienne est analysée par une approche métagénomique. Pour cela les régions variables V3V4 de la région rDNA16S ont été amplifiées par PCR et séquencées en utilisant les kits 2 x 300 bases Illumina sur un séquenceur MiSeq. Les réactions de séquence sont indexées en utilisant les index Illumina et regroupées.

## IV. Résultats et discussion

### IV.1. Cohorte pédiatrique et collecte des échantillons

Le recrutement s'est appuyé sur les infrastructures mises en place dans le cadre du programme BIRDY. L'inclusion s'est déroulée du 01 octobre 2015 au 30 septembre 2016. 341 couples mères-enfants ont été inclus en un an. Parmi ces couples mères-enfants, seulement 48 bébés avaient un arrêt de suivi prématuré (c'est-à-dire avant le 3<sup>e</sup> mois). La principale cause de cet arrêt prématuré était le déménagement. Cela montre l'acceptation du projet par la population.

L'objectif était de collecter un échantillon de selles de la mère au moment de l'accouchement et 10 échantillons par enfant pendant leurs 3 premiers mois de vie. Trois prélèvements supplémentaires étaient collectés chez l'enfant en cas de prise d'antibiotiques. 115 enfants avaient reçu des antibiotiques durant leur période de suivi et des prélèvements supplémentaires ont été obtenus seulement chez 76 enfants suite à certaines difficultés logistiques. Les personnes impliquées dans la naissance du bébé (sages-femmes, matrones) ont été aussi prélevées lorsqu'elles étaient d'accord. Au total, 3640 échantillons de selles (ou écouvillons) ont été collectés.

Des renseignements sociodémographiques, les facteurs de risque d'infection et de portage des bactéries multirésistantes ont été collectés à chaque visite à domicile faite par les enquêteurs du projet. Toutes ces données ont été reprises sur des questionnaires papier et sont archivées à l'Unité d'Epidémiologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

Ces données ont été ensuite saisies par les enquêteurs dans une base de données en ligne « OpenClinica » créée spécialement pour ce projet avant analyse.

## IV.2. Caractérisation microbiologique et génomique des échantillons

Au cours de la première année, nous avons analysé 3640 prélèvements (selles /écouvillons rectaux) dont 530 étaient positifs sur le milieu « ChromAgar ESBL ». Les taux de positivité étaient répartis comme suit : enfants: 317/3640 (8,7%), mères: 160/364 (44%) et accoucheuses: 53/249 (21,3%). Nous avons isolé au total 558 souches bactériennes dont les principales espèces étaient : *Escherichia coli* (32%), *Klebsiella pneumoniae* (22%), *Enterobacter cloacae* (9%), *Citrobacter freundii* (2%), et des entérobactéries non-fermentantes : *Acinetobacter* spp. (29%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3%), *Chryseobacterium gleum* (1%), *Kluyvera ascorbata* (1%), *Brevundimonas diminuta* (1%).

Les ADN de 69 isolats et de 33 mélanges de pools bactériens correspondant sont en cours de séquençage. Grâce à un stage de M2 de bio-informatique, un pipeline pour analyser ces métagénomés simples correspondant à un petit nombre d'espèces avec éventuellement plusieurs souches pour une même espèce a été développé.

Pour l'étude des communautés microbiennes, un total de 352 ADNs correspondant à 42 enfants prélevés à plusieurs reprises (minimum 9 fois) et leurs mères (un prélèvement) ont été séquencés. Les analyses sont en cours en utilisant la suite de logiciel QIIME. Les résultats préliminaires montrent un nombre plus faible qu'attendu d'OTUs pour les mères et des compositions très variables des microbiomes des bébés au cours des trois premiers mois de la vie. Des expériences tests sont réalisées pour évaluer ces résultats.

## V. Impact

Le PTR 558 Microbiome permettra d'améliorer notre connaissance de la composition du microbiote et sa dynamique dans la petite enfance. Il fournira des connaissances au niveau génomique les bactéries résistantes aux antibiotiques qui circulent à Madagascar. Il permettra également d'identifier les facteurs qui influencent la colonisation par des bactéries résistantes et déchiffrer le rôle du microbiote intestinal. La modélisation mathématique sera facilement adaptable à d'autres études épidémiologiques sur le microbiote intestinal et d'autres environnements tels que la peau, le nez ou le tractus urogénital.

Le PTR 558 Microbiome contribuera aussi au transfert d'expertise en génomique et bioinformatique à l'Institut Pasteur de Madagascar et une connaissance du terrain de Madagascar pour l'Institut Pasteur à Paris.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- Présentation de Dr Philippe GLASER lors de la journée des PTR/ACIP lors du symposium du RIIP 2016

EPI-QSM		Qualitative Study on Malaria: ownership and use of long lasting insecticide-treated bed net in Madagascar	
Correspondant : <b>Chiarella MATTERN</b>		Email : <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> Tél : 032 21 567 39	Date de rédaction 30/10/2016
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Elliot RAKOTOMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie, Cellule socio-anthropo, <a href="mailto:elliottfara@pasteur.mg">elliottfara@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Ambovombe Farafangana Sambava Morondava Madagascar	
Date début : <b>01/04/2016</b>	Date fin : <b>30/10/2016</b>	Durée (mois) : <b>7 mois</b>	
Financements : <b>United State Agency, USA</b>		Budget total 93 038 €	
Mots-clés : <b>Paludisme, utilisation moustiquaires, étude qualitative</b>			

## I. Contexte et justification

Depuis plusieurs décennies, Madagascar est caractérisé par des crises politiques récurrentes. Cette instabilité a conduit à une fragilisation de la population à plusieurs égards. En matière de santé, le système sanitaire s'est vu considérablement affaibli ces dernières décennies, on a noté un ralentissement des progrès de développement sanitaire[2]. En 2014, la population malgache était estimée à environ 23 millions d'habitants<sup>3</sup>, dont 19% d'enfants de moins de cinq ans et 4,5% de femmes enceintes. La Banque Mondiale classifie Madagascar comme un pays à faible revenu, avec un revenu moyen par habitant de 440 \$<sup>4</sup>. En 2013, 91% de la population vivait sous le seuil de pauvreté avec moins de deux dollars par jour [4], avec une augmentation de 69% en 2011.

Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique à Madagascar, bien que la baisse du taux de mortalité au cours de la dernière décennie soit encourageante. En 2012, le paludisme était la deuxième cause de décès chez les enfants de moins de cinq ans signalés dans les hôpitaux de district. Les cas de paludisme et de décès signalés à travers le système d'information de gestion nationale de la santé (SNIS) ont chuté entre 2003 et 2012. Dans l'ensemble, les décès à l'hôpital attribués au paludisme ont chuté de 17% en 2003 à 10% en 2012. En 2012, le paludisme était la quatrième cause principale de consultation externe. Par ailleurs, 5% des enfants de moins de cinq ans admis à l'hôpital ont été diagnostiqués atteints de paludisme grave. A ce jour, le paludisme grave reste parmi les cinq principales causes de mortalité globale rapportée.

En réponse à cela, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (DLP) en collaboration avec les partenaires a mis en œuvre les interventions suivantes: traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPI), moustiquaires imprégnées d'insecticide longue durée (MILD), aspersion intra-domiciliaire (CAID), campagnes de sensibilisation, gestion des cas de fièvre avec diagnostic systématique par tests de diagnostic rapide (TDR) ou par microscopie, et traitement des cas non compliqués de paludisme avec la combinaison à base d'artémisinine (ACT). Théoriquement, les traitements anti-paludisme sont disponibles gratuitement ou à bas prix aux différentes étapes de la pyramide sanitaire jusqu'au niveau communautaire où les agents de santé communautaires sont habilités à diagnostiquer un paludisme (TDR) et à fournir des traitements aux enfants de moins de 5 ans.

Entre 2005 et 2011, plus de 13 729 723 moustiquaires (deux par ménage) ont été distribuées à Madagascar à l'occasion de distributions de routine et de masse. La dernière campagne de distribution de masse a eu

<sup>3</sup> <http://www.worldbank.org/en/country/madagascar>

<sup>4</sup> <http://data.worldbank.org/country/madagascar>

lieu entre septembre et décembre 2015. L'Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EIP) menée en 2011 et répétée en 2013 montre qu'en 2011, dans les zones ciblées par la distribution des MILD, 82% de la population ont dormi sous moustiquaire la nuit précédant l'enquête. La même enquête réitérée en 2013 a révélé que 79% des ménages possédaient au moins une MILD et que 71% des enfants de moins de cinq ans et 68% des femmes enceintes ont dormi sous moustiquaire la nuit précédant l'enquête.

Concernant la couverture en MILD à travers le pays, le Plan Stratégique National (2013-2017) décrit l'objectif suivant: couverture universelle avec une MILD pour 2 personnes dans 92 des 112 districts où la transmission du paludisme est saisonnière ou pérenne. L'utilisation de MILD demeure une stratégie de prévention du paludisme essentielle à Madagascar, cependant, certains obstacles à leur utilisation persistent.

## II. Objectifs

### II.1. Objectif principal

Identifier les déterminants à l'utilisation et la possession de MILD, dans quatre zones afin d'améliorer les stratégies nationales et atteindre une couverture universelle des MILD à Madagascar.

### II.2. Objectifs spécifiques

L'accent sera mis sur plusieurs questions spécifiques liées :

- à la possession et l'utilisation des MILD ;
- aux perceptions de la communauté sur le paludisme, les mesures de prévention du paludisme mises en place par les populations et de la gestion des cas de fièvre ;

## III. Méthodes

Un total de 64 **entretiens semi-directifs** a été réalisé. Les entretiens ont été menés à l'aide de canevas d'entretiens propre à chaque catégorie d'interviewés. Tous les entretiens ont été menés en malagasy par les enquêteurs. Ils ont été enregistrés, transcrits et traduits. Dans chacun des quatre sites, 16 entrevues qualitatives approfondies ont été menées avec les ménages : 8 hommes et 8 femmes appartenant à des classes d'âge différentes : 2 de 20-30/2 de 30-40/2 de 40-50/2 de 50 et +.

Parallèlement à ces entretiens, des **observations** des espaces de couchage et des MILD ont été effectuées dans les mêmes ménages en vue de documenter la possession et l'utilisation des MILD. Pour ce faire, une grille d'observation a été mise en place.

Enfin, la méthodologie « **photovoice** » a été mise en place afin d'identifier les images associées par les populations locales avec le paludisme et les MILD. Concrètement, un appareil photo a été prêté aux participants durant la durée du séjour, avec pour consigne d'illustrer par des photos les images associées aux « paludismes » (les causes, les moyens de se guérir et de s'en protéger) et aux « moustiquaires ». Plutôt que de refléter une vision biomédicale de la maladie, ces images ont permis de faire ressortir la nature sociale et locale de la maladie et des moyens de lutte associés : comment la maladie est-elle comprise et quels sont les moyens mis en œuvre localement pour lutter et se protéger? Comment est installée la moustiquaire, où et à quelles fins est-elle utilisée? La littérature internationale montre que cette méthodologie permet aux participants de s'approprier davantage les problématiques de santé et de réaliser eux-mêmes des changements dans leurs propres pratiques quotidiennes.

## IV. Résultats et discussion

Cette étude qualitative a fourni des recommandations opérationnelles dans le but de permettre, en partenariat avec d'autres acteurs de la lutte contre le paludisme, de guider la nouvelle politique de lutte contre le paludisme et les efforts stratégiques sur les MILD. L'étude a fourni aux acteurs de la lutte contre le paludisme des informations sur les spécificités locales et régionales quant à l'utilisation et non utilisation

des MILD en vue d'une meilleure adéquation des messages de sensibilisation à ces particularités locales. En effet, malgré le taux d'utilisation globalement élevé à Madagascar, dans certaines zones les taux restent faibles.

EPI- SENTFI		Surveillance sentinelle des fièvres et des maladies à potentiel épidémique à Madagascar	
Correspondants : <b>Laurence Randrianasolo</b> <b>Patrice Piola</b> <b>Laurence Baril</b>	Email : <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a> <a href="mailto:ppiola@pasteur.mg">ppiola@pasteur.mg</a> <a href="mailto:lbaril@pasteur.mg">lbaril@pasteur.mg</a> Tél : 22 412 74	Date de rédaction 14/02/2017	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Charles Ramarokoto</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:charlesr@pasteur.mg">charlesr@pasteur.mg</a> - <b>Toky Ramarokoto</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rtheri@pasteur.mg">rtheri@pasteur.mg</a> - <b>Stephan Randrianasolo</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:stephan@pasteur.mg">stephan@pasteur.mg</a> - <b>Feno Manitra Rakotoarimanana</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:fenomj@pasteur.mg">fenomj@pasteur.mg</a> - <b>Jean Marius Rakotondramanga</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rjmarius@pasteur.mg">rjmarius@pasteur.mg</a> - <b>Léa Randriamampionona</b> , Direction de Veille Sanitaire et de Surveillance Epidémiologique, Ministère de la Santé Publique, <a href="mailto:leabricette@pasteur.mg">leabricette@pasteur.mg</a>			
Mots-clés : <b>Surveillance, sentinelle, syndromique, biologique, journalière, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

En dépit des connaissances actuelles sur le diagnostic et la lutte contre les maladies transmissibles, ces dernières demeurent la principale cause de morbidité et de mortalité dans de nombreux pays en développement dont Madagascar. Certaines de ces maladies peuvent être prévenues et/ou traitées efficacement, dans d'autres cas, l'approche préventive et/ou thérapeutique s'avère délicate en raison de facteurs multiples (environnementaux, socio-économiques, etc...). Les investigations récentes menées sur les syndromes fébriles par recours systématique à un test de diagnostic rapide du paludisme (TDR) dans les Centres de Santé de Base (CSB) confirment que la part attribuable au paludisme excède rarement 30%. Il est d'une importance capitale de disposer d'un système de surveillance. Un système qui permet de décrire les étiologies des syndromes fébriles et d'assurer une réactivité/riposte/confirmation face à un phénomène épidémique.

Depuis 2007, un réseau de surveillance sentinelle des fièvres est en place à Madagascar, et couvre l'ensemble du territoire. Il est actuellement constitué par 54 CSB, 18 centres hospitaliers et 108 Agents Communautaires (AC). Les maladies à potentiel épidémique sous surveillance sont : le paludisme, la grippe, les diarrhées, les arboviroses et la paralysie flasque aigüe (PFA). Les TIC (Technologies d'Information et de Communication) telles que les téléphones Android et l'internet sont utilisées pour la transmission journalière des données. La surveillance clinique est couplée avec une surveillance sentinelle biologique permettant de mettre en relation syndromes cliniques et circulation des agents pathogènes (plasmodium, arbovirus, virus grippaux...). C'est un système d'alerte précoce des syndromes fébriles, susceptibles d'avoir un impact en termes de santé pour déclencher une riposte rapide et ciblée. Il s'agit d'un système de surveillance complémentaire aux systèmes de surveillance de routine du Ministère de la Santé Publique.

## II. Faits marquants de l'année

- Participation à l'atelier de relance du réseau de surveillance sentinelle de la grippe en Afrique, Congo Brazzaville.
- Participation à la réunion du comité technique régional SEGA-OI (Surveillance Epidémiologique et Gestion des Alertes, commission Océan Indien), Saint Gilles, La Réunion.

- Participation à la réunion du comité technique du dispositif « une seule santé », Saint Gilles, La Réunion.

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Pour le réseau de CSB, les syndromes fébriles représentaient 12,6% (41.446/329.153) des consultants. Le taux d'utilisation du test de diagnostic rapide du paludisme était de 98,6% (40.883/41.446) des fièvres. Les syndromes grippaux, le paludisme, la diarrhée fébrile et la suspicion d'arboviroses représentaient respectivement 33,1% - 11,9% - 6,4% et 1,2 % des fièvres. Il y avait eu 11 cas de PFA déclarés.

Au niveau des centres hospitaliers sentinelles, les syndromes fébriles représentaient 17,2% (5.658/32.903) des admissions à l'hôpital. Le paludisme et l'Infection Respiratoire Aigüe et Sévère (SARI) constituaient respectivement 20,8% et 0,7% de ces admissions.. Parmi 667 décès enregistrés, 10,5% étaient liés au paludisme et 1,0% au SARI.

Dans des zones rurales isolées gérées par le réseau des AC, la part du paludisme était de 88,3% (16570/18755) des consultants et 43,9% référés au CSB. Le taux de positivité de TDR était de 40,2% et le paludisme représentait 34,8% des consultants. Parmi 388 décès déclarés par les AC, 4,1% était lié au paludisme. Ce réseau AC avait permis d'objectiver 4 alertes sur des décès.

### IV. Tableaux de résultats annuels

Globalement, on note une diminution de la part du paludisme parmi les motifs de consultation.



Figure 1



Figure 2

Part des différentes maladies sous surveillance par rapport au cas de fièvre déclarés par 54 CSB sentinelles, 2015 (figure 1) et 2016 (figure 2)

### V. Impact

Ce réseau de surveillance sentinelle a permis d'objectiver les phénomènes anormaux pouvant menacer la santé des populations. Quarante-huit alertes ou situations anormales ont été détectées : 20 pour

paludisme, 13 pour paralysies flasques aiguës, 6 pour diarrhées, 4 pour syndromes grippaux, 1 pour syndrome fébrile et 4 pour les décès. Les examens biologiques ont montré la circulation probable des arbovirus (Dengue, Chickungunya, West Nile) et des virus grippaux saisonniers (A et B). La plupart (89,6%, 43/48) de ces alertes ou situations anormales étaient contrôlées au niveau du district sanitaire.

## VI. Production scientifique

### VI.1. Communications orales

- Randrianasolo Laurence. Les enjeux du système de Surveillance sentinelle des fièvres à Madagascar. Réunion du comité technique du réseau SEGA-OI. Octobre 2016. Saint Gilles, La Réunion.



EPI-SSDS		Système de suivi démographique et sanitaire à Moramanga (Madagascar)	
Correspondant : <b>Rila RATOVOSON</b>		Email : <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> Tél : + 261 20 22 412 72	Date de rédaction 03/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Laurence BARIL</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:lbaril@pasteur.mg">lbaril@pasteur.mg</a> - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Moramanga, Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Gilles PISON</b> , UR DEMOSUD, Institut national d'études démographiques, Paris, France			
Date début : <b>01/10/2012</b>	Date fin :	Durée (mois) :	
Financements : - <b>Fondation TOTAL</b> , France.		Budget total 51 103 €	
Mots-clés : <b>Madagascar, suivi, démographie, santé</b>			

## I. Contexte et justification

Les systèmes de suivi démographiques et de santé demeurent un outil nécessaire dans les contextes où les systèmes de recensement sont imparfaits. Ces observatoires de population ont montré leur importance et leur fiabilité dans les pays en développement, où la morbidité et la mortalité sont élevées. Dans ces pays, comme à Madagascar, il n'existe pratiquement pas d'enregistrement de naissances ni de décès, il existe d'importants problèmes d'accessibilité aux soins (inaccessibilité géographique, ressources financières limitées, faiblesse du système d'information...). A cette méconnaissance s'ajoute le manque d'informations sur l'état de santé des populations. Les données pouvant être recueillies dans ce cadre ne se limitent pas seulement aux données démographiques, d'autres informations sur les facteurs de risque de maladies peuvent y être collectées. Moramanga a été désigné comme un site d'étude pour le développement de recherches cliniques. Trois communes sont inclus dans cet observatoire de population et de santé à Moramanga : la commune urbaine, et 2 communes rurales (Ampasimpotsy, Ambohibary). Après le recensement de la population qui s'est déroulé de 2012 à 2014, à partir de juillet 2016, la population dans cette zone d'étude a été revisitée, grâce à un projet sur la vaccination contre l'hépatite B chez les nouveaux (projet NEOVAC).

## II. Objectifs

Le but principal d'un observatoire de population et de santé de Moramanga est de créer une plateforme qui contribue aux différentes études et évaluations en santé pour l'Institut Pasteur de Madagascar. Les différents objectifs sont : i) 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; ii) obtenir une base de sondage pour les études sur la population; iii) participer à l'amélioration des connaissances sur les habitudes des populations et sur leur état de santé ; iv) connaître la mobilité de la population en lien avec les agents pathogènes.

## III. Méthodes

Après le recensement initial des 3 communes, la population est suivie par passage répété afin de mettre à jour les événements démographiques tels : les naissances, les décès, et les migrations. Les enquêteurs revisitent tous les ménages à l'adresse fournie lors du recensement. Si le ménage n'a pas déménagé, et le chef de ménage reste inchangé, chaque individu composant le ménage est soumis à un questionnaire spécifique aux tranches d'âge de la population. Dans le cas où le ménage a déménagé, les enquêteurs demandent au voisinage les informations concernant le départ ou un éventuel décès. Si le ménage est

retrouvé dans la zone d'étude, ils seront soumis au questionnaire du suivi, sinon, les individus de ces ménages seront classés parmi les départs de la zone. Pour les sujets recensés et décédés, une autopsie verbale est réalisée dans les ménages où il y a eu des déclarations de décès.

#### IV. Résultats et discussion

La période de collecte de données a commencé en juillet 2016 et se terminera en début de Mars 2017. Sur les 16 792 ménages recensés, 11 313 (67,4%) ont été revisités à la date de rédaction du document.. Parmi les individus rencontrés, 49 025 résidents et 4 249 individus nouvellement arrivés dans le ménage, soit par naissance soit par d'autre motif, ont été enregistrés.

En moyenne, le délai entre la date du recensement et la visite actuelle est de 3,2 ans.

Concernant les décès, 666 sujets ont été déclarés décédés, soit une incidence de 4,2‰ personne-année. Les données préliminaires montrent une mortalité des enfants de moins de 5 ans respectivement de 52,9‰ chez les garçons et 44‰ chez les filles.

Ces résultats restent préliminaires puisque tous les ménages n'ont pas encore été visités.

#### V. Impact

L'observatoire de santé et de population à Moramanga permet de fournir des données précises du fait de son exhaustivité. En plus du recensement, la documentation des causes de décès contribuera à long terme à améliorer la politique de santé publique non seulement pour le district de Moramanga mais aussi pour tout Madagascar.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Communications affichées

- Ratovoson R, Masquelier B, Pison G. Démographie, mortalité et cause de décès dans l'observatoire de population de Moramanga, Madagascar. Séminaire de l'École Doctorale Pierre Louis de Santé Publique. 24 au 26 octobre 2016. St Malo, France

Helminthiases-Taenia		Etude comparative de méthodes de diagnostic de téniasis par la microscopie et le test coproantigène	
Correspondant : <b>Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA</b>		Email : <a href="mailto:araf@pasteur.mg">araf@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 17/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Pascaline RAVONIARIMBININA</b> , <a href="mailto:pascaline@pasteur.mg">pascaline@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Sylvia Noromanana RAMIANDRASOA</b> , Chef de Programme National de Lutte contre la Cysticercose (MSP), <a href="mailto:sylviamianoro@gmail.com">sylviamianoro@gmail.com</a> - <b>Davidra RAJAONATAHINA</b> , Laboratoire d'Immunologie du CHUJRA (MSP), <a href="mailto:rdavidra@yahoo.fr">rdavidra@yahoo.fr</a>			
Date début : <b>01/12/2015</b>	Date fin : <b>ND</b>	Durée (mois) : <b>ND</b>	
Financements : - <b>OMS</b>		Budget total ND	
Mots-clés: <b>Taenia, Kato-Katz, Coproantigène, Antanifotsy, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Classé parmi les maladies tropicales négligées alors que c'est la source de la diffusion dans la nature de la forme kystique dangereuse pour l'organisme, le téniasis fait désormais partie des indicateurs de risque de transmission et de mesure d'impact des processus préventifs des cas porcins et des cas humains de cysticercose. Deux méthodes de diagnostic coprologique de portage de *tænia* sont utilisées dans une étude pilote sur la lutte contre la cysticercose menée dans le district d'Antanifotsy depuis décembre 2015 par le Programme National de lutte, financée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'étude vise entre autres à mesurer l'impact en communauté de l'utilisation de masse de Praziquantel pour lutter contre la transmission de la cysticercose par *Taenia solium*.

## II. Objectifs

Mesurer la prévalence du portage de *tænia* avant et après traitement par approche microscopie et coproantigène.

## III. Méthodes

L'étude a été menée sur un échantillon de 960 individus répartis dans 20 fokontany de 3 Communes tirées au sort parmi les 13 qui constituent le district. Chaque individu a fourni un échantillon de selle d'une grosseur d'un pouce d'un adulte, dont 47,7 mg ont été d'emblée étalés sur lame porte-objet pour être lu sous microscopie optique par la méthode Kato-Katz, tandis que le reste a été conservé dans de la solution de formol à 10% pour détecter la présence de l'antigène de *Taenia solium* par le test ELISA Coproantigène auprès du Laboratoire d'Immunologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona.

La première collecte d'échantillon de selles a été réalisée juste avant la campagne de déparasitage de masse par Praziquantel à 10 mg/Kg de poids corporel en décembre 2015. L'examen parasitologique de contrôle a été fait en septembre 2016, huit mois après le traitement de masse.

## IV. Résultats et discussion

Lors de l'enquête initiale, la méthode de diagnostic Kato-Katz a mis en évidence 19 cas de portage de *Taenia spp* (2,0%) parmi les 960 personnes enquêtées, tandis que la recherche d'antigène de *Taenia solium* dans les selles a détecté 35 cas positifs (3,2%).

Après traitement, l'enquête parasitologique par Kato-Katz dans les mêmes communes a mis en évidence 1 seul cas de portage de *Taenia spp* (0,1%). La méthode de détection d'antigène de *Taenia solium* dans les selles a révélé 10 cas positifs (1,0%) parmi les 960 testés.

Une diminution de la prévalence des cas de téniasis a été observée après le traitement de masse par praziquantel. Elle a été de l'ordre de 94,7% selon la méthode de diagnostic Kato-Katz. Cette diminution a été de 71,4% d'après le test ELISA Coproantigène.

IMI – AFRIBIOTA - ImmunoHealth		Etude des réponses immunes mucoales et systémiques chez des enfants souffrant de malnutrition chronique et du syndrome d'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP)	
Correspondant : <b>Inès VIGAN-WOMAS</b>		Email : <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 03/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Zo T.J. ANDRIAMANANTENA</b> , Immunologie des maladies infectieuses (IMI), <a href="mailto:atsiferana@pasteur.mg">atsiferana@pasteur.mg</a> - <b>Emma RAKOTOMALALA</b> , IMI, <a href="mailto:emma@pasteur.mg">emma@pasteur.mg</a> - <b>Rindra V. RANDEMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a> - <b>Aurélié Etienne</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:aetienne@pasteur.mg">aetienne@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur de Bangui, RCA Institut Pasteur, Paris, France	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Philippe SANSONETTI</b> , Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur, Paris (IPP), France - <b>Pascale VONAESCH</b> , Pathogénie Microbienne Moléculaire, IPP, France - <b>Milena HASAN</b> , Centre d'Immunologie Humaine et Plateforme de Cytométrie, IPP, France - <b>Sophie NOVAULT</b> , Plateforme de Cytométrie, IPP, France - <b>Darragh DUFFY</b> , Unité d'Immunobiologie des cellules dendritiques, IPP, France - <b>François HUETZ</b> , Département d'Immunologie, IPP, France - <b>Pierre Alain RUBBO</b> , Laboratoire d'Analyses Médicales, Institut Pasteur de Bangui			
Date début : <b>01/01/2016</b>	Date fin : <b>31/12/2019</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financements : - <b>Direction Internationale (DI)</b> , Réseau International des Institut Pasteur, Institut Pasteur, Paris - <b>Direction Internationale (DI)</b> , Bourse de Stage Calmette et Yersin, Institut Pasteur, Paris - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b> , Bourse Doctorale Girard et Financement des Formations - <b>Institut Pasteur-Paris</b> , Programmes Transversaux de Recherche, PTR-08.16 - <b>Institut Pasteur-Paris</b> , Direction du Développement – Grant Office (DDGO)		<b>Budget total</b> DI : 46 700€ PTR : 250 000€ Formation IPP & IPM : 6000€ IPP-DDGO : 120 000€	
Mots-clés : <b>Malnutrition chronique, Entéropathie Environnementale Pédiatrique, Réponses immunes, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Un enfant sur quatre âgé de moins de 5 ans dans le monde souffre de malnutrition chronique. A Madagascar, plus de 47% d'entre eux sont affectés par ce fléau. Comparés aux enfants vivant dans les pays industrialisés, les enfants vivant dans les pays en voie de développement présentent une **réponse immunitaire diminuée** à certains vaccins administrés oralement, comme ceux contre le Rotavirus, la Poliomyélite, la Fièvre Typhoïde et le Choléra. Une des hypothèses avancées expliquant cette inefficacité des vaccins oraux est que **la malnutrition chronique** pourrait conduire au phénomène observé. La malnutrition chronique est due à différents facteurs et principalement à une nutrition pauvre et mal équilibrée et à une insuffisance en vitamines et autres micronutriments. Récemment, **le syndrome de l'Entéropathie Environnementale Pédiatrique ou EEP** (inflammation chronique de l'intestin grêle due à une exposition répétée à un environnement hautement contaminé par les bactéries) a été démontré comme

jouant un rôle dans la malnutrition chronique et pouvant aussi influencer la constitution et la réponse du système immunitaire face à des agressions.

Le projet **“Immunohealth”** constitue le volet Immunologique (WP7) du **projet de recherche multidisciplinaire, translationnel et multicentrique AFRIBIOTA** qui a pour objectif de mieux comprendre la malnutrition chronique infantile et plus particulièrement de déterminer la prévalence et la physiopathologie de l'Entéropathie Environnementale Pédiatrique en Afrique Sub-Saharienne et à Madagascar.

## II. Objectifs

L'objectif principal du projet “ImmunoHealth” est d'étudier finement les changements immunologiques du système immunitaire muqueux et systémique dans le contexte de la malnutrition chronique et/ou de l'EEP afin d'identifier des biomarqueurs immunologiques permettant une meilleure prise en charge des patients.

## III. Méthodes

Une pré-étude a été réalisée en 2016 afin de valider, sur un échantillon limité (15 enfants), les méthodologies et les protocoles. Trois groupes d'enfants de 2 à 5 ans ont été considérés : malnutris chroniques sévères, malnutris chroniques modérés et normo-nutris.

- Les analyses quantitatives et qualitatives des cellules immunitaires du sang périphérique ont été faites par cytométrie de flux 3-couleurs en utilisant des panels spécifiques d'anticorps permettant de détecter les populations lymphocytaires B, les monocytes et les lymphocytes T.
- Les cytokines et chimiokines ont été analysées en multiplex (système x-MAP-MagPix) après stimulation des populations lympho-monocytaires circulantes (système TruCulture-MyriadRBM) avec des stimuli mimant l'agression par des bactéries à gram négatif (Lipo-polysaccharide) et des virus (Poly:IC) ou activant les cellules T (antigène Staphylococcus Enterotoxin B). Les profils cytokiniques ont aussi été analysés dans les échantillons de selles et d'aspirations duodénales.
- Les différentes classes d'immunoglobulines (IgA, IgG, IgM et IgD) ont été dosées dans le sérum, les selles et les aspirations duodénales en utilisant un test commercial en multiplex.

## IV. Résultats et discussion

Au cours de la pré-étude du projet AFRIBIOTA (Décembre 2015 - Mai 2016), les efforts ont été axés sur la mise en place et la validation des différents protocoles immunologiques (cryoconservation des lymphocytes circulants, stimulation TruCulture, analyses en cytométrie de Flux, analyse des cytokines et Ig) nécessaires à la réalisation de la grande étude dans laquelle 450 enfants seront inclus. Des marquages en cytométrie 8-couleurs ont aussi été développés afin de mieux caractériser les différentes sous-populations de lymphocytes B, les monocytes et les différentes populations et sous-populations de cellules T (T régulatrices, Th17). Cette première phase du projet a aussi été marquée par des transferts de technologie et des formations du personnel scientifique afin de renforcer les compétences locales en immunologie cellulaire, en cytométrie et en analyses de données. La grande étude a commencé en Novembre 2016.

La réalisation de ce projet ImmunoHealth a été soutenue par l'acquisition d'un cytomètre de nouvelle génération : l'Attune NxT (Thermo Fischer Scientific) permettant d'analyser 11 paramètres (FSC, SSC et 9 Fluorochromes) en cytométrie de flux. Ce cytomètre a été financé par l'Institut Pasteur-Paris, Direction du Développement (DDGO), projet “Immunomonitoring”.

Parallèlement à ces études immunologiques, l'Unité a aussi été impliqué dans le WP3 du projet qui vise à analyser l'écosystème intestinal. Pour le volet « analyses des parasites opportunistes intestinaux », des analyses moléculaires en qPCR en multiplex (microsporidies, entamoeba, giardia et cryptosporidies) ont été mises en place et validées au sein de l'Unité.

## V. Impact

A terme, les données acquises permettront d'identifier des biomarqueurs immunologiques afin d'améliorer le diagnostic et prévenir les dysfonctionnements immunologiques qui surviennent au cours de l'EEP.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications affichées

- Etienne A, Andriatahirintsoa EJ, Bainilago L, Barouki R, Bastaraud A, Collard JM, Doria M, Duffy D, Farra A, Finlay B, Fontes M, Giles-Vernick T, Gody J, Hasan M, Huetz F, Hunald FA, Kapel N, MacPherson C, Manirakiza A, Novault S, Raharimalala L, Rendremanana R, Randriamizao HMR, Randrianirina F, Robinson A, Schaeffer A, Vigan I-Womas, Vonaesch P, Sansonetti P. Pediatric Environmental Enteropathy: assessment of candidate biomarkers. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre - 02 décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.

IMI-Cysti-Antanifotsy		Evaluation de l'impact d'une campagne de traitement de masse des populations du district d'Antanifotsy pour lutter contre la ténia/cysticerose	
Correspondants : Inès Anjanirina RAHANTAMALALA	VIGAN-WOMAS	Email: <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a> <a href="mailto:anjanirina@pasteur.mg">anjanirina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Sophie MOLIA</b> , CIRAD, Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:sophie.molia@cirad.fr">sophie.molia@cirad.fr</a> - <b>Armand RAFALIMANANTSOA SOLOFONIAINA</b> , Unité Helminthiases, <a href="mailto:araf@pasteur.mg">araf@pasteur.mg</a> - <b>Pascaline RAVONIARIMBININA</b> , Unité Helminthiases, <a href="mailto:pascaline@pasteur.mg">pascaline@pasteur.mg</a> - <b>Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA</b> , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:mahenina@pasteur.mg">mahenina@pasteur.mg</a> - <b>Nônô RANDRIANASOLO</b> , IMI, <a href="mailto:NonoRANDRIANASOLO@pasteur.mg">NonoRANDRIANASOLO@pasteur.mg</a> - <b>Clovis Norbertio CR. RASAMILAZA</b> , Unité Helminthiases, <a href="mailto:clovis@pasteur.mg">clovis@pasteur.mg</a>			Lieux des travaux Antanifotsy, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar CHUJRA, Madagascar
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Sylvia RAMIANDRASOA et son équipe</b> , Ministère de la Santé Publique, Département de Lutte contre les Maladies Epidémiques et Négligées, Antananarivo, Madagascar - <b>Vincent Michel RAKOTOHARINOME et son équipe</b> , Ministère de l'élevage, Direction des Services Vétérinaires Antananarivo, Madagascar - <b>Tantely RANDRIAMPARANY</b> , Ministère de l'élevage, Laboratoire National de Diagnostic Vétérinaire (LNDV), Antananarivo, Madagascar - <b>Claudia RAVONIRINA</b> , Service Vétérinaire, Région Vakinankaratra, Madagascar - <b>Davidra RAJAONATAHINA</b> , Laboratoire d'Immunologie, Centre Hospitalier Universitaire Ravoahangy Andrianavalona (CHUJRA), Antananarivo, Madagascar - <b>Bernadette ABELA-RIDDER</b> , Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Genève, Suisse - <b>Anna Sophie FAHRION</b> , OMS, Genève, Suisse - <b>Samuel Hermas ANDRIANARISOA</b> , OMS, Antananarivo, Madagascar - <b>Vincent PORPHYRE</b> , CIRAD, Saint Pierre - La Réunion			
Date début : <b>01/01/2015</b>	Date fin : <b>31/12/2017</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financements : - Organisation Mondiale de la Santé, Suisse, N°616/IPM/DAF/SP/Ni/2017			Budget total Projet Pilote: 30 000 € Cysti-IMI : 3 700 €
Mots-clés : <b>Taenia solium, ténia, cysticerose, épidémiologie, sérologie, Antanifotsy</b>			

## I. Contexte et justification

L'homme est le seul hôte définitif connu du ver solitaire (*Taenia solium*) responsable de la téniasis humaine. La cysticerose chez l'homme est due à l'ingestion des œufs de *T. solium* contenus dans les excréments humains contaminant les mains et les aliments. A Madagascar, plus de 15% de la population est touchée par cette pathologie. Dans le cadre de l'approche intégrée dans la lutte contre les Maladies Tropicales et zoonoses Négligées (MTN), l'initiative mondiale vise à accélérer la mise en place des stratégies de lutte afin de prévenir, contrôler et éliminer certaines pathologies parasitaires dont la cysticerose d'ici 2020.



Madagascar figure parmi les pays sélectionnés pour bénéficier des appuis internationaux et régionaux en matière de lutte contre les infections à *T. solium* (téniasis et cysticercose) (OMS 2015). En Septembre 2014, une plateforme multisectorielle a été initiée par l'OMS au niveau international et national avec la mise en place d'un comité national de lutte contre la téniasis/cysticercose impliquant la santé humaine (Ministère de la Santé Publique, Département des MTN), la santé animale (Ministère de l'Élevage) et différentes Institutions de recherches (Institut Pasteur de Madagascar et CIRAD).

Dans ce cadre, un projet pilote de lutte contre la téniasis/cysticercose dans trois communes (d'Ambatolahy, d'Ambohitompoina et d'Antsahalava) du district d'Antanifotsy a été élaboré. En effet, les résultats des analyses coprologiques obtenus par le "Programme Schistosomiase" lors des récentes enquêtes menées sur l'évaluation de la prévalence de la schistosomiase et des géohelminthiases à Madagascar ont montré des prévalences du portage en *Taenia* allant de 2,7 % à 19,2 % dans les communes d'Ambatolahy, d'Ambohitompoina et d'Antsahalava.

## II. Objectifs

L'objectif général de ce projet pilote de contrôle des infections à *T. solium* dans le district d'Antanifotsy est de réduire la prévalence de la téniasis à moins de 1% dans la population de trois communes ciblées (Ambatolahy, Ambohitompoina et Antsahalava) du district sanitaire d'Antanifotsy à travers un programme de traitement médicamenteux de masse (TMM) et d'éducation des populations (voir site OMS : <http://www.who.int/features/2016/madagascar-halting-tapeworm/fr/> ).

Ce projet pilote s'articule autour de trois volets:

- L'administration annuelle de médicaments anti-téniasis (Praziquantel, 10mg/Kg) en ciblant au minimum 90% de la population âgée de plus de 5 ans ;
- La sensibilisation de la population aux parasitoses à *T. solium*, aux maladies qui en découlent et aux mesures de prévention et de traitement ;
- L'évaluation de l'impact du TMM en mesurant la prévalence de la téniasis chez l'humain et de la cysticercose chez les porcs.

Ce rapport d'activité concerne le volet 3 du projet et plus particulièrement l'analyse de la prévalence de la cysticercose chez les porcs.

## III. Méthodes

Après un recensement de la population vivant dans les 3 communes ciblées, la prévalence de la téniasis humaine a été évaluée avant l'administration du TMM et une étude de la prévalence de la cysticercose porcine a été réalisée un an après la première campagne de TMM à partir de sérums de porcs. Les analyses sérologiques ont été réalisées en utilisant les techniques de référence (ELISA et EITB/Western Blot) basées sur la détection d'anticorps (IgG) dirigés contre les antigènes de *T. solium*. Ces techniques utilisent des glycoprotéines membranaires natives extraites des cysticerques de *T. solium* et purifiées par chromatographie d'affinité sur résine de Concanaline A (extrait antigénique CS50, Tsang et *al.*, 1989). Pour s'affranchir des réactivités croisées et non spécifiques rencontrées chez des porcs non-infectés ou atteints d'autres pathologies parasitaires comme la Trichinellose, une étape de purification supplémentaire par électrophorèse puis électro-élution des glycoprotéines d'intérêt de masse moléculaire < 30kDa a été réalisée. L'antigène ainsi obtenu nommé CS50-électroélué a été utilisé pour l'ELISA, le Western Blot a été réalisé avec la CS50 de référence.

Dans un premier temps, les anticorps sériques circulants anti-*T. solium* ont été analysés par ELISA pour détecter les porcs ayant eu un contact avec le parasite. Dans un second temps, les sérums de porcs positifs en ELISA ont été analysés par Western Blot/EITB afin d'identifier les porcs ayant développé une cysticercose porcine.

#### IV. Résultats et discussion

Au total 744 sérums de porcs ont été reçus. Les analyses effectuées chez le porc ont permis de détecter une séroprévalence des anticorps anti-*T. solium* de 23,25% (IC95%, 20,21-26,30) par ELISA et de confirmer une cysticerose par Western blot chez 16,13% (IC 95% 13,48-18,78) des porcs. Les analyses par communes et villages (fokontany) sont en cours. La prévalence de la cysticerose porcine sera également analysée en 2018, un an après la réalisation de la troisième campagne de TMM.

#### V. Impact

En plus du traitement de la population afin de réduire et contrôler les infections à *T. solium* dans la zone d'étude, le projet pilote aura des répercussions positives sur le développement des stratégies et des outils nécessaires à la lutte contre *T. solium* à Madagascar. Ce projet pilote a initié et soutenu le développement d'outils de communication pour la sensibilisation des communautés et la formation technique de membres des laboratoires de l'Institut Pasteur de Madagascar et du Centre Hospitalier Universitaire CHUJRA. Ce projet devrait également permettre d'accroître les connaissances sur la prévalence de la téniose dans les communautés rurales et sur les facteurs de risques liés à la cysticerose porcine et humaine afin d'établir des stratégies de lutte en étroite collaboration avec la Direction des Services Vétérinaires. Au niveau local, le projet favorisera aussi la mise en place de comités locaux de surveillance communautaire fonctionnelle au niveau du district d'Antanifotsy. Enfin, les mesures de prévalence, avant et après traitement dans les populations humaine et porcine, permettront d'évaluer l'impact du projet.

IMI-Cysti-Ifanadiana		Analyse des facteurs culturels et épidémiologiques qui contribuent à la propagation de la ténia/cysticercose dans le district de Ifanadiana (Ranomafana), Madagascar	
Correspondant : Inès VIGAN-WOMAS		Email: <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Anjanirina RAHANTAMALALA</b> , Unité d'immunologie des maladies infectieuses (IMI), <a href="mailto:anjanirina@pasteur.mg">anjanirina@pasteur.mg</a> - <b>Emma RAKOTOMALALA</b> , IMI, <a href="mailto:emma@pasteur.mg">emma@pasteur.mg</a> - <b>Rado RAKOTOARISON</b> , IMI, <a href="mailto:radolal@pasteur.mg">radolal@pasteur.mg</a> - <b>Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA</b> , IMI, <a href="mailto:mahenina@pasteur.mg">mahenina@pasteur.mg</a> - <b>Nônô RANDRIANASOLO</b> , IMI, <a href="mailto:NonoRANDRIANASOLO@pasteur.mg">NonoRANDRIANASOLO@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Ifanadiana, Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Peter M. SMALL</b> , Global Health Institute, Stony Brook University, New York, USA - <b>Luis A. MARCOS</b> , Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Stony Brook University, New York, USA - <b>Patricia WRIGHT</b> , Centre de Recherche ValBio, Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar - <b>Jaydon KIERNAN, Paul CASTLE, Lee HAKAMI et Koeun CHOI</b> , Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Stony Brook University, New York, USA		Institut Pasteur de Madagascar Centre ValBio, Ranomafana Stony Brook University, New York, USA	
Date début : <b>01/05/2016</b>	Date fin : <b>30/04/2017</b>	Durée (mois) : <b>12</b>	
Financements : - Stony Brook University (SBU) and the David E. Rogers Fellowship Award of the New York Academy of Medicine, New York, USA - Unité d'Immunologies des Maladies Infectieuses, IPM, Madagascar		Budget total 10 000 €	
Mots-clés : <b>Taenia solium, cysticercose, ténia, épidémiologie, sérologie, Ifanadiana, Ranomafana</b>			

## I. Contexte et justification

Bien que tout à fait évitable, la cysticercose est endémique à Madagascar avec une séroprévalence allant de 20% (Hautes terres centrales) à 7% (Régions côtière) en population générale. La cysticercose est responsable d'environ 25% des cas d'épilepsie et coûte environ 360 millions € / an au secteur de la Santé Publique. Le district d'Ifanadiana compte parmi les 33 districts présumés endémiques à la cysticercose à Madagascar. La pauvreté, les conditions d'hygiène et le système de santé précaire pourraient contribuer au taux de prévalence élevé de la cysticercose dans ce district.

La présence, d'une part du Centre de Recherche ValBio et de l'ONG PIVOT (travaillant pour la Santé publique dans la commune de Ranomafana) et d'autre part, de l'Institut Pasteur de Madagascar (qui mène des travaux de recherche sur la prévalence de la cysticercose à Madagascar et le développement de tests pour le diagnostic) fournit une occasion unique pour mener des études afin de mieux comprendre l'épidémiologie et les facteurs socio-anthropologiques qui pourraient contribuer à la propagation de la cysticercose dans la région. En effet, des études préliminaires ont montré que le district de Ifanadiana, situé au niveau d'une fracture géographique et culturelle de la grande île, présente des taux en portage du parasite responsable de la cysticercose (*Taenia solium*) différents selon les villages considérés. Les différents taux de portage observés pour d'autres parasites entre les différents villages investigués

suggèrent également des comportements culturels différents conduisant à des différences dans la prévalence de maladies parasitaires telles que la cysticerose.

## II. Objectifs

Dans ce contexte, ce projet a pour objectif principal de mieux comprendre les facteurs culturels et épidémiologiques qui contribuent à la propagation de la cysticerose dans les différentes communes du district de Ifanadiana à Madagascar.

Les objectifs spécifiques qui en découlent sont:

1. Etudier l'épidémiologie de la ténia, de la cysticerose, et d'autres parasitoses intestinales dans les populations vivants dans les villages ruraux du district de Ifanadiana ;
2. Etudier les facteurs culturels qui limitent ou perpétuent la ténia/cysticerose ;
3. Analyser la séroprévalence de la cysticerose humaine.

## III. Méthodes

Une enquête socio-épidémiologique, associée à une analyse des parasitoses intestinales (*Ascaris lombricoïdes*, *Trichuris trichiura*, ankylostomes, ténia, ...) et de la séroprévalence de la cysticerose a été menée dans 12 villages (Ambinanindranofotaka, Mangevo, Marozano, Sahavanana, Sahavoemba, Mandrivany, Kianjanomby, Ankazotsara/Ampitambe, Ambodivoahangy, Fohabe, Bevoahazo, Torotosy, Ampitavanana) du district de Ifanadiana de juin à août 2016. L'étude a été réalisée chez les villageois, âgés de plus de 5 ans, résidant depuis plus de 3 mois dans la zone d'étude (> 50% du temps), et ayant accepté de participer librement à l'enquête. Après avoir obtenu un consentement éclairé, un questionnaire portant sur les pratiques culturelles relatives à l'élevage, l'assainissement, l'alimentation, et l'utilisation des latrines a été réalisé. Des prélèvements de selles et de sang (prélèvement capillaire au bout du doigt) ont aussi été effectués afin de détecter les parasites intestinaux par coprologie et biologie moléculaire (PCR), et diagnostiquer la cysticerose par sérologie. L'analyse microscopique des selles pour l'étude des parasites intestinaux a été réalisée en utilisant les techniques de "Kato Katz" et de sédimentation. Les analyses sérologiques ont été effectuées dans un premier temps par ELISA afin de rechercher les anticorps (IgG) circulants dirigés contre les antigènes de *T. solium*. Les sérums positifs en ELISA ont été testés par Western Blot/EITB pour confirmer une cysticerose.

## IV. Résultats et discussion

Un total de 543 participants volontaires âgés de plus de 5 ans (moyenne  $25,2 \pm 2,3$  ans, 51,4% d'hommes) ont été inclus dans cette étude. La majorité de la population (92,7%) présentait une ou plusieurs infections parasitaires avec des prévalences de 67,2% (IC95%: 67,58-75,06) pour *Ascaris lombricoïdes*, 75,3% (IC95%: 71,83-78,96) pour *Trichuris trichiura*, 33,4% (IC95%: 29,54-37,35) pour les ankylostomes. Les œufs de *Taenia spp.* ont été détectés dans 12 échantillons de selles ce qui correspond à 2,2% (IC95%: 1-3,5) de la population investiguée. Par ELISA, la prévalence des anticorps (IgG) dirigés contre les glycoprotéines membranaires de cysticerques de *T. solium* était de 30,6% (IC95%: 26,7-34,4). Une cysticerose a été confirmée par EITB chez 2,2% (95%, IC: 1-3,4) des sujets inclus et 1,5% d'entre eux avait une cysticerose active caractérisée par la présence d'une réactivité contre les glycoprotéines de *T. solium* ayant une masse moléculaire de 13/14 kDa. Parmi les 12 villages investigués, le village de Torotosy avait la plus forte prévalence en cysticerose avec cinq cas détectés dont trois avec une forme active.

Cette étude pilote a montré de fortes prévalences en parasitoses intestinales et en cysticeroses dans 12 villages ruraux du district de Ifanadiana et ce malgré les campagnes annuelles de déparasitage. Une analyse des facteurs culturels et épidémiologiques qui contribuent à la propagation de la ténia/cysticerose dans ce district est en cours.

## V. Impact

Les résultats obtenus au cours de cette étude constituent une base essentielle pour guider la mise en œuvre des stratégies de lutte contre les parasitoses intestinales et la cysticerose dans le district de Ifanadiana. A terme, ce projet permettra de réduire et de contrôler ces parasitoses et surtout la cysticerose, zoonose longtemps négligée car présentant un faible taux de létalité avec des signes cliniques qui n'apparaissent qu'après de nombreuses années.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications affichées

- Hakami L, Castle P, Kiernan J, Choi K, [Rahantamalala A](#), [Rakotomalala E](#), [Rakotoarison RL](#), Wright P, [Vigan-Womas I](#), Small PM, Marcos LA. Epidemiology of soil-transmitted helminthiasis and taeniasis in rural communities near Ranomafana National Park, Madagascar. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) Annual meeting, 13-17 November 2016. Atlanta, GA.

IMI-CystiDiag		Diagnostic de la Cysticercose à Madagascar : Développement et validation de tests de diagnostic moléculaires (LAMP-Cysti) et sérologiques (Sero-Cysti) pour la cysticercose Humaine et porcine	
Correspondants :		Email:	Date de rédaction
<b>Inès Anjanirina RAHANTAMALALA</b>	<b>VIGAN-WOMAS</b>	<a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a> <a href="mailto:anjanirina@pasteur.mg">anjanirina@pasteur.mg</a>	03/03/2017
		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :			Lieux des travaux Madagascar IP Madagascar Hôpital de Befelatanana, Madagascar Hôpital d'Ambovombe, Madagascar
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Frédérique RANDRIANIRINA</b>, Centre de Biologie Clinique, <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Prisca RAMANDANIRAINY</b>, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:rprisca@pasteur.mg">rprisca@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA</b>, IMI, <a href="mailto:mahenina@pasteur.mg">mahenina@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Nônô RANDRIANASOLO</b>, IMI, <a href="mailto:nono@pasteur.mg">nono@pasteur.mg</a></li> </ul>			
Co-investigateurs hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Alain Djacoba TEHINDRAZANARIVELO</b>, Service de Neuro-psychiatrie, Hôpital de Befelatanana, Madagascar</li> <li>- <b>Julien RAZAFIMAHEFA</b>, Service de Neuro-psychiatrie, Hôpital de Befelatanana, Madagascar</li> <li>- <b>Francesca BISIO</b>, Hôpital d'Ambovombe, Madagascar</li> <li>- <b>Vincent PORPHYRE</b>, CIRAD, Saint-Pierre, La Réunion</li> <li>- <b>FOFIFA-DRZV</b>, Département de Recherches Zootechniques et Vétérinaires</li> <li>- <b>DSV</b>, Direction des Services Vétérinaires</li> </ul>			
Date début : <b>01/11/2012</b>	Date fin : <b>31/12/2017</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	
Financements :			Budget total
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Grant Dedonder Clayton</b>, Projet Cysti-LAMP, Division International, IPP</li> <li>- <b>Projet QualiREG</b> – CIRAD La Réunion</li> <li>- <b>Projet PARRUR</b> – SCAC – Ambassade de France</li> </ul>			Cysti-LAMP : 14 890 € QualiREG : 23 500 € PARRUR : 32 000 €
Mots-clés : <b>Taenia solium</b> , <b>cysticercose</b> , <b>neurocysticercose (NCC)</b> , <b>LAMP</b> , <b>protéine recombinante</b> , <b>réponses immunes</b> , <b>tests de diagnostic rapide (TDR)</b> , <b>sérologie</b>			

## I. Contexte et justification

L'homme est le seul hôte définitif connu du ver solitaire (*Taenia solium*) responsable de la téniasis humaine. La cysticercose chez l'homme est due à l'ingestion des œufs de *T. solium* contenus dans les excréments humains contaminant les mains et les aliments. A Madagascar, plus de 15% de la population est touchée par cette maladie. La neurocysticercose (NCC) est la plus fréquente des parasitoses du système nerveux central et constitue la forme la plus grave de cette pathologie. Elle est également la première cause des crises épileptiques dans les pays tropicaux. La cysticercose porcine a un impact sanitaire et économique majeur. Les données récentes obtenues à Madagascar estiment à 21% la prévalence de la cysticercose porcine.

Beaucoup d'efforts ont été déployés à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) ces quinze dernières années pour développer et valider des outils de diagnostic pour la cysticercose et la NCC. L'ELISA et le Western Blot (ou EITB) constituent les principales techniques de diagnostic sérologique. En accord avec l'équipe de Tsang *et al.*, des "Centers for Disease Control and Prevention", CDC – Atlanta, l'EITB utilisant des glycoprotéines totales purifiées sur résine de Concanavalline A est la technique sérologique de référence utilisée à l'IPM. En effet, des études ont montré que, les réactivités immunes détectées par EITB contre les glycoprotéines de cysticercos de *T. solium* ayant une masse moléculaire de 13-14 kilodaltons (kDa), sont associées à une cysticercose active. En ce qui concerne la NCC, son diagnostic repose principalement sur le scanner. Mais à

Madagascar, le scanner n'est disponible que dans la capitale et reste d'un coût inaccessible au plus grand nombre. Ainsi le traitement de la NCC est habituellement proposé sans aucune confirmation de diagnostic. Toutes les techniques actuellement disponibles pour le diagnostic de la cysticerose (ELISA, EITB, RT-PCR) nécessitent qu'elles soient réalisées en laboratoire car elles requièrent des équipements, des réactifs et des consommables spécifiques.

## II. Objectifs

Dans ce contexte, l'objectif de ce projet de recherche est de développer des outils de diagnostic performants et utilisables directement au chevet des malades ou par les éleveurs afin d'améliorer le diagnostic de la cysticerose et de la NCC à Madagascar. Les objectifs plus spécifiques concernent :

- la mise au point et la validation d'une technique simple de diagnostic moléculaire par amplification isothermale de l'ADN (LAMP ou "Loop-mediated isothermal amplification") pour la détection de la NCC à partir du Liquide céphalo-rachidien (LCR) : **Projet LAMP-Cysti** ;
- le développement et la validation d'un test de diagnostic sérologique plus sensible et plus spécifique en utilisant des protéines recombinantes de cysticerques produites chez la bactérie *E. coli*. Ces tests pourraient être utilisés à la fois pour le diagnostic de la cysticerose humaine et porcine : **Projet Séro-Cysti** ;
- la validation de ces tests dans des centres de santé de base et au niveau des élevages de porcs
- l'étude de la prévalence réelle de la téniasis/cysticerose à Madagascar afin de guider la mise en place de stratégies de lutte et de traitements efficaces.

## III. Méthodes

Après une formation sur la technique LAMP au sein du laboratoire des maladies parasitaires (NIH – Bethesda) et un transfert de cette technique à l'IPM, une mise au point de la LAMP en ciblant le gène de la Cytochrome C oxidase *cox1* est en cours de validation notamment pour les tests de spécificité en utilisant une banque de LCRs de patients présentant d'autres pathologies neurologiques. Cette technique permet une amplification spécifique du gène *cox1* des cysticerques de *T. solium* sans extraction d'ADN du LCR des patients.

Cinq antigènes membranaires de cysticerques de *T. solium* qui jouent un rôle majeur dans le diagnostic de la cysticerose humaine et porcine (GP50, GP24, GP18, GP13/14 et GP8) ont été ciblés pour le développement de tests sérologiques et seront produits sous forme de protéines recombinantes solubles. Ces protéines permettraient d'analyser plus finement la présence d'anticorps anti-*T. solium* dans le sérum ou le LCR de sujets vivants en zone d'endémie. Elles seraient aussi utilisées pour la mise au point de tests de diagnostic pour la cysticerose porcine.

Ces tests seront validés à partir d'une bibliothèque de LCR et de sérums provenant du centre de biologie clinique de l'IPM, du service de neurologie de l'hôpital de Befelatanana et de l'hôpital d'Ambovombe. En collaboration avec la Direction des Services Vétérinaires (DSV) de Madagascar, L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES, Paris), l'Institute of Tropical Medicine in Antwerp (ITM-Belgique) et l'Université de Copenhague, une sérothèque de porc atteints ou non de cysticerose sera constituée. Pour finir, ces nouveaux outils seront directement implémentés sur le terrain lors d'études pilotes.

## IV. Résultats et discussion

Pour le diagnostic moléculaire, le test "LAMP-Cysti" a été mis au point en utilisant de l'ADN extrait des cysticerques de *T. solium* et d'ADN d'autres espèces parasitaires proches telles que *T. saginata*, *T. asiatica* et *Loa loa*. Les tests d'optimisation ont permis de réduire la durée d'amplification et de passer ainsi de 120 minutes à 90 minutes. De même, le seuil de détection de la LAMP-Cysti a été amélioré avec une détection

de 2,5pg d'ADN de *T. solium* comparé à 0,2pg pour la RT-PCR. Les tests réalisés avec 5ng d'ADN d'autres espèces parasitaires n'ont donné aucune amplification. En utilisant directement les LCR de patients atteints de neurocysticercose (n= 47), préalablement chauffés sans extraction d'ADN, les tests de sensibilité ont montré que la LAMP-Cox1 a une sensibilité plus élevée (51%, 24/47) que l'EITB, la technique de référence présentant une sensibilité de 38,3% (18/47). Toutefois, LAMP-Cysti est moins sensible que la RT-PCR qui a une sensibilité de 76,6% (36/47).

Des mises au point complémentaires sont en cours pour améliorer la sensibilité de la LAMP-Cysti. Des tests de spécificité seront également effectués en utilisant une banque de LCR de patients ayant d'autres pathologies neurologiques.

Pour le diagnostic sérologique, trois antigènes majeurs de la membrane de cysticerques (GP8V2, GP14 et GP18) ont été produits sous forme de protéines recombinantes solubles. La pureté et les quantités obtenues (environ 2-3 mg protéines par litre de culture bactérienne) ont permis de réaliser les premiers tests de validation (antigénicité, spécificité et sensibilité) en utilisant des biothèques porcine (sérums) et humaine (LCR et sérums). Les seuils de positivité de chaque protéine recombinante ont été calculés en utilisant des sérums humains sains (n= 46) ou des sérums porcins sains (n= 40) provenant des zones non-endémiques. Chaque protéine recombinante a été testée par ELISA en utilisant une banque sérique humaine (n= 51) de sujets présentant des crises épileptiques et/ou céphalées et une banque sérique porcine (n= 67 sérums présentant ou pas des cysticerques à l'abattage). Nos résultats préliminaires montrent que les protéines GP14 et GP18 sont reconnues par des sérums de porc et d'humains atteints de cysticercose. Des mises au point seront poursuivies pour développer un (ou des) test(s) de diagnostic [Western-Blot et tests immuno-chromatographiques] en testant seule ou en multiplex les protéines recombinantes.

En plus du volet recherche, le financement de ce projet a également permis (1) de rédiger un chapitre dans l'ouvrage « Recherche interdisciplinaire pour le développement durable et la biodiversité des espaces ruraux malgaches (PARRUR, 2016) et (2) de produire des outils de support pédagogiques (dépliants, posters, podcasts).

## V. Impact

Après validation, ces nouvelles méthodes de diagnostic devraient permettre d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de cysticercose/neurocysticercose, et ce, en l'absence de scanner cérébral. Ces tests de diagnostic permettraient également de contrôler la cysticercose à Madagascar par une approche combinée humaine et vétérinaire pour interrompre le cycle de la maladie et seraient utiles pour évaluer l'efficacité des mesures de lutte anti-téniasis déployées au niveau des zones d'endémies.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- [Nativel P](#), [Rahantamalala A](#), Ramiandrisoa S, Rasoamampianinaa V, Duchateau M, Chamot-Rooke J, Guebey R, Rasamoelina-Andriamanivo H, [Jambou R](#). "Bio-guided identification of proteins for the diagnostic of cysticercosis in swine". *Vet Parasitol.* 2016; 220:23-7
- Chapitre d'ouvrage scientifique : [Rahantamalala A](#), Porphyre V, [Rabenindrina N](#), Razafimahefa J, Rasamoelina-Andriamanivo H, [Jambou R](#). La cysticercose: une maladie négligée. Recherche interdisciplinaire pour le développement durable et la biodiversité des espaces ruraux malgaches : Application à différentes thématiques de territoire. Antananarivo: SCAC/PARRUR (Partenaire et Recherche en milieu RURal); 2016. p. 309-45.



## VI.2. Communications affichées

- Rahantamalala A, Davidson O, Julien Razafimahefa J, Ramandanirainy P, Mahanty S, Rakotondrazaka M, Randrianasolo N, Bisio F, Randrianirina F, Djacoba Tehindrazanarivelo A, Jambou R, Vigan-Womas I. Development and validation of a Loop-Mediated Isothermal AMPlification (LAMP) assay targeted *T. solium Cox-1* gene to improve the diagnostic of neurocysticercosis using cerebrospinal fluid. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre-2 Décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Prisca Ramandanirainy, Anjanirina Rahantamalala, Priscilla Nativel, Domohina Mahefa Randriantsoa, Mahenintsoa Rakotondrazaka, Nônô Randrianasolo, Sitraka Ramiandrisoa, Anjara Rabeniary, Harena Rasamoelina, Vincent Porphyre, Ronan Jambou, Inès Vigan-Womas. Production and validation of *T. solium* soluble recombinant proteins as biomarkers to improve the serological diagnostic of cysticercosis in Human and swine. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre-2 Décembre. Institut Pasteur, Paris, France.

IMI-LeptoDiag		Diagnostic sérologique de la leptospirose humaine à Madagascar	
Correspondant : <b>Inès VIGAN-WOMAS</b>	Email : <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 05/03/2017	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Niry RABENINDRINA</b>, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:rniry@pasteur.mg">rniry@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Tsikiniaina L. RASOLOHARIMANANA</b>, IMI, <a href="mailto:tsiky@pasteur.mg">tsiky@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Minoarisoa RAJERISON</b>, Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b>, Unité Peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Jean-Marc COLLARD</b>, Unité de Bactériologie Expérimentale, <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Rindra RANDREMANANA</b>, Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a></li> </ul>		Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur, Paris, France Institut Pasteur de Bangui, RCA	
Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pascale BOURHY</b>, CNR Leptospirose, Institut Pasteur, Paris</li> <li>- <b>Benoît GARIN</b>, Institut Pasteur, Paris</li> <li>- <b>Ronan JAMBOU</b>, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire</li> <li>- <b>Cyrille GOARANT</b>, Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie</li> <li>- <b>Sébastien BREUREC</b>, Institut Pasteur de Bangui, RCA</li> <li>- <b>Pierre-Alain RUBBO</b>, Institut Pasteur de Bangui, RCA</li> <li>- <b>Sandra TELFER</b>, Université d'Aberdeen, Aberdeen, Grande-Bretagne</li> </ul>			
Date début : <b>1/03/2013</b>	Date fin : <b>31/12/2018</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	
Financements : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Wellcome Trust</b>, 2011-2017</li> <li>- <b>Division Internationale</b>, ACIP A-22-2012-Leptospirose, IP Paris</li> <li>- <b>Institut Régional de Coopération-Développement (IRCOD)</b>, Strasbourg, 2012/300-843</li> <li>- <b>Direction Internationale</b>, Bourse de Stage Calmette et Yersin, Institut Pasteur, Paris</li> <li>- <b>Institut Pasteur de Madagascar</b></li> </ul>		Budget total <b>Wellcome Trust</b> : 5 000 € <b>ACIP-Lepto</b> : 21 800 € <b>IRCOD</b> : 20 000 € <b>DI</b> : 825 € <b>IPM</b> : 5 000 €	
Mots-clés : <b>Leptospirose humaine, diagnostic sérologique, ELISA, tests Immuno-Chromatographique, MAT</b>			

## I. Contexte et justification

La leptospirose est une anthroponose de répartition mondiale due à une bactérie pathogène du genre *Leptospira* et de l'espèce *Leptospira interrogans*. Cette maladie sévit particulièrement dans les régions tropicales et subtropicales, où l'agent pathogène trouve les conditions optimales pour sa survie (Bharti et al., 2003). La prévalence mondiale de la Leptospirose est estimée à 1,7 millions de cas/an avec un taux de mortalité pouvant atteindre 20% (OMS, 2012). Le réservoir animal est très diversifié, et outre les rongeurs (rats, souris) et les insectivores, il comprend aussi des animaux domestiques (chiens) et d'élevage (bovins, porcs). Tous ces animaux disséminent des leptospires par voie urinaire et les bactéries peuvent survivre longtemps en eau douce (rivières et les lacs). Les rats, excréant de fortes concentrations de leptospires dans leurs urines pendant des mois après leur infection initiale, sont considérés comme le principal réservoir (Evangelista et Coburn, 2010). Les zones humides sont des zones à risque de contamination et la transmission humaine est le plus souvent indirecte par l'eau ou la boue contaminée par des urines d'animaux infectés. Chez l'Homme, les manifestations cliniques peuvent varier d'un simple syndrome grippal à des atteintes multiviscérales engageant le pronostic vital. Ces symptômes peu spécifiques en

début de maladie, rendent le diagnostic clinique différentiel difficile car ils sont proches d'autres pathologies tropicales telles que la grippe, la dengue ou le paludisme. Bien que rapportée dans d'autres îles de l'Océan Indien (La Réunion, Mayotte et les Seychelles), l'impact de la maladie à Madagascar reste mal connu à cause des difficultés à identifier des cas cliniques dans les centres de santé et à cause de l'insuffisance d'outils de diagnostic. Le test de référence, Microscopic Agglutination Test (MAT), est réalisé dans peu de laboratoires dont le Centre National de Référence de la Leptospirose (CNRL) à l'Institut Pasteur à Paris. Le CNRL, a développé un nouvel antigène (*Leptospira fainei* serovar Hurstbridge) ayant une large communauté antigénique avec les différents sérogroupes de leptospires. Cet antigène est utilisé en routine depuis plusieurs années dans un test ELISA (détection des réactivités IgM) ayant une sensibilité de 94% et une spécificité de 99% (Bourhy et *al.*, 2013). Un test immuno-chromatographique (ICT, bandelette réactive) a également été développé par le CNRL en collaboration avec le Réseau des Institut Pasteurs (Madagascar et Nouvelle Calédonie, Goarant et *al.*, 2013)

## II. Objectifs

Afin de mettre en place les tests de diagnostic de la Leptospirose Humaine à Madagascar et renforcer la surveillance de cette pathologie dans les formations sanitaires, différents projets de recherche ont été initiés depuis 2012 avec comme objectifs spécifiques:

- implémenter à l'IPM et de valider les tests de diagnostic sérologique (ELISA et immuno-chromatographie) pour la détection des IgM anti-Leptospires chez l'Homme en utilisant l'antigène *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge ;
- mettre en place un test ELISA-IgG pour des analyses de séro-épidémiologie en population ;
- évaluer la prévalence de la leptospirose dans différentes populations (éboueurs, éleveurs, agriculteurs, ...) afin d'identifier les personnes à risque ;
- diagnostiquer cette pathologie chez des sujets présentant des symptômes évocateurs de la leptospirose ;
- déterminer les facteurs de risque potentiels associés à cette maladie.

## III. Méthodes

La première partie de ce projet a consisté à mettre en place dans l'Unité d'immunologie des maladies infectieuses, d'une part la production de l'antigène *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge et d'autre part, la fabrication de tests de diagnostic immuno-chromatographique. Cette mise en place a été réalisée à travers des cycles de formation et de transfert de technologie entre le CNRL et l'Unité. L'antigène *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge a également été utilisé pour analyser les réponses immunes humorales (IgM et IgG) par ELISA en population générale ou au sein de population à risques telles que les éboueurs ou les éleveurs.

## IV. Résultats et discussion

La culture de la bactérie *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge a été mise en place au laboratoire. Le processus de production et la qualité de l'antigène (extrait total bactérien inactivé) ont été validés par le CNRL. Parallèlement, en utilisant différents lots d'antigène produit par le CNRL, une série de plus de 3000 bandelettes permettant de détecter les IgM anti-Leptospires chez l'homme a été produite. Ces lots ont permis de valider un certain nombre de critères essentiels pour le développement et la production de ce test de diagnostic à l'IP Madagascar (stabilité des bandelettes, répétabilité des résultats obtenus sur des lots de fabrication différents, reproductibilité des résultats). Les tests de stabilité, sensibilité et spécificité réalisés à la fois au CNRL et à l'IP Madagascar ont montré que ces tests sont très stables après conservation à 4°C pendant 3 à 6 mois et à 40°C pendant 6 semaines. Les lots de bandelettes réactives produits ont également été validés avec succès sur plusieurs sites distincts à savoir les CHU de Saint Pierre – La Réunion

et de Mayotte. Les ELISA permettant de détecter à la fois les IgM et les IgG ont été mis au point. L'ensemble des outils de diagnostic (ELISA-IgM, ELISA-IgG, bandelettes réactives et MAT) a été utilisé au cours d'étude séro-épidémiologiques afin d'évaluer la prévalence de cette pathologie à Madagascar.

#### IV.1. Etudes séro-épidémiologiques

Une étude de cohorte sur une population potentiellement à risque : personnel des voiries urbaines d'Antananarivo (BMH et société SAMVA) a été réalisée (Projet ACIP-Leptospirose). Du sang a été collecté chez 302 éboueurs de la commune urbaine d'Antananarivo en mai-juillet 2013 (T0) et un an après, août-septembre 2014 (T1). Les séroprévalences à T0 et à T1 étaient respectivement de 10,6% et 5,6% en ELISA IgM et de 29,5% et 20,2% en ELISA IgG. Des résultats comparables ont été obtenus en utilisant des bandelettes réactives (TDR-Lepto-IgM) avec 10,7% d'éboueurs positifs à T0 et 6% à T1. Les sérums positifs en ELISA ont ensuite été analysés par MAT au CNRL de l'Institut Pasteur, Paris. Les résultats montrent des réactivités immunologiques contre différents sérovars : ballum, hardjo, icterohaemorrhagiae, javanica, panama, pomona, sejoë et patoc, avec des titres en anticorps variant de 1/100 à 1/800. Les résultats obtenus au cours de ce projet suggèrent une exposition du personnel des voiries urbaines d'Antananarivo à la leptospirose et indiquent que cette population à risque devra être ciblée pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des cas de Leptospirose.

En collaboration avec L'Unité Peste et L'Université d'Aberdeen, des études de séroprévalence (ELISA-IgG) ont été réalisées en population au niveau national (Projet ZORA) et dans le district de Moramanga (Projet PRIZM). Au total 3146 échantillons de sérums ont été analysés: 1738 sérums pour ZORA et 1408 sérums pour PRIZM. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence des séroprévalences respectives de 9% pour ZORA et 7,5% pour PRIZM. Les résultats obtenus au cours de ces deux études sont en cours d'analyses et permettront de mieux comprendre les facteurs de risque associés à la circulation de cette zoonose à Madagascar.

Pour finir, une étude de séroprévalence est actuellement en cours pour évaluer la prévalence de la Leptospirose dans le district de Mahajunga avant et après la mise en place d'un projet d'assainissement (Projet IRCOD).

## V. Impact

Des outils de diagnostic sérologique et moléculaire pour la leptospirose sont actuellement disponibles à Madagascar et offrent la perspective de pouvoir mener des investigations séro-épidémiologiques sur la Grande île et dans la Région océan Indien.

A terme, l'ensemble des études sur la séroprévalence de la Leptospirose dans des populations à risque et dans différents districts de Madagascar permettra (1) de mieux cibler cette zoonose négligée à travers des campagnes de surveillance épidémiologique de cette maladie, (2) de mettre en place des stratégies de lutte contre la leptospirose, (3) d'identifier les populations et les zones à risques et (4) d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des cas leptospirose humaine à Madagascar.

## VI. Productions scientifiques

#### VI.1. Communications affichées

- Rabenindrina NR, Rasoloharimanana TL, Jambou R, Garin B, Randremanana R, Rogier C, Bourhy P, Vigan-Womas I. Leptospirosis burden in Madagascar: use of *Leptospira fainei* Hurstbridge bacteria as biomarker to analyse by ELISA and lateral flow RDT diagnostic assays the seroprevalence of anti-*Leptospira* antibodies (IgG and IgM). Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre - 02 décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.

IMI-PaluSéro		Le Paludisme à Madagascar : mesure de l'impact des mesures de lutte antipaludique et des changements épidémiologiques sur la transmission et le réservoir	
Correspondant : <b>Inès VIGAN-WOMAS</b>		Email : <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>, Unité Paludisme, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Elisabeth RAVAOARISOA</b>, Unité Paludisme, <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Jean-Marius RAKOTONDRAMANGA</b>, Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:rjmarius@pasteur.mg">rjmarius@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Emma RAKOTOMALALA</b>, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:emma@pasteur.mg">emma@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Tsikiniana RASOLOHARIMANANA</b>, IMI, <a href="mailto:tsiky@pasteur.mg">tsiky@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Rado Lalaina RAKOTOARISON</b>, IMI, <a href="mailto:radolal@pasteur.mg">radolal@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Aina HARIMANANA</b>, unité de Réalisation d'Etudes Clinique, <a href="mailto:aina@pasteur.mg">aina@pasteur.mg</a></li> </ul>		<b>Lieux des travaux</b> Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur de Dakar, Sénégal Institut Pasteur, Paris, France Institut Pasteur du Cambodge Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA	
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Christophe ROGIER</b>, Autorité de coordination Sciences et techniques de la santé, Paris, France</li> <li>- <b>Patrice PIOLA</b>, Unité d'Epidémiologie, Institut Pasteur du Cambodge</li> <li>- <b>Ronan JAMBOU</b>, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire</li> <li>- <b>Thomas KESTEMAN</b>, Fondation Mérieux, Lyon, France</li> <li>- <b>Odile PUIJALON</b>, Institut Pasteur, Paris (IPP)</li> <li>- <b>Ronald PERRAUT</b>, Unité Immunologie, Institut Pasteur de Dakar (IPD)</li> <li>- <b>Didier Ménard</b>, Unité d'Epidémiologie Moléculaire du Paludisme, Institut Pasteur du Cambodge</li> <li>- <b>Laura STEINHARDT</b>, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA</li> </ul>			
Date début : <b>10/10/2012</b>	Date fin : <b>31/12/2017</b>	Durée (mois) : <b>5 ans</b>	
Financements : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Division International</b>, IPP, projet "ACIP-Multiplex"</li> <li>- <b>Fonds Mondial</b> : "Initiative 5% Sida, Tuberculose, Paludisme"</li> <li>- France Expertise International (FEI), projets MEDALI et PALEVALUT.</li> <li>- <b>PMI/USAID/CDC</b>, projet "School-Based Survey"</li> <li>- Institut Pasteur de Madagascar (IPM)</li> </ul>		<b>Budget total</b> ACIP : 51 800 € MEDALI : 100 000 € PALEVALUT : 25 000 € USAID/CDC : 280 000 € IPM : 10 000 €	
Mots-clés : <b>Paludisme, transmission, réponses immunes humorales, multiplex, bio-marqueurs sérologiques, efficacité des mesures de lutte</b>			

## I. Contexte et justification

Au cours des dix dernières années, l'accroissement des moyens alloués à la lutte contre le paludisme a entraîné une diminution notable de la mortalité et de la morbidité palustre dans de nombreux pays (World Malaria Report, 2011-2016). Toutefois, après plusieurs années successives de baisse, on assiste depuis 2010 à une recrudescence du paludisme dans plusieurs pays (World Malaria Report, 2010-2016), indiquant que les mesures de lutte actuelles ont atteint leurs limites. A Madagascar, les trois dernières années ont été marquées par une recrudescence des cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* et à *P. vivax* touchant toutes les classes d'âges.

Ces épidémies soulignent une fois de plus la fragilité des acquis de la lutte antipaludique qui y avait été menée intensivement depuis 2010. Comment les mesures de luttés et les changements épidémiologiques

qui en découlent influent sur la morbidité/mortalité palustre, sur le portage parasitaire et la transmission ? Quelle est l'efficacité réelle des différentes mesures de lutte (distributions de moustiquaires imprégnées, pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent, utilisation de tests de diagnostic rapide et de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ? Quels sont les facteurs interférant avec l'efficacité des interventions ? Ce sont autant de questions qu'il faut explorer afin de guider efficacement la mise en œuvre des stratégies nationales de lutte contre le paludisme.

## II. Objectifs

Les différents projets de recherche associés à ce programme ont pour objectifs de développer les outils/techniques nécessaires et d'apporter les connaissances permettant de **i)** comprendre comment la baisse de la transmission influence les réponses immunes des populations exposées et le risque de contracter des formes graves du paludisme [projet ACIP-Multiplex] **ii)** d'assurer un meilleur suivi de l'impact des programmes de lutte antipaludique en termes de nombre de cas (infections, maladies et décès) évités dans les différents contextes épidémiologiques [projet MEDALI, PALEVALUT et SBS] et **iii)** de guider la formulation de nouvelles stratégies d'intervention. Ce programme de recherche multicentrique est mené en étroite collaboration avec les unités Paludisme, Epidémiologie et Immunologie de l'IPM, mais aussi avec les partenaires locaux (Ministère de la Santé Publique et PNLP) et internationaux (IRD, Institut Pasteur à Paris, Réseau International des instituts Pasteur, Centers for Disease Control and Prevention", CDC – Atlanta).

## III. Méthodes

Il s'agit de mettre en place à l'IPM et dans les différents instituts de recherche associés à ce projet un essai standardisé permettant d'analyser, de façon qualitative et quantitative, les réponses humorales contre un panel d'antigènes parasitaires en utilisant la dernière génération de système de multiplexage le MAGPIX (Luminex Corp.). Pour ce faire, un panel "à façon" comprenant des antigènes pré-érythrocytaires et érythrocytaires de *P. falciparum* (candidats vaccins inclus dans des essais vaccinaux en cours tels que la CSP, MSP1, AMA1 et LSA3), des antigènes impliqués dans la cytoadhérence parasitaire (adhésines PfEMP1) et des antigènes salivaires d'*Anopheles* a été mis en place. Selon les sites d'étude, des antigènes de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* seront inclus. Les antigènes testés sont produits sous forme de protéines recombinantes solubles ou de peptides synthétiques. Après une première phase de mise au point des conditions de dosage des anticorps spécifiques et la constitution des standards pour l'étalonnage des dosages, un multiplex multi-antigène et multi-stade parasitaire a été mis au point. Ce multiplex sera validé par des études pilotes réalisées dans chacun des Instituts participants pour explorer les profils immunologiques avant et après la mise en place des mesures de lutte antipaludiques, étude englobant les phases de baisse et de recrudescence en accès palustres.

## IV. Résultats et discussion

Les travaux menés conjointement à l'Institut Pasteur à Paris, l'IPM, l'Institut Pasteur de Dakar et l'Institut Pasteur du Cambodge ont permis de développer et de mettre en place la technique multiplex-MagPix incluant un panel de 15 antigènes de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae* et un antigène salivaire d'anophèles. A Madagascar, les profils immunologiques contre ce panel d'antigènes ont été analysés sur plus de 11000 échantillons collectés sur l'ensemble du territoire et représentatifs des différents faciès du paludisme à Madagascar (projet MEDALI), sur 4000 prélèvements provenant de deux zones d'endémicité différente (Ankazobe et Brickaville, projet PALEVALUT) et sur 12500 échantillons collectés dans 7 districts des Hautes Terres Centrale et de Marges dans le cadre du projet « School-based Malaria Survey ». De plus, les suivis longitudinaux sero-épidémiologiques menés dans le village de Saharevo et chez les enfants de la plaine d'Antananarivo (Projet ACIP) devraient permettre d'analyser l'impact des mesures de lutte anti-

paludiques sur la transmission. Les articles résumant les données acquises au cours de chacun des projets sont en cours d'écriture.

## V. Impact

Les outils/techniques disponibles devraient permettre de définir un jeu de bio-marqueurs antigéniques permettant de suivre l'évolution des réponses immunes anti-plasmodium afin d'assurer un meilleur suivi de l'impact des programmes de lutte anti-paludique.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, Rasoloharimanana T, Rakotomalala E, Raherinjafy R, Rndrianasolo L, Domarle O, Perraut R, Mercereau-Puijalon O, Rogier R, Randrianarivejosia M, Vigan-Womas I. Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously *Plasmodium* and *Anopheles* biomarkers. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre- 2 December 2016. Institut Pasteur, Paris.

Elisabeth Ravaoarisoa : lauréate du Prix Robert DESCHIENS 2016 de la Société de Pathologie Exotique.

### VI.2. Communications affichées

- Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, Rasoloharimanana T, Rakotomalala E, Raherinjafy R, Rndrianasolo L, Domarle O, Perraut R, Mercereau-Puijalon O, Rogier R, Randrianarivejosia M, Vigan-Womas I. Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously *Plasmodium* and *Anopheles* biomarkers. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre- 2 December 2016. Institut Pasteur, Paris.
- Vigan-Womas I, Wiegand R, Ravaoarisoa E, Harimanana H, Rakotondramanga JM, Hedje J, Cotte A, Zigirumugabe S, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, Butts J, Rogier C, Piola P, Randrianarivejosia M, Steinhardt LC. Target malaria transmission foci: a sero-epidemiological school-based malaria survey using *Plasmodium* biomarkers to validate use of Health Facility data to guide malaria control strategies in the Central Highlands of Madagascar. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris, France.

IMI-PaluVivax		Le Paludisme à <i>Plasmodium vivax</i> à Madagascar : caractérisation des nouvelles voies d'invasion de globules rouges/réticulocytes Duffy-négatif	
Correspondant : Inès VIGAN-WOMAS		Email : <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> - <b>Elisabeth RAVAOARISOA</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a> - <b>Emma RAKOTOMALALA</b> , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:emma@pasteur.mg">emma@pasteur.mg</a> - <b>Tsikiniana RASOLOHARIMANANA</b> , IMI, <a href="mailto:tsiky@pasteur.mg">tsiky@pasteur.mg</a> - <b>Zo Tsiferana Juliana ANDRIAMANANTENA</b> , IMI, <a href="mailto:atsiferana@pasteur.mg">atsiferana@pasteur.mg</a> - <b>Rado Lalaina RAKOTOARISON</b> , IMI, <a href="mailto:radolal@pasteur.mg">radolal@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Maevatanana, Madagascar Antananarivo, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur du Cambodge Institut Pasteur, Paris, France	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Chetan CHITNIS</b> , Unité de Biologie de <i>Plasmodium</i> et Vaccins, Institut Pasteur à Paris (IPP) - <b>Didier MENARD</b> , Unité d'épidémiologie moléculaire du paludisme, Institut Pasteur du Cambodge (IPC) - <b>Jean POPOVICI</b> , Unité d'épidémiologie moléculaire du paludisme, Institut Pasteur du Cambodge (IPC) - <b>Odile PUIJALON</b> , unité immunologie moléculaire des parasites, Institut Pasteur à Paris (IPP) - <b>Christophe ROGIER</b> , Autorité de coordination Sciences et techniques de la santé, Paris, France - <b>Romuald RANDRIAMAHAVONJY</b> , Maternité de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo (HOMI), Madagascar - <b>Hery RAKOTOVAO ANDRIAMPANALINARIVO</b> , Maternité de l'Hôpital Général de BEFELATANANA, Madagascar - <b>Les Equipes des Centres de Santé de Base (CSB) du district de Maevatanana</b> , Maevatanana, Madagascar			
Date début : <b>01/10/2014</b>	Date fin : <b>31/12/2017</b>	Durée (mois) : <b>5 ans</b>	
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b> , Projet Interne "IPalvivaxDuffy" - Programme Transversal de Recherche Pasteurien (PTR 490), Institut Pasteur, Paris		Budget total IPM : 7 500 € PTR : 32 460 €	
Mots-clés : <b>Paludisme, Plasmodium vivax, adhésines parasitaires, réticulocytes, antigène Duffy, réponse immune</b>			

## I. Contexte et justification

Le paludisme reste l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les régions tropicales et intertropicales du monde. Bien que *Plasmodium falciparum* soit responsable de la grande majorité des cas et des décès dus au paludisme, *P. vivax*, l'espèce la plus répandue géographiquement, est responsable d'un grand nombre de cas et est de plus en plus reconnue comme une cause de paludisme grave et de mortalité. L'Organisation mondiale de la santé (OMS), estime que 2,9 milliards de personnes vivent dans des zones à risque pour *P. vivax* (principalement en Asie et en Amérique latine) avec chaque année 130 à 435 millions de cas de paludisme à *P. vivax* (Gething et al., 2012; Rapport OMS 2013). *P. vivax* est la seconde cause de paludisme à Madagascar (Rapport MIS 2013). Cependant, la prévalence actuelle de cette infection dans l'île reste encore mal connue, avec peu ou pas de données sur la morbidité et la mortalité palustre attribuable à *P. vivax*.



Contrairement à *P. falciparum* qui infecte les globules rouges durant son cycle érythrocytaire, *P. vivax* parasite préférentiellement les réticulocytes. Les premières études sur l'invasion de *P. vivax* suggéraient que l'étape clé de l'invasion de *P. vivax* est médiée par l'interaction spécifique de la **Duffy Binding Protein** (PvDBP), une adhésine de surface du mérozoïte, avec la glycoprotéine du groupe sanguin Duffy-DARC. De ce fait, les individus n'exprimant pas l'antigène Duffy étaient supposés naturellement résistants à l'infection à *P. vivax*. Ces observations expliquaient l'apparente absence de *P. vivax* dans la région sub-saharienne de l'Afrique où 90% des individus sont Duffy négatifs. Toutefois, les données récentes de la littérature acquises au Kenya, au Brésil, à Madagascar, en Mauritanie et au Cameroun montrent que *P. vivax* est capable de s'affranchir des barrières génétiques de l'hôte et d'infecter des globules rouges/réticulocytes n'exprimant pas l'antigène Duffy. Cette capacité d'adaptation insoupçonnée de *P. vivax* permettrait à ce parasite de coloniser de nouvelles niches érythrocytaires, d'avoir accès à un réservoir parasitaire plus important que celui qui était anticipé et par conséquent fait peser le risque d'une transmission de *P. vivax* dans les populations Africaines et Malagasy jusque-là supposées être naturellement protégées car Duffy-négatives.

## II. Objectifs

A Madagascar, les équipes de l'IPM ont démontré la présence d'infections à *P. vivax* chez les individus Duffy-négatif suggérant la possibilité d'un autre mécanisme alternatif d'invasion des réticulocytes. Cependant, le mécanisme utilisé par *P. vivax*, indépendamment de la protéine Duffy/DARC, n'est pas encore élucidé.

Dans ce contexte du paludisme à *P. vivax* dans le monde et plus particulièrement à Madagascar, l'objectif principal de ce projet est de décrypter les bases moléculaires, immunologiques et fonctionnelles des interactions adhésines parasitaires–récepteurs globulaires mis en jeu au cours des infections à *P. vivax* chez des individus n'exprimant pas son récepteur traditionnel, l'antigène Duffy.

## III. Méthodes

Des études transversales ont été réalisées dans différentes zones endémiques à *P. vivax* à Madagascar afin :

- d'évaluer la prévalence actuelle des infections à *P. vivax* (TDR, PCR, sérologie-multiplex), de déterminer les foyers de transmission de *P. vivax* et de détecter les infections à *P. vivax* chez des individus n'exprimant pas l'antigène Duffy,
- de déterminer les couples adhésines parasitaires–récepteurs globulaires mis en jeu au cours des infections à *P. vivax* chez des individus Duffy-négatif.

## IV. Résultats et discussion

Des études transversales en population et des enquêtes dans les écoles (« School-based Malaria Surveys ») ont été réalisées dans trois communes (Andriba, Antanimbary et Maevatana) du District de Maevatanana, Madagascar. Au cours de ces études, après obtention d'un consentement éclairé, un test de diagnostic rapide (TDR) pour le paludisme a été réalisé et des prélèvements sanguins (frottis, papier buvard, microvettes) ont été obtenus afin d'évaluer la prévalence des infections à *P. vivax* et analyser les caractéristiques des populations parasitaires. Des prélèvements veineux ont aussi été réalisés chez les sujets souffrant d'un paludisme à *P. vivax* afin de mieux analyser les interactions hôtes-parasites et l'expression des récepteurs de surface. Entre Janvier 2015 et Mai 2016, 700 échantillons ont été prélevés. Les résultats des TDR ont montré une prévalence du paludisme de 21% dont 5% de paludisme à *P. vivax*. Un génotypage du gène codant pour l'antigène Duffy et des adhésines parasitaires PvDBP et PvEBP a été réalisé. Le nombre de copies des gènes PvDBP et PvEBP dans chaque isolat clinique de *P. vivax* a aussi été étudié. Les données obtenues sont en cours d'analyse.

Des prélèvements de sang de cordon ont aussi été réalisés au niveau des maternités des centres hospitaliers (Befelatanana et HOMI) et des centres de santé de base de Maevatanana. Les réticulocytes enrichis à partir de ces prélèvements permettront de réaliser des tests d'invasion dans des réticulocytes exprimant ou pas l'antigène Duffy.

## V. Impact

A terme, ce programme de recherche permettra :

- de mieux connaître la prévalence des infections à *P. vivax* dans les zones d'étude et le rôle du groupe sanguin Duffy dans cette infection hôte-parasite,
- de déchiffrer les bases moléculaires, immunologiques et fonctionnelles de cette adaptation de *P. vivax* à une invasion de globules rouges/réticulocytes n'exprimant pas l'antigène Duffy afin de cibler les nouveaux couples adhésines/récepteurs identifiés dans de nouvelles stratégies thérapeutiques et/ou vaccinales,
- De guider les stratégies de lutte contre le paludisme à *P. vivax*.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications affichées

- Popovici J, Roesch C, Chitnis C, Vigan-Womas I, Menard D. Amplification of *Plasmodium vivax* Duffy Binding Protein gene is commonly observed in Cambodia and Madagascar. J Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network, 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris.

Palu- Gametocyte		Mise en place de la production de gamétocytes de <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7 et la souche malagasy 2012-532	
Correspondant : <b>RAVAOARISOA Elisabeth</b>		Email : <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a> Tél : 020 22 412 72	Date de rédaction 16/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> , Chef d'Unité, URP - <b>Elie Noro RAHOLIMALALA</b> , URP/Technicienne, <a href="mailto:elienoro@pasteur.mg">elienoro@pasteur.mg</a> - <b>Fara Nantenaina RAHARIMALALA</b> , UEM/Assistant de Recherche, <a href="mailto:rfaranantenaina@pasteur.mg">rfaranantenaina@pasteur.mg</a> - <b>Sébastien BOYER</b> , UEM/Chef d'unité, <a href="mailto:sboyer@pasteur.mg">sboyer@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux IPM, Madagascar	
Date début : <b>01/07/2016</b>	Date fin : <b>30/09/2016</b>	Durée (mois) : <b>2 mois</b>	
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b>		Budget total 3 809,23 €	
Mots-clés : <i>Plasmodium falciparum</i> 3D7, <i>Plasmodium falciparum</i> 2012-532, gamétocytes			

## I. Contexte et justification

Bloquer la transmission des parasites constitue unedes nouvelles stratégies de lutte contre le paludisme.. Afin de mettre en évidence l'effet d'un produit ou d'un traitement sur la transmission des plasmodies vers l'anophèle ou étudier la compétence vectorielle de certaines espèces d'anophèles, l'Institut Pasteur de Madagascar a entrepris de développer ses compétences dans le domaine de l'infection expérimentale. La production de gamétocytes en laboratoire est une étape cruciale.

## II. Objectifs

Mettre en place la production de gamétocytes de *P. falciparum* nécessaires à la réalisation de l'infection expérimentale des anophèles

## III. Méthodes

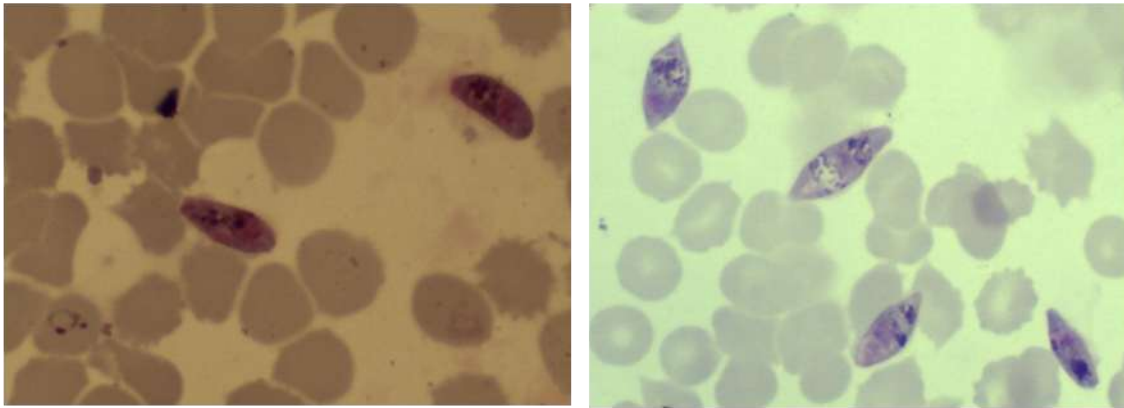
La souche *P. falciparum* 3D7 communément utilisée dans différents centres de recherche et l'isolat malgache *P. falciparum* 2012-532 adapté en culture sont utilisés pour la mise en place de la production de gamétocytes. Ils sont maintenus en culture dans le milieu de culture RPMI 1640 + albumax jusqu'à ce que la parasitémie dépasse les 5%. Après synchronisation au sorbitol 5%, les parasites sont remis en culture en utilisant le milieu de culture RPMI 1640 + sérum humain avec un hématoците à 2%. La gamétocytogénèse est induite par le faible apport d'hématies, l'utilisation de sérum humain et l'apport d'hypoxanthine. Pendant 3 jours, un tiers du milieu de culture est renouvelé. Dès l'apparition de gamétocytes de stade II et III, le milieu de culture est supplémenté de pyriméthamine à 60 nM (PYR) et de N-Acétyleglucosamine à 50 mM (NAG) pour éliminer les formes asexuées des parasites. A partir de J4, on utilise pour l'entretien quotidien des cultures le milieu RPMI 1640 + sérum humain + albumax. L'examen microscopique est fait tous les jours pour détecter et dénombrer les gamétocytes matures de stade V.

## IV. Résultats et discussion

Après l'induction, les gamétocytes de stade I apparaissent à J2, se transforment en stade II à partir de J4 et en stade III en J6. La transformation de stade IV en stade V se fait à partir de J7 avec un pic à J9 (Figure 1). A J10, le nombre de gamétocytes stade V de *P. falciparum* 3D7 est 5 fois plus élevé après induction par NAG + PYR avec une nette prédominance de gamétocytes femelles par rapport à l'induction par NAG seulement. Pour l'isolat *P. falciparum* 2012-532, la production spontanée de gamétocytes est conservée. A J9, le

nombre de gamétocytes stade V est 1,3 fois plus élevé après induction par NAG + PYR avec des quantités comparables de gamétocytes mâles et femelles par rapport à l'induction par NAG seulement.

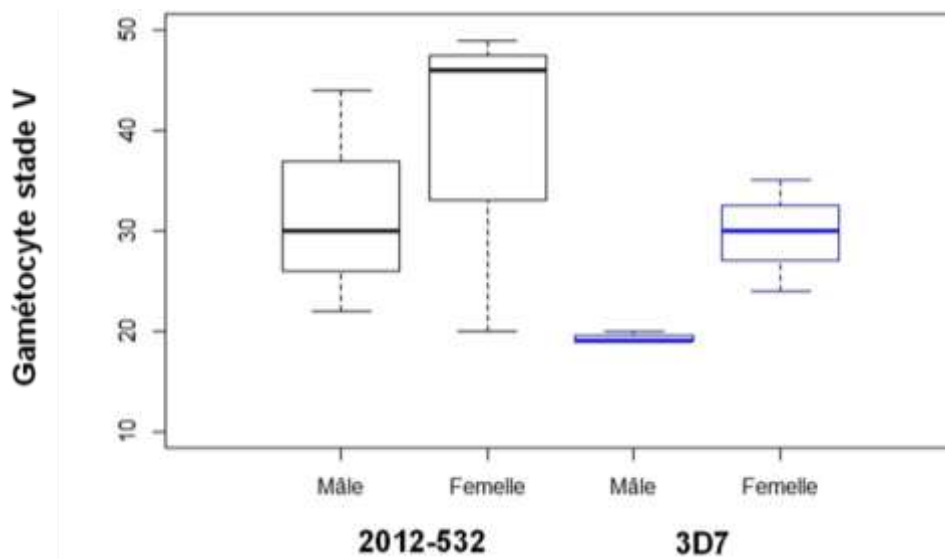
Figure 1 : Gamétocytes de *P. falciparum* 3D7



Compte tenu de ces résultats, nous utilisons l'induction de la gamétocytogenèse par NAG + PYR.

Quatre séries de production de gamétocytes sont effectuées après la mise au point de la méthode. Après les examens microscopiques des frottis minces sur 50 champs, la quantité de gamétocytes produits suffit pour réaliser l'infection expérimentale des anophèles (Figure 2).

Figure 2 : Gamétocytes stade V de *P. falciparum* 3D7 et *P. falciparum* 2012-532 à J10



## V. Impact

La mise en place de la production de gamétocytes de *P. falciparum* étant réalisée, il est dorénavant possible d'effectuer l'infection expérimentale pour évaluer entre autres l'impact des antipaludiques sur la transmission de *Plasmodium* en utilisant des anophèles élevés à l'IPM.

<b>Palu-HTC</b>		<b>Comparaison entre la recherche active des cas de paludisme et l'administration de masse de médicaments autour d'un cas index de paludisme pour informer le programme national de lutte contre le paludisme sur la meilleure stratégie d'élimination du paludisme</b>	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : + 261 20 22 142 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Aina HARIMANANA</b> , Unité de Réalisation d'Etudes Clinique, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a> - <b>Gwenaëlle CARN</b> , Unité de Réalisation d'Etudes Clinique, <a href="mailto:Gwenaëlle@pasteur.mg">Gwenaëlle@pasteur.mg</a> - <b>Judickaëlle IRINANTENAINA</b> , Unité de Réalisation d'Etudes Clinique, <a href="mailto:judi@pasteur.mg">judi@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> 39 communes dans 14 districts des Hautes Terres centrales de Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Laura Steinhardt</b> , Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA - <b>Annett H Cotte</b> , President's Malaria Initiative, USA - <b>Catherine Dentinger</b> , Centers for Disease Control and Prevention, USAID, Madagascar - <b>Laurent Kapesa</b> , President's Malaria Initiative, USAID, Madagascar - <b>Anna Minta</b> , Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA - <b>Jocelyn Razafindrakoto</b> , President's Malaria Initiative, USAID, Madagascar - <b>Arsène Ratsimbasoa</b> , Direction de Lutte contre le Paludisme, Ministère de la santé publique, Madagascar - <b>Andriamananjara Nambinisoa Mauricette</b> , Direction de Lutte contre le Paludisme, Ministère de la santé publique, Madagascar			
Date début : <b>01/02/2016</b>	Date fin : <b>31/12/2019</b>		
Financements : - <b>Président's Malaria Initiative</b> , Madagascar		<b>Budget total</b> 918 233 €	
Mots-clés : <b>Paludisme, Hautes Terres centrales, Madagascar, Pré élimination, Incidence</b>			

## I. Contexte et justification

La région des hautes terres centrales de Madagascar (HTC), située à plus de 1000 m d'altitude, a connu dans les années 1980 une épidémie meurtrière de paludisme. La prévalence de l'infection plasmodiale chez les enfants de 6 à 59 mois des HTC étant de 0,9% en 2016 indique que cette région est de faible transmission du paludisme. Elle demeure pourtant une zone à risque épidémique sachant que les anophèles et les gîtes larvaires sont présents. La recherche active des cas autour d'un cas index de paludisme (RAC), recommandée par l'OMS, permet de dépister et traiter plus précocement les personnes infectées. Le seuil de détection de la méthode de diagnostic utilisée sera un facteur limitant pour cette stratégie notamment dans les zones hypoendémiques comme les HTC. Le programme national de lutte contre le paludisme préconise le diagnostic du paludisme par le test de diagnostic rapide (TDR) à Madagascar. Cependant, le TDR ne permet pas de détecter les faibles charges parasitaires (à moins de 100 parasites par microlitre de sang globalement) qui pourtant entretiennent la transmission du parasite. Ainsi, dans cette étude, nous proposons notamment l'administration de masse de médicaments autour d'un cas index (AMMi) afin de traiter tous les porteurs de parasites (réservoirs) incluant ceux avec des faibles parasitemies.

## II. Objectifs

Comparer sur les HTC l'efficacité de trois stratégies de prise en charge des cas de paludisme dont la stratégie nationale (traiter les cas avec TDR+), la recherche active de cas autour des cas index, et le traitement de masse focalisée autour des cas index.

## III. Méthodes

Il s'agit d'une étude évaluative de 24 mois, à réaliser chez des villageois des deux sexes et tout âge confondu dans 39 clusters répartis dans 14 districts au niveau des hautes terres centrales de Madagascar. Chaque cluster comprend environ 5000 habitants, et est rattaché à un centre de santé de base. Après un tirage au sort, les clusters sont répartis en bras contrôle, bras RAC et bras AMMi à raison de 13 clusters par bras. Dans les 3 bras, les cas index de paludisme sont dépistés avec un TDR soit au niveau des agents communautaires soit au niveau des formations sanitaires. Les interventions dans chaque bras sont décrites comme suit :

- Bras RAC : dépister tous les membres consentants du ménage du cas index et ceux des 10 à 15 ménages voisins et traiter par la combinaison artésunate + amodiaquine associée à la primaquine tous les villageois avec un TDR positif (sauf contre-indication) ;
- Bras AMMi : administrer la combinaison artésunate + amodiaquine associée à la primaquine à tous les membres consentant du ménage du cas index et ceux des 10 à 15 ménages voisins ;
- Bras contrôle : traiter uniquement les cas index

L'efficacité de chaque intervention est estimée par la comparaison des taux d'incidence annuelle du paludisme diagnostiqué par TDR après deux ans dans les différents bras d'étude. Aussi, seront étudiée (i) la prévalence de l'infection plasmodiale détectée par PCR (avant intervention, à mi-parcours et à la fin du projet) chez une sous population tirée au sort; (ii) la performance d'un TDR hautement sensible, la PCR et la LAMP dans la détection des infections plasmodiales; (iii) la faisabilité et acceptabilité de l'intervention RAC et AMMi; (iv) les événements indésirables liés aux prises de médicaments; et (v) le rapport Coût/efficacité de mise en œuvre de l'intervention RAC et AMMi.

L'enquête pour le recensement a eu lieu en juillet et août 2016. La première enquête transversale est en cours (mars à mai 2017). Les interventions proprement dites débiteront en mai 2017.

## IV. Résultats et discussion

Le recensement nous a permis d'identifier 39.699 ménages avec 206.669 villageois, avec une moyenne de 1018 ménages et 5299 individus par cluster. Parmi les individus recensés, 7% ont déclaré avoir eu de la fièvre au cours du mois précédent l'enquête et 1 % ont eu le paludisme. Les principaux recours aux soins de la population d'enquête étaient les Centres de Santé de Base (92 %).

## V. Impact

Les résultats de cette étude permettront au Ministère de la Santé Publique d'asseoir sur l'évidence un choix stratégique pour éliminer le paludisme dans les hautes terres centrales de Madagascar. Aussi, nous pourrions renseigner des responsables au sein du Ministère de la Santé Publique et au sein des structures partenaires sur les facteurs limitants pouvant freiner la lutte contre le paludisme en fonction des réalités de terrain.

Palu-Plante-VITRO		Amélioration des tests <i>in vitro</i> pour évaluer l'activité antiplasmodiale des remèdes antipaludiques	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : 020 22 412 72	Date de rédaction 16/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>RAVAOARISOA Elisabeth</b> , URP/Ingénieur de Recherche, <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a> - <b>RAHOLIMALALA Elie Noro</b> , URP/Technicienne, <a href="mailto:elienoro@pasteur.mg">elienoro@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>RAKOTOMAMONJY Mamy Arilandy</b> , Université de Mahajanga/Etudiante <a href="mailto:mamyarilandy@gmail.com">mamyarilandy@gmail.com</a> - <b>INDRIAMBELO Arsène</b> , Université de Toliara/ Enseignant <a href="mailto:indriambelo@yahoo.fr">indriambelo@yahoo.fr</a>			
Date début : <b>01/03/2016</b>	Date fin : <b>31/10/2016</b>	Durée (mois) : <b>8 mois</b>	
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b>		Budget total 7 616,5 €	
Mots-clés : <b><i>Plasmodium falciparum</i> 3D7, activité antipaludique <i>in vitro</i>, remèdes traditionnelles</b>			

## I. Contexte et justification

Le paludisme est endémique à Madagascar et masqué sous l'appellation générique « tazo » (fièvre, fatigue, douleur musculaire et articulaire). Dans la pratique traditionnelle, le paludisme (et/ou des symptômes de paludisme) est couramment traité par décoctions ou infusions de plantes. Pour mettre en place des tests *in vitro* permettant d'évaluer l'activité des tisanes, nous avons amélioré les tests Mark III de l'OMS/2001 et « Ring Stage Survival Assay » ou RSSA après plusieurs essais.

## II. Objectifs

Mettre en place le protocole d'évaluation des activités antipaludiques des extraits de plantes *in vitro* vis à vis de *P. falciparum* FCM 29.

## III. Méthodes

Le clone *P. falciparum* FCM29 - maintenu en culture continue selon la méthode de Trager et Jensen (1976) pendant au moins 10 jours, est utilisé. On maintient la culture à une parasitémie inférieure 5%. La modification que nous apportons réside dans la synchronisation des parasites afin d'avoir des « ring » de moins de 3h au moment de lancer le test. A J-96h, on synchronise la culture pour sélectionner des « ring ». On recommence la synchronisation à J-48h. A partir de J-3h, on surveille sur frottis toutes les heures le début de ré-invasion des mérozoïtes, et on effectue la dernière synchronisation deux heures après la détection des premiers « ring ». Pour rester proche de l'utilisation empirique, on teste une série de six dilutions de tisane. La préparation de tisane est standardisée (6 g de matière végétale dans 40 ml d'eau distillée).

Pour le test MarkIII, on utilise une parasitémie initiale de 0,5%. La durée de l'incubation à 37°C dans une atmosphère humide avec 5% d'O<sub>2</sub>, 5% de CO<sub>2</sub> et 90% de N<sub>2</sub> est réduite à 20h (et non pas 24h). L'évaluation consiste à comparer l'inhibition de la croissance des schizontes par les différentes concentrations d'extraits de plantes par rapport au témoin (puits contrôles sans extraits de plantes). 50 champs microscopiques sont examinés. La Concentration Inhibitrice à 50% (CI50) est calculée pour évaluer l'activité antiplasmodiale des produits testés en prenant comme référence (100% de maturation de schizonte) les puits contrôles. Pour le test RSSA, on part de la même suspension parasitaire triplement synchronisée décrite in supra. On teste les mêmes dilutions de tisanes. On incube les plaques de cultures à 37°C dans une atmosphère humide avec

5% d'O<sub>2</sub>, 5% de CO<sub>2</sub> et 90% de N<sub>2</sub>. Après 6h d'incubation, le contenu de chaque puits de culture est récupéré dans un tube stérile, centrifugé à 800 g pendant 2 minutes puis lavé avec 9 ml de milieu RPMI deux fois. Le culot de globules rouges est suspendu dans 1 ml de milieu de culture RPSH-10% préchauffé à 37°C, et remis dans un puits d'une nouvelle plaque de culture. On incube les plaques dans les mêmes conditions précédemment décrites pendant 66 heures. Pour déterminer le pourcentage de parasites viables à 72h (survie à 72h), sont examinés le frottis INI pour définir la parasitémie initiale au début du test et les frottis TEST pour définir la parasitémie des puits contrôles (sans produits) et celle des puits contenant les extraits testés. 50 champs microscopiques sont examinés. La CI50 est calculée pour évaluer l'activité antiplasmodiale des produits testés en prenant comme référence (100% de viabilité) les puits contrôles *Cinchona ledgeriana* - l'arbre qui donne la quinine et planté à Madagascar, est utilisé comme comparateur. Pour les deux méthodes, la CI50 pour chaque produit testé est calculée avec une méthode établie au sein de l'unité depuis plusieurs années. Le niveau d'activité relative des extraits est calculé par rapport à la CI50 de *C. ledgeriana*. Les tisanes de *G. malagasy* (utilisée dans le sud de Madagascar pour traiter le tazo); de *Cedrelopsis grevei* (utilisée dans différentes régions de Madagascar pour traiter le tazo); d'un mélange de plantes que nous codons H22 (vendu en supermarché et clairement indiqué pour traiter le paludisme) ont été testées.

#### IV. Résultats et discussion

Les premiers résultats sont résumés dans le tableau 1. Le niveau d'activité relative de *C. ledgeriana* par rapport aux extraits est le rapport CI50 Extrait/ CI50 *C. ledgeriana*.

Tableau 1 : Activités anti-plasmodiales des tisanes contre *P. falciparum* FCM29

Tisanes testées	CI50 (µg/ml)	Activité relative de <i>C. ledgeriana</i>
<i>Cinchona ledgeriana</i>	0,13 ± 0,06	1
<i>Gonioma malagasy</i>	1,14 ± 0,27	9
<i>Cedrelopsis grevei</i>	4,83 ± 2,64	38
H22	105,3 ± 29,3	830
<i>Cinchona ledgeriana</i>	1,04 ± 0,22	1
<i>Gonioma malagasy</i>	2,32 ± 0,20	2
<i>Cedrelopsis grevei</i>	2,73 ± 0,20	3
H22	17,24 ± 1,74	17

2a : Résultats du test Mark III (n = 3)

2b : Résultats du test RSSA (n = 3)

H22 est 830 fois moins actif que *C. ledgeriana*. On en déduit que les CI50 relativement faibles en RSSA seraient illusoire. Le Mark III amélioré suffit largement pour un premier criblage des tisanes, d'autant plus que la réalisation RSSA est exigeante.

#### V. Impact

Mark III est un test "transférable" dans des universités dans sa version microscopique. Mais nous allons utiliser Mark III avec une détermination de parasitémie par la cytométrie.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Communications affichées

- Indriambelo A, [Raholimalala EN](#), René de Roland L, Fatiany R, Rasoavolonjanahary M, [Ravaoarisoa E](#), [Randrianarivelosia M](#). Activité de l'extrait aqueux de *Gonioma malagasy* (Apocynaceae) contre *Plasmodium falciparum*. Symposium International de Chimie Verte, 10-11 Novembre 2016, Antananarivo, Madagascar.



Palu-Plante-VIVO		Mise en place du modèle murin pour l'étude de l'activité antipaludiques des remèdes traditionnels	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>	Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : 020 22 412 72	Date de rédaction 16/03/2017	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>RAVAOARISOA Elisabeth</b> , URP/Ingénieur de Recherche, <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a> - <b>RAHOLIMALALA Elie Noro</b> , URP/Technicienne, <a href="mailto:elienoro@pasteur.mg">elienoro@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>RAKOTOMAMONJY Mamy Arilandy</b> , Université de Mahajanga/Etudiante, <a href="mailto:mamyarilandy@gmail.com">mamyarilandy@gmail.com</a> - <b>INDRIAMBELO Arsène</b> , Université de Toliara/ Enseignant, <a href="mailto:indriambelo@yahoo.fr">indriambelo@yahoo.fr</a> - <b>RAZAFIMAHEFA Andriantiaray Solofoniaina</b> , IMRA/Chercheur, <a href="mailto:solofoniain@moov.mg">solofoniain@moov.mg</a>			
Date début : <b>01/12/2016</b>	Date fin : <b>01/03/2017</b>		
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b>		Budget total 5 071,5 €	
Mots-clés : <b><i>Plasmodium yoelii</i>, activité antipaludique in vivo, remèdes traditionnelles</b>			

## I. Contexte et justification

Pour obtenir les premières preuves de concept sur la propriété antipaludique des remèdes traditionnels et extraits de plantes, il est préférable de les tester *in vivo* chez la souris que l'on infecte de façon expérimentale par *Plasmodium*.

## II. Objectifs

Etablir un modèle murin pour l'étude de l'activité antipaludique des remèdes traditionnels et extraits de plantes contre *Plasmodium yoelii*.

## III. Méthodes

*Plasmodium yoelii* est utilisé pour infecter les souris suisses élevées en conditions contrôlées au sein de l'Institut Pasteur de Madagascar en respectant les règles de l'éthique animale. Le test de suppression de quatre jours de Peters (1975) est utilisé avec l'infection à J0, le traitement des animaux infectés de J0 à J2 et l'évaluation de l'activité antipaludique à J3. La charge parasitaire est évaluée en microscopie, et la parasitémie du lot non traité est considérée comme 100% de croissance parasitaire. Après plusieurs essais, nous optons pour l'infection par voie intra-péritonéale en injectant  $2.10^6$  de globules rouges parasités infectés par souris. Le test est réalisé en utilisant le sang de souris donneuse ayant une parasitémie entre 20 et 30%. Pour chaque test, des souris mâles de 6 semaines pesant 21 à 22 g sont utilisées. A raison de 5 individus par lot, les souris sont maintenues dans une armoire conditionnée et nourries *ad libitum* pendant toute la durée de l'étude. Le suivi journalier est effectué tant qu'il reste des animaux vivants pour les différents lots de l'étude.

Le premier essai effectué consistait à évaluer l'activité de l'extrait lyophilisé d'un remède, vendu en supermarché à Madagascar pour traiter le paludisme, contre *P. yoelii* chez la souris. Ce remède est un mélange de 22 plantes non indiquées sur l'emballage ni sur la notice, et nous l'avons codé H22. Le lyophilisat dissous dans du DMSO a été administré chez la souris par voie orale une fois par jour pendant 3

jours. L'amodiaquine à 1 mg/kg a été utilisée comme contrôle. L'activité de suppression de l'extrait a été calculée en fonction des valeurs de la parasitémie des souris des lots traités et celle du lot non traité.

#### IV. Résultats et discussion

La moyenne des parasitémies du lot contrôle (non traité) à J3 était de 13%. La parasitémie était nettement plus importante chez les souris traitées par (23% chez les souris traitées par H22 à 125mg/kg et 56% chez celles traitées par H22 à 250 mg/kg). L'amodiaquine à 1mg/kg a donné une suppression de 67% de la parasitémie. Ces résultats remettent en cause l'utilisation de H22 commercialisé à Madagascar pour sa "propriété antipaludique". Non seulement H22 est inactif contre *P. yoelii*, mais elle exacerbe l'infection.

#### V. Impact

Le modèle murin pour l'étude de l'activité antipaludique des remèdes traditionnels et extraits de plantes contre *Plasmodium yoelii* est établi. Dans un premier temps, nous allons compléter les données pour H22. Dorénavant, nous pouvons tester les activités des plantes médicinales dites antipaludiques. Au lieu d'utiliser la microscopie pour déterminer la parasitémie, nous envisageons de recourir à la cytométrie.

Peste-ASM-MJG		Suivi épidémiologique de la population du Vallon Metzinger et ses abords à Mahajanga	
Correspondant : <b>Minoarisoa Rajerison</b>		Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 202241272	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , unité peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a> - <b>Inès VIGAN-WOMAS</b> , Unité Immunologie des maladies infectieuses, <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a> - <b>Christophe ROGIER</b> , Direction (jusqu'au 31 août 2015)		<b>Date de rédaction</b> 01/03/2017  <b>Lieux des travaux</b> Mahajanga, Madagascar  <b>Budget total :</b> 58 980 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Zara Nomentsoa Razafiarimanga</b> , Faculté des Sciences (Immunologie et Biochimie), Université d'Antananarivo, Madagascar - <b>Pascal Handschumacher</b> , IRD UMR912, SESSTIM, Strasbourg, France - <b>Jean-Marc Duplantier</b> , IRD UMR22, Montpellier, France - <b>Michael Rakotondrasolo</b> , Institut Régional de la Coopération et de Développement (IRCOD), Mahajanga, Madagascar			
Date début : <b>01/01/2013</b>	Date fin : <b>31/04/2017</b>		
Financements : - <b>IRCOD</b> , Strasbourg, 2012/300-843			
Mots-clés : <b>Peste, leptospirose, parasitoses intestinales, cysticerose, assainissement, Mahajanga, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La mise en place d'infrastructures d'assainissement dans les quartiers défavorisés de Mahajanga répond à des enjeux forts dans une ville caractérisée à la fois par une fréquence élevée de maladies liées à l'eau- et par la circulation de maladies épidémiques liées à l'hygiène comme la peste et le choléra. Une étude sur les parasitoses digestives réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Mahajanga par P. Buchy en 1996-1997 (étude dépassant donc le seul cadre de la ville) a montré que sur 401 échantillons de selles provenant de patients atteints de pathologie digestive, les protozoaires (47,7 %) et nématodes (23,4 %) étaient particulièrement fréquents (Buchy P., 2003). La sérologie ambiante était positive chez 31,2 % des patients et les examens microscopiques étaient positifs dans 12,5 % des cas. La paralysie du service de ramassage des ordures à Mahajanga en 1990 a été à l'origine de la prolifération de rongeurs qui a fait le lit de la peste un an après. Actuellement, des épidémies de diarrhées et de zoonoses liées à la pullulation des rats, en raison d'importantes lacunes et lenteurs dans le ramassage des ordures, sont à craindre.

La question de l'assainissement tant du point de vue de l'accès à l'eau potable, que de l'évacuation des eaux usées et plus généralement de l'évacuation des déchets constitue un enjeu fort de santé publique. Par sa dimension multiforme, la mise en place d'infrastructures d'assainissement peut alors générer un bénéfice en termes de santé publique : modification de la fréquence et de la distribution des affections digestives bactériennes et parasitaires, des diarrhées et de la malnutrition infantiles, modification des dynamiques de populations de rongeurs.

## II. Objectifs

Depuis 2013, l'IRCOD à travers le projet ASSMA (Assainissement à Mahajanga) a mis en place à Mahajanga un vaste programme d'assainissement visant à améliorer l'accès de la population aux équipements sanitaires de base et le ramassage des ordures. L'objectif de ce projet est d'évaluer l'impact sanitaire de l'amélioration de l'accès durable à l'assainissement de base (latrines, collecte d'ordures, information-éducation-communication dans le domaine de l'hygiène et de la santé), en particulier sur (i) l'incidence des

diarrhées, (ii) la prévalence des infections parasitaires intestinales opportunistes, (iii) la séroprévalence de la leptospirose et de la cysticerose (iv) les densités de rats et de puces et autres indicateurs de risque d'apparition de la peste, ainsi que (v) la qualité de l'eau.

### III. Méthodes

Une enquête AVANT/APRES l'installation des infrastructures d'assainissement a été réalisée sur les personnes et les ménages habitants le Vallon Metzinger et ses abords, bénéficiaires ou non d'assainissement durable ainsi que des zones voisines ne bénéficiant pas d'interventions. L'évaluation après installation a été effectuée en août 2016 pour le volet rongeur et en décembre 2016 pour le volet parasitoses intestinales (tableau ci-dessous).

### IV. Résultats et discussion

PARASITES	2014 (N=728)	2016 (N=633)
Entamoeba coli	120	134
Giardia	72	116
Trichocéphale	40	32
Levures	40	42
E. hartmani	15	40
Ascaris	13	11
Hymenolepis nana	3	7
Strongyloides stercoralis	0	2
E. histolytica	0	1
Schistosoma mansoni	1	0

Aucune différence significative n'a été observée entre la prévalence globale des parasitoses avant l'installation des infrastructures sanitaire (2014) et celle après installation (2016). Cependant, une différence significative a été observée sur l'abondance des rats avant et après assainissement (rendement de piégeage RC=17.4%) et après assainissement (RP=6%) ( $p < 2.2 \times 10^{-16}$ ). Ces analyses préliminaires n'ont pas permis d'appréhender l'impact de l'installation des infrastructures sur l'état de santé de la population. Les données sont en cours de traitement.

### V. Impact

Cette étude épidémiologique permettra de cibler l'action d'assainissement menée par l'IRCOD de façon plus efficace et cohérente, de mesurer les incidences sur la santé des populations et de tirer des recommandations pour la lutte contre les maladies liées à l'hygiène et l'assainissement.

<b>Peste-ATB®</b>		<b>Surveillance de la sensibilité de <i>Yersinia pestis</i> aux antibiotiques, caractérisation de la nouvelle souche résistante à la streptomycine et étude de nouvelles molécules antibactériennes</b>	
Correspondant : <b>Minoarisoa RAJERISON</b>		Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 18/01/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Faniry RAKOTOARIMANANA</b> , Unité Peste/ Doctorante, <a href="mailto:rfaniry@pasteur.mg">rfaniry@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Mcar Lille, France	
Co-investigateur hors IPM : - <b>David WAGNER</b> , Northern Arizona University (NAU) - <b>Florent SEBBANE</b> , Institut Pasteur de Lille – INSERM - <b>Nadine LEMAITRE</b> , Institut Pasteur de Lille - <b>Pr Adolphe RANDRIANTSOA</b> (Directeur de thèse), Université d'Antananarivo			
Date début : <b>Novembre 2015</b>	Date fin : <b>Novembre 2018</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Mots-clés : <b>Peste, <i>Yersinia pestis</i>, antibiotiques, résistance, inhibiteur LpxC, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La résistance aux antimicrobiens survient dans toutes les parties du monde et concerne une gamme croissante d'agents pathogènes. Les conséquences sont graves pour la santé humaine, d'autant qu'il y a peu de produits de remplacement en perspective. Une des préoccupations majeures du programme national de lutte contre la peste (PNLP) à Madagascar est la surveillance de la sensibilité des souches de *Yersinia pestis* aux antibiotiques utilisables dans le traitement de cette maladie. Le PNLP recommande le traitement des malades par la streptomycine (SMY) relayée par des sulfamides et la chimioprophylaxie des sujets contacts par des sulfamides. L'émergence d'une souche résistante à la streptomycine et d'une souche multirésistante aux antibiotiques en 1995 et la réémergence d'une autre souche résistante à la streptomycine en 2013 constituent une menace pour la santé publique. Le défi actuel est de comprendre les mécanismes de résistance pour une adaptation des moyens de lutte. Dans la même perspective, une étude *in-vitro et in-vivo* d'une nouvelle molécule antibactérienne avec un nouveau mécanisme d'action (cible le LpxC, enzyme essentiel à la biosynthèse du LPS) et sans effets indésirables majeurs a été proposée pour contourner les résistances déjà observées chez *Y. pestis* et pour viser un spectre large de bactéries pathogènes. Il est également important de comprendre la propagation de la résistance.

## II. Objectifs

- Surveiller la résistance aux antibiotiques des isolats malgaches.
- Etudier le mécanisme de résistance aux antibiotiques des souches résistantes isolées à Madagascar
- Tester *in vitro* et *in vivo* une nouvelle molécule antibactérienne, inhibiteur de LpxC, sur *Y. pestis* résistant ou sensible aux antibiotiques.

## III. Méthodes

La sensibilité aux antibiotiques des souches isolées au Laboratoire Central Peste (LCP) a été faite selon la méthode de Kirby Bauer. Des outils moléculaires ont été utilisés pour déterminer les gènes et les mécanismes de résistance sur la souche de 2013 (gènes cibles *Ant-3*, *Aph-3*, *Aph-6* codant pour la résistance à la SMY). La nature du support génétique de la résistance de cette souche a également été

déterminée. Pour l'étude d'une nouvelle molécule, l'effet antibactérien des inhibiteurs du LpxC, LPC 233 et LPC 69, a été évalué *in vitro* en déterminant la valeur de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), son effet bactéricide et leur interaction avec les autres produits, et *in vivo* sur le modèle murin.

#### IV. Résultats et discussion

Sur les isolats de *Y. pestis* de 2016, aucun phénomène de résistance n'a été détecté vis-à-vis des 6 antibiotiques testés (SMY, Gentamycine (G), Tétracycline (Tet), Sulfaméthoxazole-trimetoprim (SXT), Chloramphénicol (C) et Ciprofloxacine (Cip)). Le gène responsable de la résistance à la SMY est porté par un plasmide transférable pour la souche de 2013 (56/13). Les nouvelles molécules testées LPC 69 et LPC 233 ont présenté un effet bactéricide, éliminant efficacement *Y. pestis* en 24h *in vitro* (CMI de 0,5µg/ml et 0,06 – 0,125µg/ml respectivement). Ces molécules ont eu un effet synergique avec les aminoglycosides et les bêta-lactamines. Les molécules ont efficacement éliminés les bactéries chez les souris infectées (figure 1).

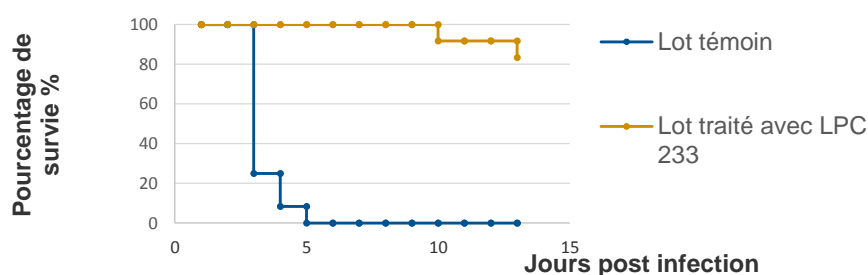


Figure 1 : Courbe de survie des souris après infection avec une dose létale de *Y. pestis* puis traitées ou non avec le LPC 233

#### V. Impact

La surveillance de la sensibilité de *Y. pestis* aux antibiotiques fait partie de la surveillance de la peste humaine à Madagascar. La nouvelle molécule antibactérienne testée pourra être un candidat pour un nouveau schéma thérapeutique pour le traitement de la peste et/ou d'autres maladies bactériennes.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Communications affichées

- RAKOTOARIMANANA F., ANDRIANAIVOARIMANANA V, ANDRIANALIMANANA S.; RAHALISON L, RAJERISON M. *Yersinia pestis* susceptibility to antimicrobials and resistance occurrence in Madagascar. 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, Octobre 2016, Tbilisi, Georgia.

Peste-FAS		Peste asymptomatique et rôle du système immunitaire de l'hôte	
Correspondant : <b>Minoarisoa Rajerison</b>		Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> - <b>Maherisoa RATSITORAHINA</b> , Unité Epidémiologie, <a href="mailto:mahery@pasteur.mg">mahery@pasteur.mg</a> - <b>Lantoniaina IHARISOA ALICE</b> , Unité Peste, <a href="mailto:ilanto@pasteur.mg">ilanto@pasteur.mg</a>		<b>Date de rédaction</b> 28/02/2017  <b>Lieux des travaux :</b> Foyers des Hautes Terres Centrales, Madagascar  <b>Budget total :</b> 32 000 €	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Samuel ANDRIANALIMANANA</b> , LCP/SLMEN, MinSan, Antananarivo, Madagascar - <b>Elisabeth CARNIEL</b> , Unité des Yersinia/ Institut Pasteur, Paris, France - <b>Alzira Maria Paiva de ALMEIDA</b> , SRP FIOCRUZ, Recife, Brésil - <b>Manuel Jesús Céspedes ZAMBRANO</b> , INS, Lima, Pérou			
Date début : <b>Novembre 2012</b>	Date fin : <b>Juin 2016</b>	Durée (mois) : <b>43</b>	
Financements : - <b>Division International, Institut Pasteur</b> , France, ACIP A-21-2012			
Mots-clés : <b>Peste, asymptomatique, réponse, immune, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La peste est une maladie grave avec une létalité élevée chez les humains. Plusieurs arguments passés et récents suggèrent que les formes asymptomatiques de la peste peuvent exister, mais ces formes possibles sont rares, inconnues ou ignorées. Madagascar déclare chaque année des cas de peste humaine grâce à son système de surveillance fonctionnel et efficace. Madagascar est donc probablement le meilleur endroit au monde pour déterminer l'existence et la fréquence des formes sub-cliniques. Par ailleurs, la réponse immunitaire contre *Yersinia pestis* a été jusqu'à présent peu étudiée chez l'homme. Etant donné que les réponses peuvent varier en fonction du contexte épidémiologique, étendre l'étude aux foyers pesteux du Brésil (un foyer de peste qui apparaît actuellement silencieux) et du Pérou (situation intermédiaire entre Madagascar et le Brésil) pourrait accroître l'intérêt des résultats de cette étude.

## II. Objectifs

- Déterminer l'existence de formes asymptomatiques de peste.
- Caractériser la réponse immunitaire humorale et cellulaire contre *Y. pestis* chez les humains asymptomatiques exposés à la peste et la comparer à celle des cas confirmés de peste.
- Confirmer la circulation de *Y. pestis* dans la population murine.

## III. Méthodes

La recherche de la forme asymptomatique de la peste a commencé par l'identification d'individus sans antécédent d'infection pesteuse, mais porteurs d'anticorps contre la peste. Les sites d'études à Madagascar sont les fokontany: Ankazobe I, Amparaky et Miandrarivo.

- Des paires de sérum ont été collectées sur chaque participant tiré au sort: un avant la saison de haute transmission de la peste et un autre après la saison. Une séroconversion (anticorps IgG anti-F1) au cours de cette période, sans signe clinique de peste évoque une infection asymptomatique.
- D'autres techniques de confirmation (ELISA et Western blot) ont été développées pour éliminer les faux positifs en raison des réactions croisées entre l'antigène F1 et les antigènes non-*pestis*, en utilisant d'autres antigènes spécifiques de *Y. pestis* (IP Paris).

- La réactivité du système immunitaire contre *Y. pestis* a été évaluée par l'étude de la réponse cellulaire des personnes qui ont présenté une séroconversion.

Par ailleurs, des captures de rongeurs ont été menées dans chaque site d'étude suivant le protocole de capture standard de l'IPM (avril à mai 2015). Deux types de pièges (BTS et Sherman) ont été déposés à l'intérieur des maisons et dans les champs pendant 3 nuits successives, et les rongeurs capturés ont été identifiés, épucés, disséqués et prélevés..

#### IV. Résultats et discussion

Douze personnes ont été identifiées comme étant des cas asymptomatiques de peste après tests sérologiques (séroconversion négatif- positif) et analyse des facteurs d'exposition à la peste. Si chez les cas pesteux, deux groupes d'individus ont pu être retrouvés selon la valeur de la densité optique(DO) avec le test ELISA de détections des anticorps IgG anti-F1, «fort-répondeurs» (DO>1) et « faible répondeurs » (DO<1) (Rasoamanana et al., 1997), ces cas asymptomatiques faisaient partie des «faible-répondeurs». Le développement d'autres techniques de confirmation par IP Paris n'a pas pu aboutir à des résultats satisfaisants mais le test ELISA par inhibition avec l'antigène a pu confirmer autrement la spécificité de ces anticorps anti-F1..

Les résultats obtenus chez les rongeurs capturés dans chaque site ont montré que la séroprévalence par site était de 5% pour Miandrarivo et Ankazobe, et de 2% pour Amparaky. Ces séroprévalences ainsi que la détection de rares individus positifs au test de diagnostic rapide de l'antigène F1 (TDRA) confirment une circulation à bas bruit de *Y. pestis* chez les rats des sites d'étude du projet.

#### V. Impact

Ce projet a permis d'apporter plus d'informations sur les différentes formes cliniques de la peste dont les cas asymptomatiques de peste ainsi que le type de réponse immunitaire qu'ils peuvent développer. A ce stade de l'étude, on ne peut pas encore conclure si les cas asymptomatiques sont des contacts infectieux qui se transformeraient en maladie ou s'ils présentent juste une immunité silencieuse.



Peste-IPM		Surveillance murine dans l'enceinte de l'IPM et le quartier avoisinant	
Correspondant : <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b>		Email : <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a>	Date de rédaction 02/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>CCHS</b> - Unité d'Entomologie médicale		Lieux des travaux Localités, Pays	
Date début : 01/04/2015	Date fin : Surveillance systématique (mensuelle)	Durée (mois) :	
Financements : <b>Institut Pasteur de Madagascar</b>			
Mots-clés : <b>Surveillance, réservoir, vecteur, peste</b>			

## I. Contexte et justification

A Antananarivo, capitale de Madagascar, une surveillance de la peste murine a été déjà effectuée dans les marchés et quelques Fokontany (Fkt) de bas quartier. Aucune étude sur la dynamique des réservoirs et vecteurs de la peste n'a été effectuée à Antananarivo et dans une enceinte clôturée avec une végétation en permanence. Afin d'améliorer la connaissance du cycle de la peste à Antananarivo, un suivi de l'abondance des rongeurs réservoirs, des puces et de séroprévalence peste a été menée durant une année dans l'enceinte clôturée de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et le Fkt avoisinant afin de mesurer la circulation des rongeurs et comparer les espèces réservoirs.

## II. Objectifs

- Mesurer le cycle d'abondance des rats et de ses puces afin de voir le moment opportun pour la lutte ;
- Comparer les résultats par rapports au Fkt avoisinant ;
- Suivre le mouvement des rats entre les deux sites en utilisant le marqueur Rhodamine.

## III. Méthodes

Une surveillance mensuelle a été effectuée dans l'enceinte de l'IPM par des séries de captures d'avril 2015 à mars 2016. Les rats capturés ont été épusés et testés en sérologie peste (anticorps IgG anti-F1). Ensuite, une lutte combinée raticide et insecticide sur boîte de Kartman a été réalisée en juillet et août 2015 suivi des piégeages en septembre, octobre et novembre 2016. Les rats séronégatifs ont été gardés en élevage pour une étude ultérieure. Les puces ont été identifiées par l'Unité d'Entomologie Médicale.

En janvier 2016, des appâts avec Rhodamine B (RhB) ont été mis aux alentours immédiats de l'IPM afin de suivre le mouvement des rats (détection du marqueur RhB au niveau des vibrisses des rats).

## IV. Résultats et discussion

Durant la période de surveillance, 300 rats ont été capturés dans l'enceinte de l'IPM dont 190 *Rattus rattus*, 60 *Rattus norvegicus*, 43 *Suncus murinus* et 7 *Mus musculus*. L'index pulicidien global a été de 0,8. Deux espèces de puces ont été trouvées : *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla cheopis*. Les puces ont été abondantes à partir d'août 2015 jusqu'en janvier 2016 (Figure1).

La campagne de dératisation et de désinsectisation en juillet/août 2016 a globalement été efficace. L'index pulicidien a diminué de 75% (IP=0,2). Par contre, le nombre de *R. norvegicus* capturés ((25/40 soit 63%) a été supérieur à celui de *R. rattus* (9/40 soit 23%) contrairement à ce qui a été observé lors de la période de surveillance (figure 1). Cette différence semble être due à la méfiance de *R. norvegicus* vis-à-vis des raticides.

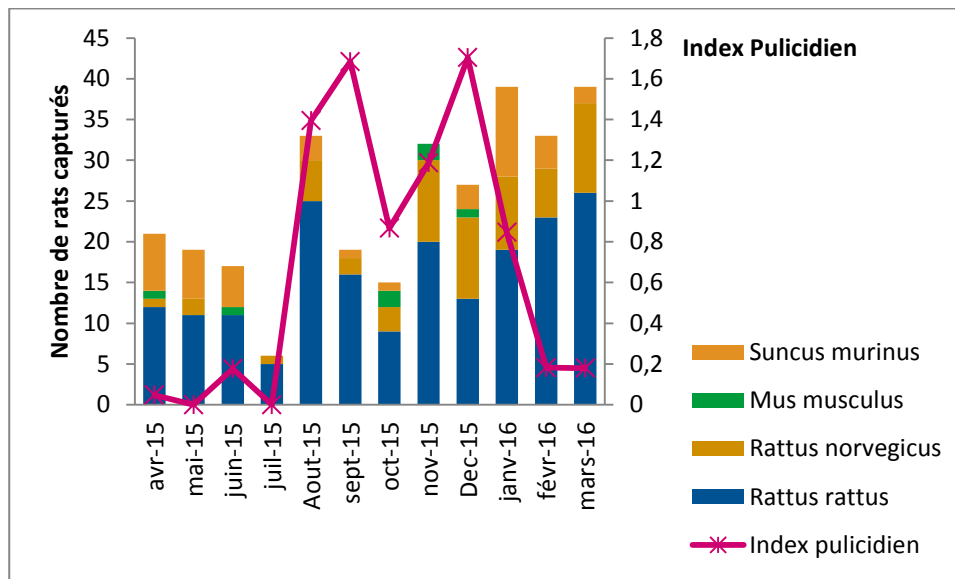


Figure. Surveillance mensuelle des rats et des puces dans l'enceinte IPM.

Les rats capturés sont tous séronégatifs pour la peste.

Trois rats marqués à la Rhodamine B venant de l'extérieur ont été trouvés dans l'enceinte de l'IPM, ce qui montre les mouvements des rats entre le Fokontany avoisinant et l'enceinte de l'IPM.

## V. Impact

Cette étude apportera principalement une meilleure compréhension sur l'écologie des rats et la dynamique de population murine et pulicidienne. Cette activité entre dans le cadre des activités de prévention de l'IPM et Elle a pu nous aider à réduire la densité de la population des rats et des puces dans l'enceinte de l'IPM et le Fokontany d'Ambohitrakely.

Peste- LAMP		Mise au point de la technique LAMP pour la détection de <i>Yersinia pestis</i> dans les prélèvements biologiques	
Correspondant : <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 20/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO</b> , Unité Peste, <a href="mailto:l.randriantseho@pasteur.mg">l.randriantseho@pasteur.mg</a> - <b>Anjanirina RAHANTAMALALA</b> , Unité IMI, <a href="mailto:anjanirina@pasteur.mg">anjanirina@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Date début : <b>30/09/2016</b>	Date fin : <b>30/04/2017</b>	Durée (mois) : <b>8</b>	
Financements : - <b>OMS</b> , Genève, APW 14.31 (Réactifs)		Budget total 3 600€	
Mots-clés : <b>Peste, Yersinia pestis, détection, LAMP, caf1</b>			

## I. Contexte et justification

La peste reste un problème de santé publique dans certaines régions (Amériques, Asie, Afrique) mais plus particulièrement à Madagascar, où le nombre de cas de peste humaine est le plus élevé au monde selon l'OMS (2016). Si la bactériologie reste la méthode de référence pour la confirmation de la peste (nécessitant au moins 10 jours), d'autres outils de diagnostic (test de diagnostic rapide [TDR F1 Peste], ELISA,...) ont été déjà mis au point et sont largement utilisés aussi bien au laboratoire que sur le terrain. Néanmoins, l'isolement de la bactérie *Yersinia pestis* est parfois difficile si une antibiothérapie a été administrée avant le prélèvement. Dans ce cas l'utilisation de la méthode d'amplification isothermique de l'ADN (ou LAMP) pour la détection du gène *Caf1* spécifique de *Y. pestis*, en complément à la bandelette TDR F1 Peste, peut être envisagée sur le terrain ou comme test de confirmation si l'isolement par la bactériologie échoue. La LAMP est une technique innovante qui ne nécessite pas d'appareil sophistiqué. Les résultats sont visibles à l'œil nu ; de plus, sa sensibilité et sa spécificité sont élevées.

## II. Objectifs

L'objectif de cette étude est de mettre au point la technique LAMP comme test de diagnostic moléculaire de la peste, simple d'utilisation et peu onéreux, qui soit réalisable directement à partir des prélèvements biologiques tels que les ponctions de bubon, crachats ou prélèvements post-mortem. Cette activité s'inscrit dans les termes de référence du LCP- Unité Peste en tant que Centre Collaborateur OMS.

## III. Méthodes

Les amorces pour l'amplification du gène *Caf1* (Stewart et al, 2008) ont été conçues pour la technique LAMP. La mise au point de la technique se fera d'abord à partir d'extrait d'ADN de souches de *Y. pestis* puis sera adaptée aux extraits d'ADN de prélèvements biologiques de peste. La sensibilité et la spécificité de la technique LAMP seront analysées par rapport à la culture bactériologique (test de référence), le TDR F1 Peste (Chanteau et al, 2003) et la PCR F1 conventionnelle (Rahalison et al, 2001).

## IV. Résultats et discussion

Les amorces de la PCR F1 conventionnelle utilisée sont celles précédemment décrites (Rahalison et al, 2001) ; toutefois la technique PCR a été optimisée en revoyant la composition du mélange réactionnel ainsi que le programme du thermocycleur.

Pour la technique LAMP, 3 sets d'amorces ont été conçus La mise au point et l'optimisation du protocole sont en cours.

## V. Impact

Si cette technique donne des résultats prometteurs, elle pourra être utilisée en routine dans les laboratoires situées en zone pesteuses périphériques et pourra servir de diagnostic de confirmation dans un délai très court.

Peste-LEPTO		Leptospirose chez le bétail des abattoirs d'Antananarivo et de Moramanga	
Correspondant : <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b>		Email : <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a> Tél : 22 412 72	Date de rédaction 02/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Sandra TELFER</b> , Unité peste, <a href="mailto:stelfer@pasteur.mg">stelfer@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Sati Maria RAVAOARINORO</b> Unité peste, stagiaire - <b>Emmanuel RAZAKANDRAINY</b> , Unité peste, stagiaire		Lieux des travaux Antananarivo et Moramanga	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Michel RAKOTOHARINOME</b> , Direction du Service Vétérinaire, Madagascar			
Date début : <b>01/03/2015</b>	Date fin : <b>31/11/2016</b>	Durée (mois) : <b>20</b>	Budget total 10 000 €
Financements : <b>Wellcome-Trust (Granted to Dr S Telfer)</b> , Aberdeen, 095171/Z/10/Z une partie de la somme allouée à PRIZM			
Mots-clés ( <i>séparés par des virgules</i> ) : <b>Leptospirose, prévalence, bétail, abattoirs, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La leptospirose est une maladie zoonotique ayant un impact significatif sur la santé humaine et animale dans de nombreuses régions du globe. Dès 1969, des prévalences en anticorps contre les leptospires avaient été retrouvées chez les bovins et chez les porcs à Madagascar mais aucune souche pathogène n'avait été isolée. Des travaux antérieurs ont montré aussi la circulation de la leptospirose au sein de la population de petits mammifères malgaches. En effet, tout animal sauvage, semi-domestique, de ferme ou de compagnie peut être source d'infection. Il s'avère important de déterminer la prévalence actuelle et les facteurs de risque de cette infection plus particulièrement chez les bétails pour tirer des recommandations pour les responsables de la santé animale et humaine.

## II. Objectifs

- Mettre au point un protocole pour le prélèvement d'échantillons biologiques chez les bétails (zébus et porcs) ;
- Mettre en place des techniques de détection moléculaire et bactériologique des leptospires dans ces prélèvements ;
- Déterminer la prévalence de l'infection chez les zébus et les porcins.

## III. Méthodes

Des prélèvements de reins, d'urines et de sang ont été effectués sur les zébus et porcs des trois abattoirs d'Antananarivo (Ankadindratombo, Ampasika et Anosizato) et de la tuerie de Moramanga entre mai et novembre 2015. Une partie des reins a été mise en culture sur milieu de culture EMJH. Une autre partie des reins ainsi que l'urine collectée ont été testés par PCR en temps réel (qPCR). Les sérums ont été gardés à -20°C pour une étude ultérieure. Des informations concernant l'identification, le sexe, l'âge, et l'origine de chaque animal prélevé ont été notées.

## IV. Résultats et discussion

Au total, 75 zébus et 75 porcs des 3 abattoirs d'Antananarivo et 30 zébus et 25 porcs de la tuerie de Moramanga ont été prélevés. Le quart des zébus prélevés et 9% des porcs se sont révélés positifs en PCR. Aucun leptospire n'a été isolé. Le génotypage de l'ADN a montré une circulation de leptospire d'espèce différente de celle isolée chez les rats.

## V. Impact

Cette étude a montré l'importance de la leptospirose chez les bétails et les risques encourus par les personnels des abattoirs, les vétérinaires, les éleveurs, .....

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- Ravaoarino S.M. Diagnostic moléculaire et bactériologique de la leptospirose chez le bétail des tueries d'Antananarivo et de Moramanga. Mémoire de Master 2, Université d'Antananarivo, soutenu le 25 novembre 2016.

Peste-PAMM		Parasites Associés aux Micromammifères Malgaches	
Correspondant : <b>Beza RAMASINDRAZANA</b>		Email : <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 22/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Mercia RASOANORO</b> , Unité Peste, <a href="mailto:m.rasoanoro@pasteur.mg">m.rasoanoro@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a> - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> , URP, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Steven M. GOODMAN</b> , Association Vahatra, Madagascar - <b>Lydia RABETAFIKA</b> , Université d'Antananarivo, Madagascar - <b>Voahangy SOARIMALALA</b> , Association Vahatra, Madagascar - <b>Zafimahery RAKOTOMALALA</b> , Université d'Antananarivo, Madagascar			
Date début : <b>Avril 2016</b>	Date fin : <b>Septembre 2018</b>	Durée (mois) : <b>34 mois</b>	
Financements : <b>Vahatra, Madagascar</b> , Projet de thèse PA 14.47		Budget total 1 500€	
Mots-clés : <b>Parasites sanguins, petits-mammifères, biologie moléculaire, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Ces dernières années, un intérêt s'est porté sur le rôle éventuel des petits mammifères terrestres et volants comme réservoirs de divers parasites. En effet, les études récemment entreprises ont permis de mettre en évidence chez les petits mammifères divers types d'infections aussi bien bactériennes (*Leptospira*, *Rickettsia*, *Bartonella*) que virales (Paramyxovirus, Hantavirus, Coronavirus, Lyssavirus, ...) qui pourraient avoir un impact néfaste sur la santé publique. Outre ces pathogènes d'intérêt médical, les petits mammifères hébergent également des parasites qui leur sont propres mais encore peu étudiés, même si ceux retrouvés chez ces animaux présentent des relations évolutives avec ceux identifiés chez l'homme.

Bien que des études sur les parasites sanguins aient été entreprises afin d'élucider leur diversité et leur taxonomie, les informations disponibles actuelles sont loin d'être exhaustives. Ainsi, il serait important de connaître la diversité de ces parasites, de comprendre les mécanismes d'infections et de déterminer les différents facteurs pouvant influencer ces infections.

## II. Objectifs

- Déterminer la diversité des parasites sanguins de petits mammifères à travers des études morphologiques et moléculaires ;
- Déterminer la prévalence de chaque infection pour les différentes espèces cibles ;
- Déterminer les vecteurs potentiels de chaque infection ;
- Cartographier les parasites sanguins des petits mammifères malgaches selon les zones bioclimatiques et les espèces infectées.

## III. Méthodes

### III.1. Collecte d'échantillons biologiques

Les petits mammifères ont été capturés à Fandanana (district de Fandriana) et à Ambohitromby, Ambohinaorina et Ambohitantely (district d'Ankazobe), en utilisant des pièges standards (National, Sherman pour les petits mammifères terrestres, et filet japonais pour les chauves-souris). Pour chaque

individu capturé, des prélèvements biologiques ont été collectés et stockés pour des analyses morphologiques et moléculaires ultérieures. Après les prélèvements, l'individu a été relâché ou gardé en spécimen selon les conditions mentionnées dans les autorisations de recherches.

### III.2. Etude morphologique

Les frottis sanguins collectés ont été fixés avec du méthanol et colorés au GIEMSA en vue de faire la lecture à faible et à fort grossissement sous microscope optique.

### III.3. Etude moléculaire

Les individus présentant des infections ont fait l'objet d'une étude moléculaire. Pour ce faire, l'ADN de chaque échantillon a été extrait en utilisant le kit Qiagen. Des séries de PCR ont été programmé afin de déterminer les relations phylogénétiques des parasites identifiés par rapport à ceux reportés dans la littérature.

## IV. Résultats et discussion

Au total, sur 222 échantillons, provenant de 18 espèces de chauves-souris, observés sous microscope, un taux d'infection d'environ 16 % a été trouvé. D'autres frottis sanguins provenant d'autres espèces de petits mammifères sont encore en cours de lecture. Tous les échantillons positifs feront l'objet d'une étude moléculaire afin de déterminer la taxinomie et l'évolution des parasites identifiés.

## V. Impact

Le présent projet permettra de rassembler des informations supplémentaires sur la diversité et la taxinomie de divers parasites propres aux petits mammifères de Madagascar. En outre, il nous permettra de comprendre l'évolution de divers parasites sanguins retrouvés dont plusieurs genres ont été retrouvés aussi bien chez les petits mammifères que chez d'autres groupes de mammifères (Primates, Homme).



Peste-PRIZM		Zoonoses des rongeurs : facteurs environnementaux et socio-économiques associés aux risques	
Correspondant : <b>Sandra TELFER</b>		Email : <a href="mailto:stelfer@pasteur.mg">stelfer@pasteur.mg</a>	Date de rédaction 01/03/2017
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Minoarisoa RAJERISON</b>, Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Soanandrasana RAHELNIRINA</b>, Unité Peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Aina HARIMANANA</b>, Unité UREC, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Inès VIGAN-WOMAS</b>, Unité Immunologie des Maladies Infectieuses, <a href="mailto:ines@pasteur.mg">ines@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Jean-Michel HERAUD</b>, Unité de virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Fanjasoa RAKOTOMANANA</b>, Unité d'épidémiologie, <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Rado JL RAKOTONANAHARY</b>, unité Peste, <a href="mailto:radoupty@pasteur.mg">radoupty@pasteur.mg</a></li> </ul>		Lieux des travaux Sites sentinelles, Moramanga, Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Steve GOODMAN</b>, Association Vahatra, Madagascar</li> <li>- <b>Matthew BAYLIS</b>, Université de Liverpool, UK</li> <li>- <b>Rasolohery ANDRIAMBOLANTSOA</b>, Conservation Internationale, Madagascar</li> </ul>			
Date début : <b>01/08/2011</b>	Date fin : <b>31/07/2019</b>	Durée (mois) : <b>76</b>	
Financements : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Wellcome-Trust (Granted to Dr S Telfer)</b>, Aberdeen, 095171/Z/10/Z</li> </ul>		Budget 227 941€	total
Mots-clés : <b>Zoonoses, rongeurs, environnement, risque, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La plupart des maladies émergentes dans le monde sont celles véhiculées par les animaux dont les animaux sauvages constituent les réservoirs importants. L'accroissement en effectif de ces derniers forme une menace pour la prolifération des maladies zoonotiques. Les rongeurs se trouvent au premier rang de ces réservoirs. Leur caractère commensal avec une large distribution facilite le transfert des maladies entre eux et autres espèces sauvages, le bétail et les humains. Les contaminations des maladies zoonotiques sont plus menaçantes dans les pays en voie de développement où beaucoup de cas ne sont pas déclarés. La vulnérabilité de la population à ces maladies est influencée par des facteurs environnementaux et socio-économiques. Le changement climatique et l'exploitation des nouveaux terrains peuvent changer les risques d'infection. Les relations entre les différents facteurs socio-environnementaux et le risque de maladie zoonotique sont encore mal connues, en particulier à l'échelle locale. Ce projet permettra d'examiner comment les facteurs socio-environnementaux contribuent au risque de zoonoses des rongeurs à Madagascar. Le projet traitera 4 pathogènes véhiculés par les rongeurs dont *Yersinia pestis*, *Leptospira* sp, Hantavirus et *Rickettsia*.

## II. Objectifs

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

### III. Méthodes

L'étude de la dynamique de l'infection au niveau des petits mammifères a fait l'objet d'échantillonnage dans différents types d'habitat (forêt, "savoka", village) avec l'autorisation du Ministère de l'eau et forêt (Réf 327/15/MEEF/SG/DGF/DATP/SCBT du 10/12/2015). L'exposition chez l'homme a été déterminée par l'administration de questionnaire (détermination des facteurs de risque) et la collection d'échantillons de sang (détection des marqueurs de l'infection). Ce volet a reçu l'autorisation du Comité d'Éthique (Réf 49/MSAN/CE du 03/07/2012). Pour ces deux volets, des suivis transversaux (sur 17 sites) et longitudinaux (sur 3 autres sites) ont été effectués dans 4 communes du district de Moramanga.

### IV. Résultats et discussion

Une circulation à bas bruit de ces zoonoses a été déterminée chez les rongeurs du district de Moramanga. Pour le typhus murin, les résultats préliminaires pour un site sentinelle ont montré que 24% des *Xenopsylla cheopis* prélevées (n=107) sur les rongeurs se sont révélées positives à *Rickettsia typhi* et 2% positives à *R. felis*. Sur les puces libres, *Pulex irritans*, 31% ont été détectées positives à *R. felis* (n=26). Les résultats préliminaires de la recherche d'anticorps anti-Rickettsies dans les sérums de rongeurs ont montré une séroprévalence de 2% d'IgG dirigées contre les Rickettsies du groupe typhus (n=84). Ces résultats nous ont montré l'importance de l'infection rickettsienne dans la population de puces à Madagascar.

### V. Impact

Amélioration de la prévention de ces zoonoses grâce à l'amélioration du niveau de connaissance des facteurs de risque.

<b>Peste-SELV</b>		<b>Etude écologique et épidémiologique des petits mammifères de Madagascar : Approche préliminaire</b>	
Correspondant : <b>Beza RAMASINDRAZANA</b>		Email : <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction :</b> 22/09/2015
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a> - <b>Fanohy RASOAMALALA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:f.rasoamalala@pasteur.mg">f.rasoamalala@pasteur.mg</a> - <b>Mamionah Jully PARANY</b> , Unité Peste, <a href="mailto:m.parany@pasteur.mg">m.parany@pasteur.mg</a> - <b>Rado J. L. RAKOTONANAHARY</b> , Unité Peste, <a href="mailto:radoupty@pasteur.mg">radoupty@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux :</b> Hautes Terres Centrales : Districts de Fandriana et d'Ankazobe, Madagascar	
Date début : <b>Aout 2015</b>	Date fin : Octobre 2017	Durée (mois) : <b>26</b>	
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b> , Projet Interne		<b>Budget total :</b> 7 423€	
Mots-clés : <b>Petits mammifères, forêts, environnement, pathogènes, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Les petits mammifères jouent un rôle important dans la maintenance et la transmission de différentes zoonoses dont la majorité constitue un problème de santé publique. En effet, suite à diverses investigations, la circulation de quelques pathogènes chez les petits mammifères a été mise en évidence et l'homme pourrait s'infecter après un contact direct ou indirect. A Madagascar, la connaissance des parasites associés aux petits mammifères est loin d'être exhaustive, augmentant ainsi le risque d'infection pour la population humaine vivant à proximité de leur habitat naturel. Dans le cadre de ce projet, nous allons essayer de déterminer à petite et à grande échelle, l'épidémiologie de différentes bactéries pathogènes afin de mieux identifier les risques pour l'homme, améliorer le système de riposte et prévenir toute émergence ou réémergence de maladies. Pour ce faire, nous nous proposons d'étudier les bactéries pathogènes circulant chez ces petits mammifères et leurs ectoparasites (vecteurs potentiels). Par ailleurs, nous allons également déterminer le rôle des facteurs abiotiques sur les infections afin d'émettre des hypothèses liées à la présence et à la maintenance de divers pathogènes à travers le système de transmission vectoriel d'une part et de déterminer leurs implications potentielles dans la santé publique d'autre part.

## II. Objectifs

- Identifier des pathogènes (bactéries, virus) associés aux petits mammifères terrestres et volants ainsi que leur réservoir potentiel ;
- Déterminer la prévalence de chaque pathogène chez les réservoirs et leurs ectoparasites ;
- Déterminer des facteurs pouvant influencer leur maintenance et leur circulation ;
- Déterminer les vecteurs potentiels de agents pathogènes étudiés ;
- Modéliser la relation hôte-vecteur-parasite à différents niveaux.

## III. Méthodes

### III.1. Collecte d'échantillons biologiques

Les petits mammifères terrestres ont été capturés dans le District de Fandriana et d'Ankazobe en utilisant des pièges standards. Pour chaque individu capturé, des prélèvements biologiques ont été collectés et stockés pour des analyses ultérieures. Par ailleurs, des gouttes de sang sur du papier buvard par individu ont été également prélevées pour les analyses sérologiques et moléculaires. Selon le site étudié, les petits mammifères volants ont été également échantillonnés à l'aide de filet japonais.

### III.2. Analyse des échantillons biologiques

Le portage de différentes bactéries par les petits mammifères sera évalué par diverses techniques bactériologiques, sérologiques et moléculaires selon le pathogène cible.

## IV. Résultats et discussion

Au total, 196 petits mammifères ont été collectés dans les deux districts étudiés dont 13 individus de chauves-souris. La séroprévalence pour la peste a été de 12 %. En outre, l'étude des autres parasites associés aux petits mammifères à travers des techniques bactériologiques et moléculaires sont encore en cours. Pour les ectoparasites collectés, en l'occurrence des tiques, des puces et des acariens, les identifications morphologiques ont été entreprises et les individus collectés font actuellement l'objet de différents tests moléculaires pour voir les parasites qu'ils hébergent.

Après cette étape d'identification, des études de prévalence seront entreprises afin de comprendre leurs déterminants et le risque potentiel pour l'homme.

## V. Impact

Ce projet permettra d'établir un protocole d'échantillonnage et d'étude en vue d'une surveillance à long terme des pathogènes d'importance médicale et/ou vétérinaire, de comprendre les mécanismes favorisant la circulation et la transmission de divers pathogènes chez les petits mammifères et d'anticiper toutes actions visant à réduire ou à éviter les risques d'infections ou d'épidémies dues à des infections mal connues.

Peste- TANA		Surveillance de la peste murine en zone urbaine d'Antananarivo	
Correspondant : <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b>		Email: <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Sébastien BOYER</b> , Unité Entomologie, <a href="mailto:sboyer@pasteur.mg">sboyer@pasteur.mg</a> - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Huguette RAMIAKAJATO</b> , Division Peste/ MinSan, Antananarivo, Madagascar - <b>Ndranto</b> , Bureau Municipal d'Hygiène/ MinSan, Antananarivo, Madagascar			
Date début : <b>Avril 2015</b>	Date fin : <b>Juin 2016</b>	Durée (mois) : <b>14</b>	
Financements : - <b>PAUSENS (Banque Mondiale)</b> , 01-FR/2015/MSANP/SG/UGP/Pausens-Santé		Budget total : 12 500 €	
Mots-clés : <b>Peste, surveillance, rat, Antananarivo</b>			

## I. Contexte et justification

La surveillance murine dans la ville d'Antananarivo a commencé en 1995 dans le marché de gros de Tsenabe Isotry puis s'est étendue à 8 autres quartiers en 1997. De 1997 à 2000, les indicateurs sont restés élevés. A partir de 2000, les indicateurs ont mis en évidence une amélioration après la mise en œuvre de mesures publiques d'assainissement. Une diminution du nombre de cas de peste humaine dans la capitale était alors constatée. Malheureusement, cette surveillance s'est arrêtée en 2006 alors que le risque de peste était non négligeable.

## II. Objectifs

L'objectif principal est de fournir les indicateurs de risque de peste nécessaires à la prise de décision et à l'adaptation des mesures de lutte contre la peste à Antananarivo. Ces indicateurs de risque comprennent : la composition par espèce de la population murine qui sert de réservoir, leur séroprévalence et sensibilité par rapport à la peste, la densité des puces et la sensibilité des puces aux insecticides actuellement utilisés et ceux qui pourraient l'être.

## III. Méthodes

La surveillance murine a été effectuée du mois d'avril à juin 2015 dans 20 quartiers d'Antananarivo ville. Les campagnes de captures ont été réalisées par des pièges (BTS et nasses à rats) déposés à l'intérieur des habitations des quartiers à risques et dans les marchés communaux de la Commune Urbaine d'Antananarivo pendant 3 nuits successives selon la méthode de capture standard de l'IPM. Les rongeurs capturés ont été identifiés, épucés et un prélèvement sanguin a été effectué sur chacun d'eux. Une infection expérimentale a été réalisée sur les individus jeune-adultes pour la détermination de leur sensibilité à *Yersinia pestis*.

## IV. Résultats et discussion

Au total 311 rongeurs ont été capturés avec 433 puces collectées. Les résultats ont montré les proportions suivantes en termes d'espèce capturée: 88,42% (*Rattus norvegicus*), 10,61% (*Suncus murinus*), 0,32% (*Rattus rattus*) et 0,32% (*Mus musculus*). Les puces collectées appartiennent à l'espèce *Xenopsylla cheopis*. L'index pulicidien (IP) global qui est le rapport du nombre total de puces collectées sur le total de rongeurs capturés est de 1,4. Cette valeur reste en dessous du seuil d'alerte (IP > 5). La séroprévalence de la peste reste aussi très faible (1,4%). L'étude de la sensibilité à la peste des *R. norvegicus* de la ville d'Antananarivo

a montré un niveau de sensibilité identique ( $DL_{50} = 10^3$ cfu) à celui obtenu chez la même espèce de rongeur en 2001 selon les études de Rahalison et al (2003).

En conclusion, *R. norvegicus* reste l'espèce de rongeur qui domine dans la population murine de la ville d'Antananarivo où *X. cheopis* est le seul vecteur impliqué dans l'épidémiologie de la peste. Bien que l'index pulicidien et la séroprévalence de la peste restent faibles, la circulation de la peste même à bas bruit n'est pas négligeable. Par ailleurs, la résistance à la peste de cette espèce prédominante dans la capitale est maintenue ( $DL_{50} = 10^3$ cfu). Une étude approfondie en génétique (de la population) et de la réponse immune serait intéressante pour comprendre cet phénomène. La présence de la seule population résistante peut limiter l'extension de la maladie sans pour autant l'éliminer, mais sa cohabitation avec des individus sensibles peut entraîner une épizootie pouvant être à l'origine d'une épidémie. Par conséquent, une surveillance continue de ces indicateurs (composition de la population murine, sensibilité à *Y. pestis* ...) doit être poursuivie.

## V. Impact

La surveillance murine a permis de mettre à jour la situation en termes de portage de *Y. pestis*, les indicateurs de la peste et de sensibilité des rongeurs à la peste dans la ville d'Antananarivo, des informations essentielles pour suivre l'évolution du risque de réémergence de la peste. Des recommandations tirées à partir de cette étude ont été adressées aux autorités concernées.

Peste- VOCs		Détection de produit de métabolite volatile (VOCs) indicateur de résistance aux antibiotiques chez <i>Y. pestis</i>	
Correspondant : <b>Minoarisoa Rajerison</b>		Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 27/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> - <b>Faniry RAKOTOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:rfaniry@pasteur.mg">rfaniry@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Arizona & Washington USA	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>David M. WAGNER</b> , Center for Microbial Genetics and Genomics, Northern Arizona University (NAU), Arizona, USA - <b>David S. WUNSCH</b> , Chemical and Biological Signature Sciences, Pacific Northwest National Laboratory (PNNL), Washington, USA			
Date début : <b>01/10/2016</b>	Date fin : <b>31/09/2019</b>	Durée (mois) : 36	
Financements : - <b>Defense Threat Reduction Agency USA (DTRA)</b> , HDTRA1-11-16-BRCWMD-BAA		Budget total 92 697 \$	
Mots-clés (séparés par des virgules) : <b>Y. pestis, AMR, MDR, métabolite, volatile, VOCs</b>			

## I. Contexte et justification

La résistance aux antimicrobiens (AMR) a été rarement rapportée chez *Yersinia pestis*. Néanmoins, deux souches AMR de *Y. pestis* ont été isolées à Madagascar, dont la souche IP17/95 multi résistante (MDR à l'ampicilline, au chloramphénicol, la kanamycine, la streptomycine, la spectinomycine, les sulfamides, la tétracycline et la minocycline. Il est important de noter que cette liste comprend presque tous les médicaments recommandés pour la prophylaxie et le traitement de la peste. La souche IP16/95 est, quant à elle, résistante à la streptomycine mais reste sensible à d'autres agents antimicrobiens couramment utilisés pour la prophylaxie et le traitement de la peste. Les bactéries sont capables de produire une grande variété de composés biochimiques. Une partie de ces produits sont des composés volatils ("volatile organic compounds" ou VOCs) formés par métabolisme primaire et secondaire. Le métabolisme primaire est partagé par la plupart des systèmes de vie et est nécessaire pour la production de composés essentiels à l'organisme.

## II. Objectifs

Les objectifs de ce projet de recherche sont d'identifier les profils des VOCs spécifiques qui sont les signatures de l'AMR et de la MDR chez *Y. pestis*, caractériser ces VOCs et les voies d'expression de protéines connexes. Ils seront comparés aux profils des VOCs de *Y. pestis* sensible (AMS).

## III. Méthodes

Les techniques utilisées pour identifier les protéines exprimées comprennent la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et une approche protéomique. Un modèle de dispositif sera mis en place pour permettre de collecter les VOCs. L'identification et la caractérisation des VOCs produits *in-vitro* et *in-vivo* seront effectuées à NAU (Fig. 1).

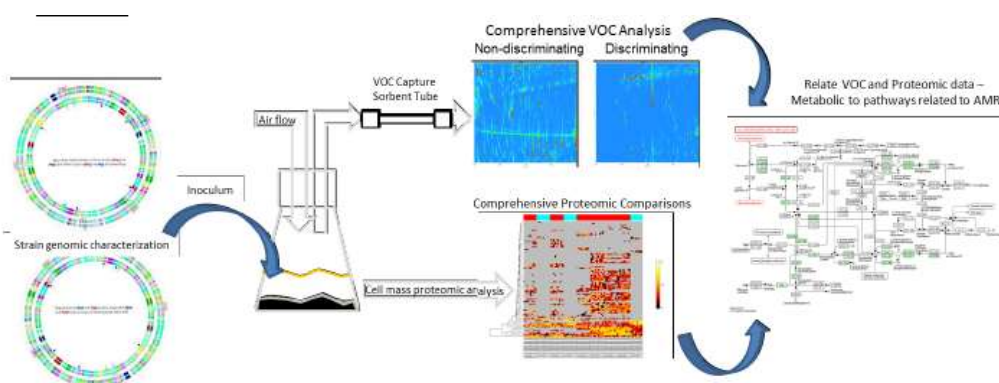


Fig 1. Algorithme expérimental de l'étude : à partir des isolats AMR/AMS jusqu'aux résultats de l'analyse des VOCs et de l'analyse du protéome qui seront utilisées pour la détermination des profils uniques aux AMR.

#### IV. Résultats et discussion

Avancement du projet : Des membres de l'équipe de NAU sont venus à l'IPM en Décembre 2016 pour une réunion de mise en place du projet et par la suite; signature des conventions entre les deux parties pour le déblocage des fonds.

#### V. Impact

Ce projet de recherche apportera une meilleure connaissance et compréhension des VOCs de *Y. pestis* et de discriminer les souches AMR / MDR en fonction des profils des VOCs. Une fois les VOCs identifiés, une bandelette réactive pourrait être élaborée pour détecter la résistance AMR/MDR sur des primo cultures- Ces questions n'ont jamais été abordées dans la littérature scientifique.



TB-Mada-Xpert		Optimisation du diagnostic des tuberculoses pulmonaires à microscopie négative et des tuberculoses extra pulmonaires à l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana d'Antananarivo, Madagascar	
Correspondant : <b>Voahangy RASOLOFO</b>		Email : <a href="mailto:vrasolof@pasteur.mg">vrasolof@pasteur.mg</a>	<p><b>Date de rédaction</b> 03/03/2017</p> <p><b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar</p> <p><b>Budget total</b> 11 000 € pour IPM</p>
Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs IPM - <b>Voahangy RASOLOFO</b> , Unité des mycobactéries - <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b> , Unité mycobactéries, <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a>			
Co-investigateurs hors IPM - <b>Dr Rivo RAKOTOARIVelo</b> , <b>Investigateur Principal</b> , Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (HUJRB) - <b>Pr Mamy RANDRIA</b> (Responsable scientifique à Madagascar), Service des Maladies Infectieuses, HUJRB			
Coordonnateurs et responsables scientifiques en Suisse et en France: - <b>Dr Alexandra CALMY</b> , Unité VIH/Sida, Département de Médecine Interne des spécialités, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève, 1205 Genève, Suisse - <b>Pr Fabrice BONNET</b> , Service de Médecine interne et Maladies infectieuses, Hôpital Saint André au CHU de Bordeaux, France			
Date début : <b>Avril 2013</b>	Date fin : <b>mars 2015</b>	Durée (mois) : <b>24</b>	
		(extension en 2016 pour l'analyse)	
Financements : <b>Hôpital Cantonal Universitaire de Genève et CHU de Bordeaux</b>			
Mots clés : <b>TB extrapulmonaire, TB pulmonaire à microscopie négative, diagnostic, GeneXpert</b>			

## I. Contexte et justification

Dans un contexte de faible exposition au VIH (environ 1% à l'échelle du pays), les cas de TB pulmonaire à microscopie négative (TPM-) et de TB extrapulmonaires (TEP) représentent environ 34% des cas de TB. Chez les patients dont la co-infection VIH et TB est reconnue, 60% ont une forme de tuberculose de type TPM- ou TEP.

Le diagnostic bactériologique de la TB par la culture est long et rend difficile une prise en charge optimale des patients. De nouveaux outils de diagnostic précoce, faciles à utiliser comme le test GeneXpert® et le test TB-Loopamp™, constituent une réelle opportunité pour l'amélioration de la prise en charge des TPM- et des TEP. Cependant, l'évaluation et la validation de ces outils diagnostiques s'avère nécessaire avant leur utilisation en routine en milieu hospitalier.

## II. Objectifs

Améliorer le diagnostic des TPM- et des TEP à l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (HUJRB), Antananarivo, Madagascar.

Evaluer la performance des tests GeneXpert et TB-Loopamp™ pour le diagnostic des TPM- et les TEP par rapport à la culture sur milieu Löwenstein-Jensen comme méthode de référence et le diagnostic clinique de TB.

## III. Méthodes

L'étude a obtenu l'autorisation du comité d'éthique auprès du Ministère de la Santé Publique.

### III.1. Recrutement des sujets

- 400 patients hospitalisés dans les services de maladies infectieuses, de pneumologie et de neurologie au sein de l'HUJRB, suspects de TPM- ou de TEP selon des critères prédéfinis.
- Durée de l'inclusion : 12 mois

### III.2. Examens biologiques

- Microscopie ; culture, tests GeneXpert et TB-Loopamp des liquides biologiques et crachats à l'IPM ;
- Examens biochimiques-cytobactériologiques classiques des liquides biologiques au Laboratoire de HUJRB ;
- Examen anatomopathologique des pièces biopsiques au Laboratoire d'Anatomo-pathologie de l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona.

## IV. Résultats

A la fin du recrutement, 488 prélèvements ont été étudiés dont 229 pulmonaires et 259 extrapulmonaires. Les scores diagnostiques indiquent une différence de sensibilité de la culture BK selon le site de prélèvement EPTB avec un meilleur rendement pour la culture avec les prélèvements ganglionnaires. La spécificité du test GenXpert par référence à la culture est de 98,7%, avec une sensibilité de 76%, variable selon les types de prélèvements ganglionnaires. Les analyses statistiques sont en cours.

Etant donné les résultats obtenus, la technique GenXpert pourrait améliorer la prise en charge des TEP en milieu hospitalier.

## V. Impact

Renforcement des capacités de diagnostic des TPM- et des TEP.

TB-Clin-Divers		Réponse immunitaire de l'hôte associée aux facteurs bactériens de prédisposition à la dissémination de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> et à la diversité de la forme clinique de la tuberculose	
Correspondant : <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a>	<b>Date de rédaction</b> 03/03/2017  <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo  <b>Budget total</b> 53 668 €
		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs IPM - <b>Voahangy RASOLOFO</b> , unité des mycobactéries, <a href="mailto:vrasolof@pasteur.mg">vrasolof@pasteur.mg</a> - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , unité des mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a>			
Co-investigateur hors IPM - <b>Dr Mihaja RABERAHONA</b> , Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (HUIRB) - <b>Pr Mamy RANDRIA</b> (Responsable scientifique à Madagascar), Service des Maladies Infectieuses, HUIRB - <b>Ludovic TAILLEUX</b> , unité génétique mycobactérienne (UGM), Institut Pasteur à Paris - <b>Brigitte GICQUEL</b> , UGM, Institut Pasteur à Paris			
Date début : <b>15/10/2012</b>	Date fin : 15/09/2016 (extension jusqu'en Mars 2017)	Durée (mois) : <b>48</b>	
Financements : <b>Grant Dedonder Clayton, Division International Institut Pasteur, IPM</b>			
Mots clés : <b><i>M. tuberculosis</i>, tuberculose clinique, macrophages infectés, diversité, facteurs bactériens</b>			

## I. Contexte et justification

Au cours de l'infection, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) peut disséminer hors des poumons et atteindre d'autres organes conduisant à une TB extrapulmonaire (EPTB). La difficulté du diagnostic bactériologique de l'EPTB fait que celui-ci repose principalement sur des critères cliniques et paracliniques. Le délai entre le diagnostic et le début du traitement est associé à une forte mortalité. Dans la population tuberculeuse, l'EPTB est observée chez environ 20% des sujets immunocompétents et 50% des sujets immunodéprimés.. Dans une étude sur des macrophages infectés par Mtb et des observations de patients atteints de TB, la production de facteurs de l'angiogenèse semble liée avec la dissémination des bactéries dans d'autres organes. De plus, la réponse immunitaire de l'hôte humain varie selon le génotype des souches de Mtb et pourrait influencer la présentation clinique de la TB. Une meilleure compréhension des facteurs bactériens sur la réponse immunitaire de l'hôte en relation avec les formes cliniques de TB permettrait de mieux comprendre les mécanismes de l'EPTB et de mettre au point des outils de diagnostic pour la prise en charge rapide des patients tuberculeux.

## II. Objectifs

Rechercher des facteurs bactériens associés aux EPTB. Plus spécifiquement, il s'agira d'étudier les variations de la production de cytokines de macrophages humains infectés par des bactéries issues de diverses formes cliniques de TB et chez les patients avec différentes formes cliniques de TB.

## III. Méthodes

Des souches issues de sites cliniques EPTB et des souches pulmonaires (PTB), avec le même spoligotype et de patients appariés ont été sélectionnées pour l'infection *in vitro* de macrophages différenciés de lignées cellulaires THP1. La capacité microbicide des macrophages ainsi que les cytokines (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, VEGF) secrétées par les macrophages infectés ont été mesurées et comparées selon l'origine clinique des souches infectantes. Un dosage des cytokines dans le sang de patients TB a été réalisé.

## IV. Résultats (état d'avancement)

Les infections *in vitro* ont été réalisées avec 10 souches cliniques EPTB et 10 souches PTB avec les mêmes spoligotypes « East African Indian\_MDG ». Des différences statistiques de production de cytokines entre souches EPTB et PTB ont été observées indépendamment donc de la variabilité génétique de l'hôte. L'accord du comité d'éthique à Madagascar pour un amendement permettant le recrutement de patients tuberculeux avec diverses formes cliniques pour valider les observations *in vitro* a été obtenu en 2016. 40 patients suspects d'EPTB ont été recrutés, dont 10 ont été confirmés par la culture, ainsi que 15 patients PTB confirmés. Le recrutement de ces patients est terminé et les analyses statistiques entamées une fois les résultats des cultures reçues afin de comparer le taux de cytokine entre PTB, EPTB confirmés et EPTB non confirmés pour corroborer les observations *in vitro*. Le génome complet des souches présentant des différences phénotypiques chez l'hôte seront séquencés en 2017.

## V. Impacts

La mise en évidence des facteurs bactériens associés aux formes cliniques de la TB permettra d'améliorer la compréhension des mécanismes de dissémination du pathogène, l'identification de cibles thérapeutiques et la lutte contre la propagation de la maladie.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Alice Machado, 30 Juin 2016 : Etude de la réponse immune induite par des bactéries associées à la tuberculose extra-pulmonaire, Université de Montpellier, Mémoire de Master 1 Biologie-Santé.

### VI.2. Communications affichées

- Ranaivomanana P, Tailleux L, Rasolofo V, Rakotosamimanana N. Cytokine bio-signatures associated with extra-pulmonary tuberculosis clinical strains. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29 Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France

TB-Genom		Analyse de séquences de génomes de souches cliniques <i>M. tuberculosis</i>	
Correspondant : <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a>	<b>Date de rédaction</b> 04/02/2016  <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo
		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs IPM - <b>Voahangy RASOLOFO</b> , unité des mycobactéries, <a href="mailto:vrasolof@pasteur.mg">vrasolof@pasteur.mg</a>			
Co-investigateur hors IPM - <b>Brigitte GICQUEL</b> , UGM, Institut Pasteur à Paris			
Date début : <b>01/01/2014</b>	Date fin : <b>01/01/2016</b>	Durée (mois) : <b>24</b>	
Financements : <b>IPM</b>			
Mots clés : <b><i>M. tuberculosis</i>, diversité, génomes, in silico, transferts horizontaux</b>			

## I. Contexte et justification

La diversité génétique des souches *M. tuberculosis* (Mtb) semble associée à une évolution concomitante des bactéries avec leur hôte et une adaptation aux aléas de leur environnement. Les nouvelles technologies de séquençage à haut débit de génomes permettent aujourd'hui une étude plus approfondie de cette diversité bactérienne et de son influence sur les phénotypes bactériens. Ce projet se propose d'étudier les séquences génomiques au niveau de régions transmises par transferts horizontaux (*Horizontally transferred regions*, HGT) afin d'y étudier les facteurs évolutifs de souches cliniques Mtb.

## II. Objectifs

Etudier le polymorphisme des régions potentiellement acquises par HGT et leur évolution dans des génomes de souches cliniques Mtb à Madagascar :

- Etude du polymorphisme des HGT dans les génomes de souches et des phénotypes associés
- Etude de l'évolution des génomes des souches à partir de la pression de sélection sur les HGT.

## III. Méthodes

- 1) Génotypage des souches et comparaison de la taille des HGT chez différentes souches cliniques par PCR
- 2) Génomique comparative par *Next Generation Sequencing* de génomes de souches cliniques ? Malgaches.
- 3) Etude *in silico* de la plasticité des génomes complets disponible en ligne, en particulier au niveau des régions HGT.

## IV. Résultats et discussions

Un polymorphisme dans les régions HGT de 180 souches cliniques HGT de Madagascar a été observé et nos résultats préliminaires indiquent une variation de tailles des HGT selon les lignées génétiques des souches. L'assemblage et la comparaison des génomes de 9 souches cliniques obtenus par NGS avec la souche H37Rv ont montré que le nombre de SNP dans les régions HGT polymorphes était significativement plus élevé que celles non polymorphes en particulier dans les groupes génétiques de souches «moderne 1» et «moderne 2». En outre, l'accumulation de SNPs dans les régions HGT polymorphes semble être associée à une sélection négative purificatrice que nous sommes en train de confirmer en étudiant 15 génomes complets de MTB disponibles en ligne, appartenant à différentes lignées génétiques. Les données sont en cours d'analyses.

TB-KIDS		Evaluation des nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose intrathoracique de l'enfant dans trois villes d'Afrique subsaharienne : Abidjan (Côte d'Ivoire), Yaoundé (Cameroun) et Antananarivo (Madagascar)	
Correspondant : <b>Voahangy RASOLOFO</b>		Email : <a href="mailto:vrasolof@pasteur.mg">vrasolof@pasteur.mg</a>	<p>Date de rédaction 03/03/2017</p> <p>Lieux des travaux IPM, Antananarivo, Madagascar</p> <p>Budget total 522 480 € (dont 182 506 € pour IPM)</p>
		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur IPM			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dr Rindra RANDREMANANA</b>, unité d'épidémiologie, <a href="mailto:rrindra@pasteur.mg">rrindra@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Dr Aina HARIMANANA</b>, UREC, <a href="mailto:aina@pasteur.mg">aina@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Dr Gwenaelle CARN</b>, UREC, <a href="mailto:ppiola@pasteur.mg">ppiola@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Dr Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>, unité des Mycobactéries, <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Dr Mamy Serge RAHERISON</b>, Centre National de Référence des Mycobactéries, <a href="mailto:rmamyserge@pasteur.mg">rmamyserge@pasteur.mg</a></li> </ul>			
Co-investigateur hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dr Kathleen VICTOIR</b>, coordinateur Institut Pasteur-Division International</li> <li>- <b>Pr Brigitte GICQUEL</b>, unité de génétique mycobactérienne, Institut Pasteur à Paris (coordinateur scientifique)</li> <li>- <b>Dr Sara EYANGO</b>, <b>Dr Mathurin TEJIOKEM</b>, Centre Pasteur du Cameroun</li> <li>- <b>Pr Raymond KOUASSI N'GUESSAN</b>, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire</li> </ul>			
Collaborateurs à Madagascar			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pr Annick Lalaina ROBINSON</b>, Centre Hospitalo-Universitaire Mère enfant de Tsaralàlana (CHUMET), Antananarivo</li> <li>- <b>Dr Mbola RAKOTOMAHEFA</b>, <b>Pr Honoré RAOBIJAONA</b>, Service de Pédiatrie de l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana (HUIRB), Antananarivo</li> <li>- <b>Dr Lova RAVELOMANANA</b>, Hôpital Universitaire Mère et Enfant Ambohimandra (HUMEA), Antananarivo</li> <li>- <b>Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT)</b>, Ministère de la Santé Publique, Madagascar</li> </ul>			
Date début : <b>Juin 2014</b>	Date fin : <b>Déc 2017</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financements : <b>Fondation TOTAL</b>			
Mots clés : <b>Tuberculose pédiatrique, diagnostic, algorithme, GeneXpert</b>			

## I. Contexte et justification

La tuberculose (TB) est une des principales maladies responsables de décès en particulier chez les enfants dans le monde. Ces derniers peuvent généralement être infectés par le bacille tuberculeux quand ils sont exposés à un patient tuberculeux pulmonaire à microscopie positive. Les enfants de moins de 5 ans ont un risque plus élevé de développer la maladie même chez les sujets immunocompétents à cause de leur système immunitaire moins développé.

L'évaluation du fardeau de la TB pédiatrique est difficile à établir pour de nombreuses raisons : la difficulté du diagnostic définitif, la présence fréquente d'une TB extrapulmonaire alors que la priorité en santé publique est le dépistage des patients à frottis positifs, et les liens insuffisants entre les pédiatres et les programmes nationaux contre la TB. L'incidence des cas de TB diagnostiqués chez l'enfant est variable selon les pays, dépendant de la prévalence de la maladie, de la structure par âge de la population mais aussi des outils de diagnostic disponibles.

Les nouvelles technologies de diagnostic telles que GeneXpert et les méthodes alternatives de recueil d'échantillons bactériologiques sont des alternatives intéressantes à la culture de *M. tuberculosis* qui est longue et fastidieuse et aux aspirations gastriques, examens invasifs et nécessitant le plus souvent une hospitalisation.

## II. Objectifs

L'objectif est d'identifier des algorithmes optimaux pour le diagnostic de la TB intrathoracique chez l'enfant en fonction de différents environnements et niveaux de ressources de prise en charge.

Plus spécifiquement, il s'agit de :

- Evaluer le test GeneXpert et les méthodes alternatives de prélèvement bactériologiques (aspiration nasopharyngée, selles) pour le diagnostic de la TB intrathoracique pédiatrique.
- Identifier les déterminants des faux positifs et des faux négatifs pour chaque outil diagnostic.
- Evaluer la performance du score pédiatrique utilisé par les pédiatres.

## III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective menée dans les hôpitaux pédiatriques des capitales des trois pays impliqués. Après une évaluation initiale clinique, les cliniciens posent un diagnostic en utilisant les algorithmes nationaux pour la TB. Les enfants identifiés avec une TB intrathoracique sont traités selon les recommandations nationales.

Environ 1500 enfants cliniquement suspects de TB intrathoracique doivent être dépistés pour obtenir 420 enfants tuberculeux sur les 3 pays pendant la durée de l'étude qui est de 3 ans.

Au cours de ce dépistage, un examen clinique complet et des examens biologiques sont faits. Des échantillons cliniques sont recueillis par les méthodes conventionnelles (crachat, tubage gastrique) et par des méthodes alternatives (string test, aspiration nasopharyngée, selles). Les analyses bactériologiques pour le diagnostic de la TB sont effectuées par la microscopie, la culture et le test GeneXpert.

Chaque enfant ayant répondu aux critères d'inclusion est classé en tuberculose confirmée, probable, possible, improbable ou non tuberculeux.

La performance des nouveaux outils diagnostiques et des méthodes alternatives de prélèvement bactériologique sera évaluée en décrivant leur sensibilité et spécificité respectives.

L'élaboration d'algorithmes se fera en tenant compte du coût de chaque test, de leur sensibilité et de leur spécificité respectives, et des capacités des laboratoires disponibles.

#### IV. Etat d'avancement

La réunion de lancement du projet a eu lieu à l'Institut Pasteur de Madagascar les 18 et 19 novembre 2014 avec la participation des représentants des Instituts Pasteur à Paris, Côte d'Ivoire, Madagascar, du Centre Pasteur du Cameroun, des représentants des hôpitaux à Antananarivo.

Les autorisations au niveau du PIRC/CoRC (Institut Pasteur) et des comités nationaux d'éthique respectifs des trois pays ont été obtenues. Après le développement des procédures par l'Unité de réalisation d'étude clinique (UREC) de l'IPM les formations au niveau de chaque site clinique à Antananarivo, à Yaoundé et à Abidjan ont eu lieu.

A Antananarivo, du 22 mars 2016 au 31 décembre 2016, 186 participants ont été recrutés, avec respectivement, 15 personnes recrutées pour l'Hôpital Universitaire Mère et Enfant Ambohimandra (HUMEA), 118 pour le Service de Pédiatrie de l'Hôpital Universitaire de Joseph Raseta de Befelatanana (HUJRB) et 53 pour le Centre Hospitalo-Universitaire Mère Enfant de Tsaralalana (CHUMET).

#### V. Impacts

- Développement d'algorithmes optimaux pour le diagnostic de la TB chez l'enfant.
- Renforcement des capacités de diagnostic de la TB chez les enfants et mise en place des méthodes de diagnostic rapides dans les différents pays impliqués.



TB-SLIDE		Distribution spatiale des génotypes des souches cliniques <i>Mycobacterium tuberculosis</i> à Antananarivo. Etude pilote	
Correspondant : <b>Voahangy RASOLOFO</b>		Email : <a href="mailto:vrasolof@pasteur.mg">vrasolof@pasteur.mg</a>	<b>Date de rédaction</b> 03/03/2017  <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar, France  <b>Budget total</b> 7 295 € de bourse 7 500 € PI
Co-investigateur IPM - <b>Noël H. RATOVOVONIRINA</b> , unité des mycobactéries, <a href="mailto:harijaona@pasteur.mg">harijaona@pasteur.mg</a> - <b>Fanjasoa RAKOTOMANANA</b> , unité d'épidémiologie, <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a> - <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b> , unité des mycobactéries, <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> - <b>Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA</b> , unité mycobactéries, <a href="mailto:solohery@pasteur.mg">solohery@pasteur.mg</a> Co-investigateur hors IPM - <b>Christophe SOLA, Guislaine REFREGIER</b> , Institut de Génétique et Microbiologie UMR8621, Université Paris-Sud, Orsay, France		Tél : <b>+261 20 22 412 72</b>	
<b>Date début</b> : 1/07/2012	<b>Date fin</b> : <b>31/08/2015</b>	<b>Durée (mois)</b> : <b>36</b>	
<b>Financements :</b> <b>Bourse du Gouvernement Français ; Financement Projet interne IPM</b> <b>Mots clés : <i>M. tuberculosis</i>, lames bacilloscopie, génotypage, SIG, clusters</b>			

## I. Contexte et justification

Le génotypage des souches de la TB ont permis le suivi moléculaire de la TB. Le spoligotyping est une méthode de génotypage des souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) qui a été largement utilisée dans la classification des souches TB dans le monde. Malgré le niveau de discrimination relativement faible du spoligotyping par rapport aux autres méthodes de génotypage du CMTB, elle est utilisée pour une première identification rapide des isolats cliniques de la TB et permet de suggérer une probable transmission récente de la maladie.

D'un autre côté, les études utilisant le Système d'Information Géographique (SIG) ont montré des caractéristiques géographiques de maladies. Ces études ont démontré des agrégats significatifs de TB dans plusieurs pays dans le monde dont Madagascar. Une association des méthodes de SIG avec les méthodes de génotypage pourrait permettre de distinguer les zones à forte charge de TB et retracer les zones de transmission de TB. Ceci permettrait de mieux orienter les stratégies de lutte contre la TB par l'identification des zones les plus touchées et qui seront prioritaires pour les actions à mener.

## II. Objectifs

L'objectif de ce projet est d'associer SIG et génotypage pour la détermination de hot spots de TB à Antananarivo :

- Etudier la diversité génétique des souches circulant à Antananarivo
- Cartographier les zones associées à ces agrégations spatiales de TB.
- Déceler des zones potentielles de forte transmission de TB.

## III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective sur des patients TB pulmonaire à microscopie positive (TPM+) dans 20 centres de diagnostic et de traitement de TB (CDT) de la commune urbaine d'Antananarivo durant 8 mois. Après leur consentement éclairé, une fiche d'information a été remplie et le crachat prélevé pour les analyses. L'ADN, extrait à partir de la culture issue de crachats de patients, a été utilisé pour le spoligotyping sur la plateforme Luminex®. Un cluster génotypique a été défini comme un groupe de souches présentant le même spoligotype.

Les patients TB ont été localisés par « Fokontany » et la distribution de cas de TB a été analysée avec le logiciel SatScan® avec la méthode de balayage spatiale de Kulldorff. Les zones touchées par les éventuels clusters spatiaux de TB ont été cartographiées avec QuantumGIS.

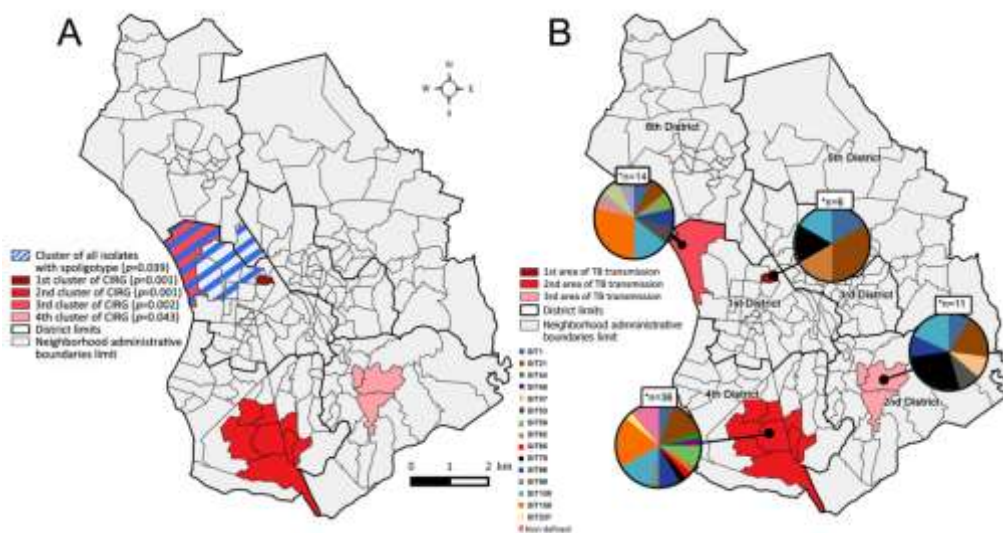
#### IV. Résultats

Cinq cent vingt-trois patients TPM+ ont été recrutés, dont 467 patients ont été inclus. 394 spoligotypes ont été obtenus à partir d'ADN extrait de cde la culture avec un taux de clusterisation génotypique de 88,07%.

Les analyses spatiales des cas de TB ont montré un cluster spatial de TB et l'analyse des cas de TB avec des profils génétiques répétés ont montré 4 clusters spatiaux dont l'un est superposé au précédent cluster spatial de cas de TB (Figure 1A).

En conclusion, la combinaison du génotypage et des analyses spatiales semble mettre en exergue des zones pouvant être associées à une transmission active de la TB à Antananarivo.

**Figure 1 :** A) les clusters spatiaux de TB à Antananarivo ; B) diversité des isolats cliniques de TB dans les clusters spatiaux.



#### V. Impacts

- Identification de zones à fort potentiel de transmission de la TB à Antananarivo.
- Mise à disposition d'un outil permettant de déterminer les zones à fort potentiel de transmission de TB pour le Programme national de lutte contre la TB.

TB-Prot_Inh		Analyse protéomique des souches <i>M. tuberculosis</i> résistantes à l'isoniazide	
Correspondant : <b>Voahangy RASOLOFO</b>		Email : <a href="mailto:vrasolof@pasteur.mg">vrasolof@pasteur.mg</a>	<b>Date de rédaction</b> 30/03/2016  <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar. Gand, Belgique
		Tél : +261 20 22 412 72	
<b>Co-investigateurs IPM</b> - <b>Marie Sylvianne RABODOARIVELO</b> , Unité des mycobactéries, msylvianne@pasteur.mg <b>Co-investigateur hors IPM</b> - <b>Dr Anandi MARTIN</b> , Laboratoire de microbiologie, Université de Gand, Belgique (LM-UGent), <a href="mailto:Anandi.Martin@UGent.be">Anandi.Martin@UGent.be</a> , (coordonnateur du projet multicentrique) - <b>Dr Juan Carlos PALOMINO</b> , <b>Dr Peter VANDAMME</b> , Université de Gand, Belgique			
Date début : <b>01/10/2014</b>	Date fin : <b>01/10/2017</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financements : <b>Les Amis des Instituts Pasteur à Bruxelles</b>			
Mots clés : <b>Isoniazide, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, résistance, protéomique quantitative</b>			

## I. Contexte et justification

La compréhension du mode d'action des anti-tuberculeux et des résistances est importante pour le contrôle de la tuberculose (TB). La protéomique est une approche permettant de comprendre l'état physiopathologique d'un système biologique comme les mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques. L'isoniazide (INH), un antituberculeux de première ligne, a une efficacité élevée contre les bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). La résistance à l'INH est un problème pour le traitement de la maladie. Environ 75% des résistances à l'INH sont dues à des altérations ou mutations au niveau des gènes *KatG* et *InhA* et 20-25% à des mécanismes encore indéterminés. La méthode 2D-Liquide Chromatographie (2DLC) – MS/MS (Spectrométrie de masse en tandem) est une technique sensible, ayant une résolution élevée pour l'identification des composés protéiques.

## II. Objectif

Explorer les mécanismes d'acquisition de la résistance à l'INH chez les souches *Mtb* par l'approche protéomique, mécanismes qui pourraient contribuer à la recherche d'une nouvelle cible thérapeutique pour la TB.

## III. Méthodes

La mise au point de la méthode d'extraction des protéines a été faite à partir des souches *M. smegmatis*, *M. fortuitum* et *Mtb*. La méthode 2DLC MS/MS a été utilisée pour l'identification et quantification des protéines (Université de Gand, Belgique). Trois types d'échantillons *Mtb* ont été analysés en triplicates: une souche sensible, 2 isolats cliniques mono-résistants à l'INH dont l'un ayant des mutations sur les gènes de résistance à l'INH connus et l'autre sans mutation. Les échantillons ont été analysés sous deux conditions différentes: traités avec l'INH et non traités. Pour chaque condition, le protéome de chaque isolat clinique résistant à l'INH a été comparé à celui de la souche sensible. Les protéines exprimées de manière différentielle ( $p < 0.005$ , ANOVA) entre les échantillons résistants et sensibles ont été considérées pour l'analyse comparative des protéomes.

## IV. Résultats

La méthode de lyse par sonication suivie d'un broyage à billes a donné le meilleur rendement en protéines. Des protéines intactes (pas de dégradation) ont été observées par SDS PAGE. Un faible taux de faux positifs (2%) a été constaté lors de l'identification des protéines dans la base de données protéiques de *Mtb* H37Rv, souche de référence. Une faible variation de l'intensité des signaux MS/MS identifiés (10%) a été observée pour chaque run, confirmant une certaine reproductibilité. L'analyse comparative des données protéomiques des souches *Mtb* résistantes à l'INH et de la souche sensible est en cours.

## V. Impacts

Ces informations pourront être utiles pour le développement de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux marqueurs de la résistance à l'INH.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Rabodoarivelo MS, Aerts M, Vandamme P, Palomino JC, Rasolofo V, Martin A. Optimizing of a protein extraction method for *Mycobacterium tuberculosis* proteome analysis using mass spectrometry. J Microbiol Methods. 2016;131:144-147.

### VI.2. Communications affichées

- Rabodoarivelo MS, Aerts M, Vandamme P, Devreese B, Palomino JC, Rasolofo V, Martin A. Proteomic analysis of isoniazid resistant and susceptible clinical isolates of M. tuberculosis. Marie Sylvianne Rabodoarivelo, 37ème congress de l' « European Society of Mycobacteriology (ESM), 03 -06 juillet 2016, Catane, Italie.

UBE-BIRDY		Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low income countries.	
Correspondants : - <b>Jean Marc COLLARD</b> - <b>Perlinot HERINDRAINY</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:perlinot@pasteur.mg">perlinot@pasteur.mg</a>		Email : <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 17/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Frédérique RANDRIANIRINA</b> , Centre de Biologie Clinique, <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a> - <b>Elisoa RATSIMA-HARINIAINA</b> , Centre de Biologie Clinique, <a href="mailto:elisoa@pasteur.mg">elisoa@pasteur.mg</a> - <b>Equipe BIRDY de Tana et Moramanga</b> , <a href="mailto:echarli@pasteur.mg">echarli@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Moramanga. Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Didier GUILLEMOT, Elisabeth DELAROQUE-ASTAGNEAU, Bich-Tram HUYNH, Michael PADGET</b> , Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Maladies Infectieuses (PhEMI), Institut Pasteur, Université de Versailles St Quentin, Paris. - <b>Maud SEGUY, Fanny CHERBLANC</b> , Division International, Institut Pasteur à Paris. - <b>Benoît GARIN</b> , Laboratoire Immuno-Hématologie, CHU Pointe-à-Pitre/Abymes, Guadeloupe - <b>Antananarivo</b> : Hôpital de Befelatanana, Hôpital Mère-Enfant de Tsaralàlana, Hôpital CENHOSOA, OSTIE, Clinique Fidy, Clinique Ste Fleur, Marie Stopes International. - <b>Moramanga</b> : CHDII, CSBU, CSMI, SMIMO, Dispensaire des sœurs.			
Date début : <b>01/04/2012</b>	Date fin : <b>31/12/2017</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	
Financements : - <b>Fondation de la Principauté de Monaco</b> , Monaco. - <b>Institut Pasteur</b> , France.		620 000,00 € 124 000,00 € <b>Budget total</b> 744 000,00 €	
Mots-clés : <b>Infections pédiatriques, résistances aux antibiotiques, communautaire.</b>			

## I. Contexte et justification

Comme le souligne l'Objectif 4 du Développement du Millénaire (MDG4), la santé infantile entre 0 et 5 ans constitue un axe d'action prioritaire dans les Pays à Faibles Revenus (PFR). Le premier mois de vie est la période où la diminution de mortalité observée 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 survenant à la suite d'infections.

En l'absence de réseau de surveillance, seules des études, principalement transversales, permettront de dresser un état des lieux de la résistance aux antibiotiques des bactéries liées aux infections des jeunes enfants dans les PFR. La résistance aux antibiotiques des pathogènes à l'origine des infections néonatales semble avoir atteint un niveau inquiétant, à la fois à l'hôpital mais aussi en communauté. Cependant, la grande hétérogénéité, notamment dans la méthodologie, le choix des populations et les techniques de laboratoire utilisées, rend difficile 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 PFR. 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 [Projet BIRDY <https://www.youtube.com/watch?v=pas02c2HLOA>].

## II. Objectifs

L'objectif principal de ce projet est d'évaluer l'incidence ainsi que les conséquences médicales et économiques des infections graves néonatales et infantiles causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques. L'enquête concerne à la fois les infections associées aux soins de santé et celles acquises en collectivité [<http://www.charlproject.org>].

## III. Méthodes

### III.1. Population de l'étude et recrutement

Cohorte de nouveaux nés et d'enfants jusqu'à l'âge de 18 mois. Le recrutement se fait à 2 moments : au moment de l'accouchement ou en amont de l'accouchement lors d'une phase appelée pré-inclusion. L'exhaustivité du recrutement des naissances vivantes dans la population/zone géographique rural/urbain, est recherchée. Les sites d'étude sont constitués de trois quartiers du 3<sup>ème</sup> arrondissement de la Commune Urbaine d'Antananarivo (CUA) : Avaradoha, Besarety, Soavinandriana et de 6 quartiers de la Commune Urbaine de Moramanga : Ambohimadera, Ambohitranjavidy, Moramanga ville, Tanambao, Tsarahonenana, Tsaralàna.

Le suivi des enfants est réalisé sur les 18 premiers mois de vie. En cas de fièvre authentifiée ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), 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 biologiques sont acheminés au Centre de Biologie Clinique (CBC) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) où ils sont analysés.

### III.2. 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 résultats d'analyses microbiologiques qui sont transmises au médecin. Dans le cas d'une entérobactérie résistante aux céphalosporines, le traitement par l'imipénème est fourni si nécessaire.

### III.3. Biobanque

Au CBC et dans l'Unité de bactériologie expérimentale à l'IPM, chaque souche isolée est congelée et conservée dans un congélateur à  $-80^{\circ}\text{C}$ , de même que certains prélèvements.

## IV. Résultats et discussion

L'étude pilote s'est déroulée du 17 septembre 2012 au 31 octobre 2014. La phase complète du programme BIRDY a commencé le 01 novembre 2014 et est prévue se terminer en juillet 2017. La durée de suivi des enfants inclus dans le programme complet est de 18 mois. Au 31/12/2016 (52 mois après le démarrage du projet BIRDY), le bilan de l'activité était le suivant :

	Antananarivo	Moramanga	Total
Enfants	821	1180	2001
Consultations	3684	4775	8459
Hospitalisations	193	127	320

La dernière pré-inclusion des femmes s'était déroulée le 30 septembre 2015. A partir du 1<sup>er</sup> octobre 2015, le projet BIRDY ne faisait plus de nouvelles inclusions de bébés (sauf inclusion des bébés nés des mères pré-incluses jusqu'au 30 septembre 2015).

Les premiers résultats validés de la cohorte prospective de l'étude pilote (981 nouveau-nés entre septembre 2012 et octobre 2014) ont montré que l'incidence des infections néonatales acquises dans la communauté était de 35,8 cas (pour les cas définis et probables) pour 1000 naissances vivantes [95% CI, 25,4-50,8]. La majorité des infections étaient survenues au cours de la première semaine de vie (27/32,

85%) et les pathogènes les plus fréquemment isolés étaient des bactéries à gram négatif (28/35, 80%). Le taux d'incidence de l'infection néonatale multirésistante était de 5,5 cas pour 1000 naissances vivantes [IC 95%, 2,2-13,2]. Près de deux tiers des pathogènes isolés (21/35) étaient résistants aux recommandations actuelles de traitement de l'Organisation Mondiale de la Santé pour le sepsis néonatal (combinaison d'ampicilline et de gentamicine). En ce qui concerne les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et les espèces staphylococciques résistantes à la méthicilline, le taux d'incidence de l'infection néonatale résistante, définie et sévère était de 5,5 cas pour 1000 naissances vivantes [IC 95%, 2,2-13,2]. Dans l'ensemble, le taux de létalité des enfants était de 13% (9/69), avec 5 et 4 décès, probablement causés par des infections graves définies, probables et possibles, respectivement. Les pathogènes potentiels responsables des cas probables d'infections étaient des *E. coli* chez 3 nouveau-nés et *Streptococcus agalactiae* (streptocoques du groupe B : GBS) chez 2 jumeaux. Tous les décès néonataux étaient survenus au cours de la première semaine de vie. Une étude antérieure portant sur la colonisation rectale d'entérobactéries productrices de BLSE chez 356 femmes enceintes à l'accouchement à Antananarivo et Moramanga avait montré une prévalence de 18,5% [IC 95%, 14,5-22,6]. Les 66 isolats producteurs de BLSE comprenaient comme espèces *E. coli* (n = 66), *Klebsiella* spp. (N = 11), *Enterobacter cloacae* (n = 5), *Citrobacter freundii* (n = 3) et *Morganella morganii* (n = 1). Quarante-cinq isolats portaient un gène *bla*<sub>CTX-M</sub>, 15 portaient des gènes *bla*<sub>SHV</sub> et *bla*<sub>CTX-M</sub> et 2 portaient un gène *bla*<sub>SHV</sub>. Tous les gènes séquencés codaient pour des BLSE de type SHV-12, CTX-M15 et ou une pénicillinase TEM-1 (non ESBL). Une souche de *K. pneumoniae* qui avait été isolée chez une femme enceinte était une souche productrice de métallobêta-lactamase de type New Delhi (NDM-1) [AAC, 2015; 59: 3652-55].

D'autre part, depuis novembre 2013, le programme BIRDY avait engagé un partenariat avec la mutuelle de santé AFAFI (« Aro ho an'ny FAhasalaman'ny Flanakaviana ») afin qu'elle puisse proposer une couverture santé à une population recrutée dans l'étude pilote (environ 850 familles). Le partenariat avait pour objet l'extension de la couverture des soins de santé aux mamans BIRDY, ainsi qu'aux membres de famille des bébés BIRDY. Une analyse coûts/bénéfices est en cours de réalisation.

Le bailleur de fonds (DCI de Monaco) a délégué une Volontaire Internationale (VIM) sur le projet en soutien aux équipes de terrain, avec pour mission de faire de la sensibilisation en communauté et au niveau des collaborateurs de santé par rapport aux points critiques identifiés dans nos analyses et résultats en vue d'améliorer la prise en charge des nouveau-nés et d'éviter les infections qui les menacent.

Par ailleurs, différents projets satellites greffés sur le programme BIRDY ont démarré en octobre 2015, à savoir :

- Role of intestinal carriage in the global emergence of multidrug resistant and hypervirulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: a population biology approach (fiche BEx-Kpn).
- Acquisition of antibiotic resistant bacteria and development of the gut microbiome in neonates in low-income countries (fiche EPI-PTR 558 – Microbiome).
- Non-prescribed Antibiotics for Children in Madagascar-Sources, Distribution Patterns, and Chemical Analysis. Ce dernier a donné lieu à une publication.

## V. Impact

Les données épidémiologiques et microbiologiques recueillies jusqu'à la fin du projet 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 facteurs de risques associés. Ce travail permettra aussi de guider le choix des traitements empiriques et à terme pour aider à l'amélioration globale des soins que nécessite ces infections par l'élaboration de lignes directrice mieux adaptés aux spécificités locales. Par ailleurs, la mise en place de cette cohorte de jeunes enfants pourrait

aussi servir de support pour la construction d'une véritable plate-forme de recherche appliquée permettant l'évaluation de vaccins, ou d'outils de diagnostics rapides.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Huynh BT, Padget M, Garin B, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D; BIRDY study group. Bacterial neonatal sepsis and antibiotic resistance in low-income countries. Lancet. 2016;387(10018):533-4. BIRDY study group : Borand L, Chon T, de Lauzanne A, Goyet S, Hem S, Kerleguer A, Lach S, Ngo V, Tarantola A, Touch S, Collard JM, Herindrainy P, Piola P, Raheliarivao BT, Randrianirina F, Ndir A, Richard V, Seck A, Bercion R, Gassama Sow A, Diouf JB, Dieye PS, Sy B, Ndao B, Seguy M, Kermorvant-Duchemin E, Watier L.

### VI.2. Communications orales

#### Communication grand public

- Projet BIRDY : <https://www.youtube.com/watch?v=pas02c2HLOA>



UBE-ChART		Dynamique de transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) en néonatalogie	
Correspondants : - <b>Jean Marc COLLARD</b> - <b>Volasoa ANDRIANOELINA</b> , <a href="mailto:volasoa@pasteur.mg">volasoa@pasteur.mg</a>		Email : <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 24/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Perlinot HERINDRAINNY</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:perlinot@pasteur.mg">perlinot@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Zo ZAFITSARA</b> , Service de néonatalogie, CENHOSOA, Antananarivo - <b>Lulla OPATOWSKI, Mélanie BONNEAULT, Bich-Tram HUYNH</b> , Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Maladies Infectieuses (PhEMI), Institut Pasteur à Paris. - <b>Benoît GARIN</b> , Laboratoire Immuno-Hématologie, CHU Pointe-à-Pitre/Abymes, Guadeloupe.			
Date début : <b>1/01/2014</b>	Date fin : <b>01/01/2016</b>	Durée (mois) : <b>24</b>	
Financements : - <b>ACIP, Institut Pasteur</b> , France, ACIP A-22-2013		Budget total 13 500 €	
Mots-clés: <b>Portage, colonisation, BMR, néonatalogie, environnement</b>			

## I. Contexte et justification

La diffusion des bactéries multi-résistantes (BMR) a un impact important sur les établissements de santé du monde entier, aggravant le pronostic des malades infectés et augmentant les dépenses liées à leur prise en charge. Malgré le peu de données de qualité disponibles, quelques études montrent que ces BMR ont largement diffusé dans les hôpitaux africains. Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) et les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (EBRCIIIG) sont les BMR les plus préoccupantes. La résistance des EBRCIIIG est principalement assurée par la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) de type CTX-M dont la diffusion est qualifiée de pandémique. La résistance à la méthicilline des *S. aureus* est liée à la synthèse d'une protéine de liaison à la pénicilline, la PLP2a, qui possède une faible affinité pour les Bêta-lactamines. Quelques clones de SARM ont émergé et sont responsables à eux seuls de la plupart des infections nosocomiales dans le monde, bien que la majorité des clones majeurs en Afrique soient rarement retrouvés sur les autres continents. Par ailleurs, les infections néonatales dans les pays en voie de développement (PVD) sont considérées comme une cause prédominante de létalité et ont été identifiées comme un axe d'amélioration indispensable pour faire reculer la mortalité infantile. Les étiologies bactériennes sont en majorité des entérobactéries multi-résistantes aux antibiotiques d'acquisition nosocomiale. L'infection néonatale est considérée comme l'étape finale succédant à une série d'évènements antérieurs de portage, de colonisation et de contamination de la mère, du personnel soignant et de l'environnement. En effet, les infections ne représentant que la partie « émergée de l'iceberg », l'analyse épidémiologique de la résistance se doit d'évaluer aussi les dynamiques de colonisation.

## II. Objectifs

L'objectif principal de ce projet était de mesurer et d'analyser les évènements de transmission inter-individuelle d'EBRCIIIG de manière à modéliser la transmission de ces bactéries dans un service de néonatalogie.

### III. Méthodes

#### III.1. Population

Il s'agissait d'une cohorte prospective constituée de nouveau-nés hospitalisés, de l'accompagnant principal et de l'ensemble des personnels soignants dans le service de néonatalogie, de l'hôpital CENHOSOA à Antananarivo.

#### III.2. Inclusion des participants et prélèvements

A l'inclusion, des prélèvements systématiques du nouveau-né, de son accompagnateur principal et de l'ensemble du personnel soignant (écouvillonnage de l'ampoule rectale ou émission de selles) ont été effectués pour détecter la colonisation des EBRCIIIG au niveau intestinal. Le portage d'EBRCIIIG au niveau des mains était recherché uniquement chez l'accompagnant principal et le personnel soignant. En présence de lésions cutanées, un prélèvement avait été effectué pour détecter la colonisation par EBRCIIIG, mais également des bactéries pathogènes. Des prélèvements environnementaux ont été réalisés en début, milieu et fin de projet sur les sources de contaminations à risque. Les données sur les caractéristiques socio-démographiques et les antécédents médicaux ont été aussi collectés.

#### III.3. Suivi des participants

Le type de prélèvements était le même qu'à l'inclusion. Le rythme de ces prélèvements dépendait de la durée de l'hospitalisation: pour les nouveau-nés et l'accompagnant principal, tous les 7 jours, si la durée d'hospitalisation était >7 jours, dans le cas contraire, uniquement lors de la sortie de l'hôpital. Le personnel soignant était prélevé de façon hebdomadaire. Pour l'accompagnant principal et le personnel soignant, la recherche d'EBRCIIIG au niveau des mains se faisait tous les deux jours. Les données enregistrées concernaient les facteurs de risque présumés de portage/colonisation et de transmission: topologie relationnelle, les actes invasifs effectués, l'administration d'antibiotiques que ce soit de manière préventive ou curative, la consommation d'antibiotiques de l'accompagnant principal, les hospitalisations et les périodes de travail du personnel soignant.

#### III.4. Recueil des données bactériologiques

**Procédures microbiologiques**: Les étapes de microbiologie clinique comprennent des cultures sur milieux sélectifs, une identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF, un antibiogramme par la méthode de diffusion en milieu gélosé selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie et une conservation par congélation à -80°C des colonies.

**Procédures moléculaires**: Séquençage du génome bactérien pour le criblage des gènes de résistance et/ou virulence. Calcul des homologues entre souches BMR de même espèce et réalisation d'arbres phylogénétiques dans le but de confirmer et quantifier la transmission des BMR.

### IV. Résultats et discussion

L'étude a débuté le 27/08/2014. Vingt-deux nouveau-nés (68 écouvillonnages rectaux), 24 accompagnants (48 émissions de selles, 62 appositions de doigts) et 21 personnels soignants (105 émissions de selles, 268 appositions de doigts) ont été inclus et 98 prélèvements environnementaux effectués. Au total, 649 prélèvements ont été inclus dans l'étude jusqu'au 06/03/2015. Après culture sur le milieu sélectif CHROMagar ESBL, 25% des prélèvements (N=163) ont donné des colonies sur le milieu sélectif, dont la majorité était représentée par des *Escherichia coli* (36%), des *Klebsiella pneumoniae* (33,5%), des *Enterobacter* spp. (17%), mais aussi par d'autres bactéries minoritaires comme *Cronobacter sakazakii*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Acinetobacter* spp. La majorité de ces souches (N=288; 89%) produisait une BLSE. Les prévalences de colonisation par des BMR à l'inclusion pour les nouveau-nés, accompagnants et personnels soignants étaient respectivement 46% (IC 95%: 25-67), 46% (IC 95%: 26-66) et 38% (IC 95%: 17-59). Les taux d'acquisition (acquisition prolongée ou temporaire) pour les non-porteurs après l'inclusion

étaient de 62% (IC 95%: 36-88), 50% (IC 95%: 22-78) et 23% (IC 95%: 0-46) respectivement pour les personnels soignants, les nouveau-nés et les accompagnants.

Au total, 68 souches bactériennes (*E. coli* (N=51), *K. pneumoniae* (N=13) et *E. cloacae* (N=4)) supposées être transmises entre les entités étudiées sur base des critères phénotypiques (même espèce et même antibiogramme) et spatio-temporels ont été séquencées (génomme entier). Les séquences sont en cours d'analyse afin de mettre en évidence des liens phylogéniques entre les souches et d'ainsi définir les différents clones circulants dans le service de néonatalogie durant la période de l'étude. Cette caractérisation nous permettra de confirmer mais aussi de quantifier la transmission des différents clones entre les personnes et de déterminer les différentes routes de transmission.

Par ailleurs, ces séquences ont déjà été analysées avec le logiciel Resfinder afin d'identifier les gènes de résistance aux antibiotiques (génotype) et les résultats comparés à ceux de la sensibilité aux antibiotiques (phénotype) : parmi ces 68 souches bactériennes, 53 produisaient une BLSE codée par des gènes *bla*<sub>CTX-M-15</sub> (n=46 ; 87%), *bla*<sub>CTX-M-27</sub> (n=3), *bla*<sub>CTX-M-1</sub> (n=1), *bla*<sub>CTX-M-14</sub> (n=1), *bla*<sub>CTX-M-124</sub> (n=1), et *bla*<sub>OKP-B-7</sub> (n=1).

Cinquante et une souches (96%) produisant une BLSE présentaient aussi une résistance aux fluoroquinolones (ciprofloxacine). Parmi les souches contenant le gène *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, 21 (46%) étaient porteuses du gène *aac(6')Ib-cr*, 8 (17%) du gène *qepA* et 1 (2%) du gène *oqxA*. La souche contenant le gène *bla*<sub>CTX-M-14</sub> était porteuse du gène *aac(6')Ib-cr* ; la souche contenant le gène *bla*<sub>OKP-B-7</sub> portait les gènes *aac(6')Ib-cr*, *oqxA*, *oqxA* et *qnrB66*. Quatre souches n'avaient aucun gène de résistance acquis, leur résistance est très certainement due à des mutations dans les gènes chromosomiques *gyrA* et/ou *parC*.

Quarante-trois souches (81%) produisant une BLSE présentaient aussi une résistance aux aminoglycosides (gentamicine). Pour les souches portant le gène *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, 10 (22%) étaient porteuses d'un gène ou d'une combinaison des gènes suivants *aac(6')Ib-cr*, *aac(3)-IId*, *strB*, *strA*, *aadA5*. La souche contenant le gène *bla*<sub>CTX-M-14</sub> était porteuse des gènes *aac(6')Ib-cr*, *strB*, *strA*, *aadA5*; la souche contenant le gène *bla*<sub>CTX-M-1</sub> était porteuse des gènes *strB*, *strA*, *aadA1*; la souche contenant le gène *bla*<sub>CTX-M-27</sub> était porteuse des gènes *strB*, *strA*, *aadA5* et la souche contenant le gène *bla*<sub>OKP-B-7</sub> était porteuse des gènes *aac(6')Ib-cr*, *aac(3)-IId*, *strA* et *strB*.

Ces résultats montrent une circulation substantielle de souches de portage, potentiellement pathogènes pour certaines, résistantes aux CIIG et à d'autres antibiotiques cliniquement importants dans un service de néonatalogie. Ces résultats incitent donc à la plus grande prudence sur l'utilisation des antibiotiques et renforcent la notion d'hygiène essentielle pour contrecarrer leur transmission.

## V. Impact

**Mise en place d'intervention guidée par la scénarisation du modèle.** Le modèle développé et paramétré pour la dynamique de transmission pourra être directement utilisé en vue de guider la mise en place de mesures de contrôle visant à réduire la transmission des BMR dans les services. En effet, plusieurs stratégies de contrôle (ou combinaisons d'entre elles) pourront être simulées et leurs effets sur la prévalence des BMR dans les services comparés. Il sera ainsi possible d'évaluer l'effet de différentes politiques d'hygiène, d'exposition aux antibiotiques ou de réorganisation dans les services sur la diffusion des clones et d'identifier les mesures ou combinaisons de mesures les plus efficaces.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- Collard JM, Andrianoelina HV. Etude de la dynamique de transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) en néonatalogie. Mardi de l'HOMI, 17 Mai 2016, Hôpital CENHOSOA, Antananarivo, Madagascar. Présentation sur invitation

UBE-CHILD's PLAY		Evaluation d'un test moléculaire d'amplification isotherme (LAMP) pour le diagnostic rapide des bactériémies chez l'enfant	
Correspondants : - Jean Marc COLLARD - Lala RAFETRARIVONY, <a href="mailto:fetra@pasteur.mg">fetra@pasteur.mg</a>		Email : <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 24/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - Norohasina Fanja RANDRIAMANGA, Enquêtrice		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - Jean-Claude Manuguerra, Jessica VANHOMWEGEN & Valérie CARO, Pôle d'Identification Virale, Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU), Institut Pasteur à Paris (Investigateur principal) - Cassandre VON PLATEN, Chef de projet Recherche Clinique CRT, Institut Pasteur à Paris - Annick Lalaina ROBINSON, Directrice du Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant Tsaralalàna (CHUMET), Antananarivo			
Date début : 1/04/2016	Date fin : 31/07/2017	Durée (mois) : 17	
Financements : - PTR 471		Budget total 39 650 €	
Mots-clés : Bactériémie, septicémie, enfant, amplification isotherme (LAMP), test de diagnostic rapide			

## I. Contexte et justification

Le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans est le plus élevé en Afrique sub saharienne, principalement en milieu rural où l'accès aux services de santé est généralement difficile. Dans cette région, les bactériémies sont maintenant reconnues comme une des principales causes de mortalité et de morbidité infantile. Bien que des moyens de prévention tels que les vaccins conjugués aient été développés contre un certain nombre de ces infections bactériennes, ils ne sont pas toujours abordables ou disponibles. Dès lors, la prise en charge rapide et efficace des cas reste le principal moyen de réduction des taux de mortalité infantile. Malheureusement, les profils cliniques des maladies pédiatriques sévères liées aux bactériémies se ressemblent considérablement, ce qui rend difficile l'identification de la véritable cause de la maladie sur la seule base de la clinique. En complément des tests rapides d'immunochromatographie sur bandelette, les tests de détection d'acides nucléiques utilisables au chevet du patient (« Point-Of-Care ») permettent l'accès à des méthodes de diagnostic très demandées dans les régions à faibles ressources et à haut taux de morbidité, en particulier pour des applications nécessitant des délais de réponse rapides. Parmi ces méthodes, l'amplification isotherme facilitée par boucle (« LAMP » ou « Loop-mediated isothermal amplification ») semble être un essai prometteur, très adapté aux conditions de terrain. En plus de sa relative simplicité et des faibles coûts d'infrastructures, la technologie LAMP (i) a une température d'incubation moyenne conduisant à un chauffage simplifié à faible consommation d'énergie, (ii) a un rendement élevé de produits d'amplification, pouvant être détecté visuellement ou par des détecteurs simples, (iii) permet l'amplification génétique directe *in situ* de bactéries en raison de leur tolérance supérieure à des inhibiteurs connus de la PCR tels que le sang, (iv) a une grande spécificité et la sensibilité et (v) conduit à une détection rapide des produits souvent en 10 à 20 min. De plus, la préparation des acides nucléiques à partir du sang total peut être intégrée et associée à l'amplification LAMP et à la détection dans des systèmes miniaturisés automatisés, composés de réactifs stables, prêts à l'emploi et d'une instrumentation simple, ne nécessitant pas d'entretien. Ces systèmes doivent néanmoins produire des résultats clairs et facilement interprétables, en plus d'être suffisamment sensibles et spécifiques, être robustes, peu coûteux, fermés et faciles à utiliser par un personnel peu qualifié.

Le test en développement dans le cadre de ce projet sera basé sur une série de réactions d'amplification LAMP indépendantes très sensibles et spécifiques, intégrées dans un dispositif jetable et fermé. L'outil sera constitué d'un ensemble de puits réactionnels interconnectés contenant les amorces lyophilisées pour l'amplification LAMP, ne nécessitant qu'une seule étape de pipetage pour l'ajout de l'échantillon. L'étude sera conduite à Madagascar, Mayotte, au Mali et avec Epicentre en Ouganda. Le présent projet bénéficie de l'expérience et des outils développés par les équipes collaborant dans le cadre de leurs différents programmes de recherche.

## II. Objectifs

L'objectif ultime de cette étude est de produire un dispositif jetable et fermé intégrant la préparation des acides nucléiques à partir du sang total associée à l'amplification LAMP et à la détection des cibles (*S. pneumoniae*, *Salmonella* spp., *S. aureus*, *E. coli* et *H. influenzae* de type b) dans des systèmes miniaturisés automatisés, composés de réactifs stables, prêts à l'emploi et d'une instrumentation simple.

**Objectif principal** : Déterminer les valeurs intrinsèques (sensibilité et spécificité) des tests LAMP individuels en microtubes et du test rapide de terrain pour le diagnostic de chaque pathogène des bactériémies chez les enfants.

**Objectifs secondaires** : i) Déterminer l'apport diagnostique ainsi que la fiabilité des tests individuels et du test rapide de terrain pour le diagnostic des bactériémies chez les enfants ; ii) Identifier les facteurs sociodémographiques et cliniques pouvant influencer les performances du test.

## III. Méthodes

**Type d'étude** : Etude rétrospective multicentrique (Madagascar, Mayotte, Ouganda, Mali)

**Population d'étude** : Considérant une prévalence estimée à 10% des bactériémies, pour Madagascar, 1000 sujets volontaires mineurs de plus de 6 mois et de moins de 15 ans ayant consulté l'une des structures de santé pour un accès fébrile devront être recrutés pour avoir 100 sujets positifs aux cinq germes ciblés.

**Méthodes** : Les performances des tests LAMP individuels (en microtubes) et du test rapide de terrain seront comparées aux tests bactériologiques de référence (l'hémoculture) sur la base des critères d'évaluation suivant :

- Critère principal d'évaluation : la validité intrinsèque du test déterminée par la spécificité et la sensibilité du test.
- Critères secondaires d'évaluation : les rapports de vraisemblance et de surface situés sous la courbe ROC (« Receiver Operating Curve ») pour évaluer l'apport diagnostique du test.

## IV. Résultats et discussion

En 8 mois (Mai 2016-Janvier 2017), 189 hémocultures ont été récoltées à partir de 177 enfants fébriles ; 12 ont été ré-inclus pour des raisons médicales (fièvre persistante, rechute...) ou suite à une contamination du prélèvement. L'âge moyen des enfants inclus était de 3,77 ans et 50% des enfants avaient moins de 2,16 ans. Le sex ratio (F/M) était de 1,01. Soixante-treize (73,5) % des patients (139/189) avaient reçus une antibiothérapie durant les 7 jours précédant leur inclusion dont principalement de la ceftriaxone (48%, 67/139).

Trente-sept hémocultures (19.5%) étaient positives dont 24 (64.8%) étaient cliniquement significatives (trois d'entre elles étaient polymicrobiennes) et 13 (35%) présentaient des contaminations probables. Au total, 42 souches bactériennes ont été isolées dont des entérobactéries qui étaient prédominantes (n=15) suivies par des bactéries à gram positif (n=6), des bactéries à gram négatif autres que des entérobactéries (n=4) et des bactéries opportunistes (n=3).

Onze entérobactéries sur 15 (73%) produisaient des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et 5 d'entre-elles étaient aussi résistantes aux fluoroquinolones. Aucun *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) n'a été détecté, mais 6 staphylocoques à coagulase-négative sur 11 des (54%) étaient résistants à la méthicilline.

En conclusion, après cette première année d'inclusion, le nombre d'hémocultures récoltées était bien en deçà du nombre prévu (on vient d'inclure un deuxième site de recrutement) et les principales causes de bactériémies des enfants à Madagascar ne correspondaient pas au panel des 5 bactéries préalablement choisies (6/37 hémocultures correspondaient à une de ces 5 espèces). L'étude à Madagascar a montré une grande diversité bactérienne dans les hémocultures réalisées dont principalement des entérobactéries.

## V. Impact

L'outil de diagnostic qui sera produit à l'issu de ce projet de recherche sera facile à manipuler pour les personnels de santé et moins coûteux par rapport aux examens de routine pour le diagnostic des bactériémies. Le diagnostic au chevet du malade (« Point-Of-Care ») des agents pathogènes permettra une prise en charge rapide et efficace des enfants malades, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité dues aux bactériémies.

UBE-Kpn			Etude et caractérisation de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> multirésistantes et hypervirulentes en portage humain chez la femme enceinte		
Correspondants : - Jean-Marc COLLARD - Andriainaina RAKOTONDROA, <a href="mailto:aina@pasteur.mg">aina@pasteur.mg</a>		Email : <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 24/02/2017	
Co-investigateurs de l'IPM : - Perlinot HERINDRAINNY, Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:perlinot@pasteur.mg">perlinot@pasteur.mg</a> - Equipe BIRDY de Tana et Moramanga, <a href="mailto:echarli@pasteur.mg">echarli@pasteur.mg</a>			Lieux des travaux Antananarivo, Moramanga. Madagascar		
Co-investigateurs hors IPM : - Sylvain BRISSE, Investigateur principal, Microbial Evolutionary Genomics, Institut Pasteur à Paris (IPP), <a href="mailto:sbrisse@pasteur.fr">sbrisse@pasteur.fr</a> . - Benoît GARIN, Laboratoire Immuno-Hématologie, CHU Pointe-à-Pitre/Abymes, Guadeloupe. - Instituts Pasteur de Dakar, Nouvelle-Calédonie et Cambodge.					
Date début : <b>01/10/2015</b>	Date fin : <b>30/09/2017</b>	Durée (mois) : <b>24</b>			
Financements : - Institut Pasteur, France, ACIP A-014-2014			Budget total 15 298 €		
Mots-clés : <b>Klebsiella pneumoniae, souches hypervirulentes, résistance aux antibiotiques</b>					

## I. Contexte et justification

*Klebsiella pneumoniae* (Kp), une bactérie à gram négatif appartenant à la famille des Enterobacteriaceae, a émergé au cours des dernières décennies comme un agent pathogène à deux titres.

- Premièrement, elle se classe parmi les bactéries pathogènes les plus difficiles à traiter en raison de l'accumulation d'éléments génétiques porteurs de résistances aux antimicrobiens (MDR) et des souches résistantes émergent dans toutes les régions du monde. Ces souches peuvent facilement transiter à travers tous les continents, à l'instar de l'émergence mondiale des souches Kp abritant le gène de carbapénémase NDM-1.
- Deuxièmement, des infections communautaires dues aux Kp ont été détectées, au début en Asie, et désormais dans le monde entier. Ces infections communautaires atteignent même les jeunes et adultes sains et présentent plusieurs formes cliniques comme un abcès pyogènes au foie, une pneumonie sévère, une septicémie ou une méningite.

Ces deux types (résistant [MDR] et hypervirulent [HV]) d'infections dues aux Kp sont causées par un nombre restreint de groupes clonaux (GC), qui sont considérés «à haut risque».

## II. Objectifs

- Quantifier le portage asymptomatique des Kp-MDR et Kp-HV dits à haut risque chez les femmes enceintes.
- Etudier les facteurs de risques de portage des Kp chez les femmes enceintes, et en particulier pour les clones virulents.
- Déterminer la diversité phylogénétique des Kp trouvés en portage.

## III. Méthodes

Quatre cent vingt (420) échantillons ont été collectés sous forme de selles ou d'écouvillonnages rectaux chez des femmes saines et enceintes lors de leur 3ème trimestre de grossesse (étude nichée sur le projet BIRDY).

Les écouvillons ou selles ont été inoculés pour pré-enrichissement dans du bouillon Luria-Bertani (LB) additionné d'amoxicilline à 10mg/l. Après 24h d'incubation à 37°C, 100µl du bouillon pré-enrichi a été ensemencé sur gélose de Simmons citrate inositol (SCAI), un milieu spécifique pour la croissance des Kp. Après incubation pendant 48h à 37°C, les Kp se présentaient sous forme de colonies jaunes qui ont été directement identifiées par spectrométrie de masse MALDI-TOF. Des antibiogrammes ont été réalisés et interprétés selon les dernières recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM-2016) pour déterminer les phénotypes de résistances des Kp.

Les souches Kp isolées du projet ont été envoyées à l'Institut Pasteur à Paris et 246 souches ont été séquencées. Les résultats de séquençage ont été traités conjointement (IPP et IPM) en utilisant le logiciel BIGSdb destiné aux analyses des Kp pour leur attribuer un ST (sequence type). D'autres logiciels ont été utilisés pour déterminer les gènes de virulence, le sérotype, la base génétique des résistances et établir la phylogénie des souches.

#### IV. Résultats et discussion

Les inclusions ont débuté le 1<sup>er</sup> octobre 2015 et se sont terminées en décembre 2016. Sur cette période, 423 prélèvements de selles ou d'écouvillons rectaux ont été traités dont 273 (64,5%) étaient positifs à Kp. Cinq (5) % des souches de Kp isolées présentaient un phénotype producteur de BLSE ( $\beta$ -lactamase à spectre étendu), et parmi celles-ci, 3% présentaient des co-résistances aux aminoglycosides et aux fluoroquinolones. Quatre autres % des Kp isolées étaient résistantes aux CIIG sans être productrices de BLSE et parmi celles-ci 34% étaient à la fois résistantes aux cyclines, triméthoprim + sulphonamide.

Deux cent quarante-six (246) souches ont été séquencées (génomme entier). Ces séquences ont été comparées entre elles et avec des souches de références afin de générer un arbre phylogénétique. Une grande diversité génétique a été observée parmi les souches analysées, avec quelques 'clusters' ou groupes liés aux ST-36 et ST-37. Au niveau taxonomique, 4 espèces ont été identifiées : 69% étaient des *K. pneumoniae*, 22% des *K. variicola*, 6% des *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae*, et 2% des *Klebsiella* non classées actuellement.

#### V. Impact

L'étude effectuée chez les femmes enceintes est particulièrement appropriée, puisque Kp est l'un des premiers colonisateurs de l'intestin humain après la naissance et l'un des agents pathogènes bactériens les plus fréquents dans les infections néonatales. Par conséquent, notre enquête pourra ouvrir de nouvelles perspectives sur le contrôle de ces infections à Madagascar.

#### V. Productions scientifiques

##### V.1. Communications orales

- Andriniana RAKOTONDRA SOA. Etat des lieux des travaux de l'ACIP KPN à Madagascar. Rencontre des Chefs de Projets ACIP Kpn, 1er Décembre 2016, Institut Pasteur, Paris, France.



UBE-LAMP		Test de diagnostic rapide (LAMP) pour la détection de bactéries urinaires et de résistances aux antibiotiques	
Correspondants: - Jean Marc COLLARD - Odile RIVOARILALA, <a href="mailto:odile@pasteur.mg">odile@pasteur.mg</a>		Email : <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 22/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - Frédérique RANDRIANIRINA, Centre de Biologie Clinique, <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - Benoît GARIN, Laboratoire Immuno-Hématologie, CHU Pointe-à-Pitre/Abymes, Guadeloupe.			
Date début : <b>1/11/2012</b>	Date fin du financement: 31/10/2015 no-cost extension : <b>30/06/2017</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financements : - Grant Dedonder Clayton, pays, référence du contrat		Budget total 20 688 €	
Mots-clés: <b>POC, loop mediated isothermal amplification, pathogènes urinaires, résistance bactérienne aux antibiotiques</b>			

## I. Contexte et justification

Une étude réalisée dans des sites hospitaliers et de soins communautaires à Madagascar a montré la présence de plasmides porteurs de gènes de résistances aux  $\beta$ -lactamines chez les entérobactéries avec une prédominance des gènes *bla*<sub>CTX-M15</sub> et *bla*<sub>SHV12</sub> qui codent pour une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu - BLSE - (Rakotonirina HC *et al.* BMC Microbiol. 2013 13:85.). D'autre part, une étude réalisée par Talan AD *et al.* (EID. 2016 22(9):1594–1603) a démontré la haute prévalence [84% (22/26)] de la  $\beta$ -lactamase CTX-M15 (*CTX-M-1 group*) codée par le gène *bla*<sub>CTX-M15</sub> parmi l'espèce *Escherichia coli* responsable des cas de pyélonéphrites (infections urinaires).

La plupart des laboratoires hospitaliers dans les pays à faible revenu (PFR) n'ont pas les moyens de réaliser des analyses bactériologiques et *a fortiori* des antibiogrammes. Les patients reçoivent des traitements antibiotiques en présomptif sans savoir s'ils sont adaptés à la sensibilité des bactéries infectantes par absence de prélèvements biologiques. Cette absence d'analyses de bactériologie est également un frein à l'obtention de données épidémiologiques précises sur les résistances aux antibiotiques à Madagascar et dans les PFR. Pour décentraliser les diagnostics et les rendre plus accessibles aux structures de santé périphériques avec un délai court de rendu de résultats, il est nécessaire de mettre à la disposition des laboratoires des tests de diagnostic de proximité, bon marché. Des techniques innovantes basées sur l'amplification isothermique de l'ADN ont été développées pour le diagnostic de virus, bactéries et parasites. Parmi elles, la LAMP (« Loop mediated isothermal Amplification ») a démontré des propriétés compatibles avec nos objectifs de diagnostic de proximité : **a)** pas de nécessité de thermocycleur **b)** pas de nécessité d'extraction sophistiquée de l'ADN **c)** sensibilité et spécificité élevées **d)** cycle court d'amplification de 60 mn à une température isotherme - 65°C - **e)** résultats lisibles directement à l'œil nu **f)** coût réduit.

La technologie LAMP semble donc être une bonne candidate pour être transférée dans les laboratoires des hôpitaux de district de manière à permettre un diagnostic rapide et renforcer les réseaux de surveillance nationaux. L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) souhaite développer cette technologie en priorité pour la détection des résistances bactériennes aux antibiotiques et de pathogènes fréquents dans les infections

urinaires (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*) ou de bactériémies (Fiche BEx-Child's Play).

## II. Objectifs

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

## III. Méthodes

La technologie LAMP a déjà été utilisée dans l'identification de certaines bactéries (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. tuberculosis*) et de certaines résistances aux carbapénèmes (NDM-1, IMP-1, VIM-2) après culture conventionnelle de ces bactéries.

Notre projet est ciblé sur la détection des principales bactéries responsables d'une forte proportion des infections urinaires (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*) avec, en complément, la détection des gènes de résistance aux céphalosporines de 3ème génération (C3G) *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub> et *bla*<sub>CTX-M</sub>, rendant caduque la première indication thérapeutique dans des cas de pyélonéphrites aiguës (ceftriaxone). Après une heure d'amplification à 63°C, les produits LAMP sont analysés par une coloration avec le Sybr Green I (SG I) (positifs en Jaune vert, négatifs en orange) et ensuite contrôlés par une électrophorèse sur gel d'agarose.

Dans un premier temps, la spécificité de cette technique a été déterminée sur des ADN extraits de colonies de souches de référence en comparant avec l'amplification PCR comme méthode de référence.

Dans un second temps, cette technique a été adaptée pour qu'elle soit utilisable directement sur les prélèvements (liquides stériles comme l'urine). L'échantillon d'urine récoltée a subi une centrifugation de 12 000rpm/5min. La suspension du culot obtenue a été testée par LAMP. Les résultats ont été comparés à ceux d'ECBU (examen cytobactériologique des urines réalisé au Centre de Biologie Clinique de l'IPM).

## IV. Résultats et discussion

Les amorces LAMP permettant l'amplification des espèces *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* ont été tirées de la littérature scientifique. Les amorces génériques pour les gènes *bla* des groupes CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8, CTX-M9 (selon R. Bonnet, AAC 2004, 48(1):1-14), TEM et SHV, ainsi que pour *Proteus mirabilis* ont été développées pour les amplifications par PCR conventionnelle (technique de référence) et pour la technologie LAMP. Les tests de sensibilité pour les amplifications LAMP et PCR ont montré que l'amplification par la technologie LAMP est 100 à 1000 fois plus sensible (limite de détection : 1 à 0,1pg/μL) que celle par PCR (0,1ng/μl). Les tests de spécificité pour les amplifications LAMP appliquées à 40 souches d'espèces différentes du laboratoire préalablement typées et présentant 42 gènes de résistances différents (comme *tem*, *oxa*, *pse*, *per*, *ges*, *vim*, *dha*, *cmy*, *fox*, *cit*, *ebc*, *veb*) ont montré que les amplifications avec les amorces LAMP ciblant les groupes CTX-M1, CTX-M8, CTX-M9 et l'espèce *P. mirabilis* étaient spécifiques à 100%. En revanche, les amplifications avec les amorces LAMP ciblant le groupe CTX-M2 étaient spécifiques à 90% (réactivité croisée avec les gènes *veb*, *tem-3* et *shv-2a*).

Les tests de validation d'amplification LAMP sur *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *P. mirabilis* et le gène de résistance CTX-M group 1 ont été effectués sur 160 urines de patients suspectés d'avoir une infection urinaire. Les valeurs de spécificité et sensibilité pour l'amplification LAMP pour les espèces *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et du gène CTX-M du groupe 1 atteignaient 100%. Les valeurs de spécificité pour l'amplification LAMP de détection des *Klebsiella pneumoniae* et des *E. faecalis* étaient de 95%.

Les amplifications LAMP développées dans cette étude sont rapides, sensibles et spécifiques et pourraient être facilement introduites dans des cliniques moins bien équipées pour le diagnostic de routine des

infections urinaires. Cependant, le nombre limité d'échantillons justifie une validation avec un plus grand nombre d'échantillons avant que cet essai puisse être largement déployé.

## V. Impact

Si cette technique s'avère transférable dans les laboratoires de PFR, elle permettra non seulement une meilleure prise en charge des patients (rapide et adaptée), mais aussi l'insertion de ces laboratoires dans des réseaux de surveillance des résistances aux antibiotiques aux niveaux nationaux et internationaux. Ce dernier aspect est fondamental pour que l'on puisse obtenir des données sur la surveillance des bactéries pathogènes et la situation de la résistance aux antibiotiques dans ce type de pays.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- Rivoarilala O, GarinB, Collard JM. Development and evaluation of Loop mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of four uropathogenic bacteria and CTX-M group 1 resistance gene. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. November 29 - December 02, 2016. Paris, France.

Viro-EV-A71		Circulation d'Entérovirus-A71 et le risque d'épidémie en Afrique	
Correspondant : <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b>		Email : <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <b>Jean-Michel HERAUD</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a>			
Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Francis DELPEYROUX</b>, Unité de Biologie des Virus Entériques, Institut Pasteur &amp; INSERM U994</li> <li>- <b>Henda TRIKI</b>, Service de Virologie Clinique, Institut Pasteur de Tunis</li> <li>- <b>Richard NJOUM</b>, Service de virologie, Centre Pasteur du Cameroun</li> <li>- <b>Mohamed SEGHER</b>, Laboratoire des Entérovirus, Institut Pasteur d'Algérie</li> <li>- <b>Edgard ADJOGUA</b>, Département des Virus Epidémiques, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire</li> </ul>			
Date début : 01/10/2014	Date fin : 30/09/2016	Durée (mois) : 24	
Financements : <b>Direction Internationale</b> , France, AAP PTR N°484			
Mots-clés : <b>Encéphalite, Afrique, Risque épidémique, EV-A71</b>			

**Date de rédaction :**  
28/02/2017

**Lieux des travaux :**  
Madagascar

**Budget total :**  
16 800 €

## I. Contexte et justification

Les entérovirus humains A 71 (EV-A71) sont des agents pathogènes émergents qui circulent dans le monde. Ils sont responsables de la maladie de mains-pieds-bouche et peuvent provoquer des encéphalites graves chez les enfants. Actuellement, il n'existe pas de prophylaxie ni de traitement spécifique.

Les EV-A71 sont partagés en 4 génogroupes : B et C qui sont ubiquitaires et circulant notamment en Asie ; et E et F récemment découverts en Afrique et à Madagascar.

## II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont de :

- Déterminer la circulation et la diversité des EV-A71 en Afrique à travers les 5 Instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) : IP Madagascar, IP Tunis, IP Côte d'Ivoire, CP Cameroun, IP Algérie et IP Paris ;
- Faire des analyses comparatives : génotypiques, phénotypiques et pathogénités des souches des nouveaux génogroupes.

## III. Méthodes

Nous avons utilisé les isolats des extraits de selles positifs en entérovirus non poliomyélitiques (ENPV) dans le cadre de la surveillance des cas de paralysie flasque aigüe (PFA) depuis 2014.

La technique d'amplification génique spécifique (RT-PCR en temps réel) a été utilisée pour détecter les EV-A71. Le test inclus un témoin interne (ICEV-A71) qui permet de s'affranchir des faux négatifs dus à des inhibiteurs et un témoin positif. La réaction RT-PCR amplifie un segment du gène 1D codant pour la protéine VP1 (une des 4 protéines de capsid).

#### IV. Résultats et discussion

Parmi les, 474 échantillons positifs en ENPV (210 en 2014-2015 et 264 isolats en 2016), suite à un problème technique, seulement 69 isolats ont bénéficié d'un test moléculaire, . Un était positif pour EV-A71.

Le problème technique ayant été résolu (changement de la marque d'enzyme), l'analyse des autres prélèvements est en cours.

#### V. Impact

La mise en évidence de la circulation des EV-A71 à Madagascar permettra d'alerter les autorités malgaches sur les risques de la maladie de pieds-main-bouche et d'évoquer cette étiologie dans certains cas de méningite.

Viro-Hanta-MADOI		Diversité et distribution géographique des Hantavirus à Madagascar et dans l'Océan Indien	
Correspondants : <b>Jean Michel HERAUD</b> Claudia <b>FILIPPONE</b>		Email : <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 01/03/2017 Lieux des travaux : 28 sites sentinelles de surveillance des fièvres Madagascar Budget total : 48 100 €
		Email : <a href="mailto:cfilippone@pasteur.mg">cfilippone@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Vololoniaina RAHARINOSY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:ainarnosy@pasteur.mg">ainarnosy@pasteur.mg</a>			
Co-investigateur hors IPM : <b>Sandra TELFER</b> , Université d'Aberdeen, Royaume-Uni			
Date début : 01/01/2013	Date fin : 31/12/2016	Durée (mois) : 36	
Financements : Wellcome Trust, IP Madagascar, RIIP (PTR HANTAREV)			
Mots-clés : Hantavirus, micromammifères, écologie virale, Madagascar			

## I. Contexte et justification

Chez l'homme, l'infection par les hantavirus peut provoquer des maladies graves (fièvre hémorragique à syndrome rénal - FHSR). Des études sur les hantavirus chez des micromammifères sauvages de Madagascar ont pu mettre en évidence un nouveau variant génétique du virus Thailand (THAIV) rencontré en Asie du sud-est et nommé Anjozorobe virus (ANJOV) (Reynes JM et al. Vector Borne Zoonotic Dis, 2014).

## II. Objectifs

Les objectifs du projet consistent à :

- Mieux comprendre/décrire la distribution spatiale et temporelle des hantavirus à Madagascar chez le réservoir animal et chez l'homme.
- Analyser les caractéristiques moléculaires de ces virus, et évaluer les risques d'infection chez l'homme.

## III. Méthodes

Dans le cadre du projet d'étude sur les zoonoses (cf. fiche Viro-ZORA 2015 et fiche Peste-PRIZM), des prélèvements de sang d'un échantillon représentatif de la population malagasy (1 680 individus), ainsi que des organes obtenus à partir de micromammifères capturés ont été utilisés pour des analyses sérologiques et moléculaires afin de détecter la circulation des hantavirus chez le réservoir animal et chez l'homme. Des analyses phylogénétiques à partir des virus détectés à Madagascar ont été réalisées.

## IV. Résultats et discussion

A ce jour, 1 279 organes de rongeurs ont été testés. Pour l'ensemble de Madagascar, nous avons trouvé une prévalence de 8,8% (113/1279). Nous avons détecté la circulation d'Hantavirus sur presque l'ensemble des sites échantillonnés à l'exception de deux zones (Belo/Tsiribihina et Ambovombe). Les premières analyses phylogénétiques montrent l'existence de clusters de virus répartis par zones géographiques qui pourrait s'expliquer par des dynamiques des populations réservoirs particulières. Des analyses plus fines sont nécessaires pour l'analyse des dynamiques des populations virales à Madagascar.

Concernant le volet humain, les sérums provenant des 1 680 individus ont été testés pour la recherche d'IgG par ELISA en utilisant des antigènes des hantavirus Dobrava et Hantaan qui infectent les rongeurs de la sous-famille des Murinae, comme c'est le cas pour le virus Anjzorobe découvert à Madagascar. Nous avons pu observer une séroprévalence de 1,7% parmi la population humaine. Des analyses additionnelles sont en cours en utilisant des antigènes recombinants du virus Thailand (même espèce que Anjzorobe) produits dans la levure, afin de confirmer ces premières observations.

Nos résultats vont dans le sens d'une distribution large des hantavirus à Madagascar. Les mécanismes d'introductions restent encore à élucider. A partir des résultats biologiques obtenus par l'évaluation de la séroprévalence, l'évaluation des facteurs de risques associés à l'infection par les hantavirus chez l'homme a été menée.

## V. Impact

Une cartographie de la répartition des hantavirus chez les petits mammifères terrestres, dans les différents écosystèmes de Madagascar a été réalisée. L'analyse chez l'homme permettra, entre autres, de cibler les prochaines études de surveillance et de recherche sur ces pathogènes.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications orales

- [Rabemananjara AH](#), [Raharinosy V](#), [Ravalohery JP](#), [Rafisandrantantsoa T](#), [Andriamandimby SE](#), Rajerison M, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Telfer S, Rogier C, Tordo N, [Heraud JM](#), [Filippone C](#). First serological investigation of hantavirus infection in human population from Madagascar. *Xth International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses*. May 31 - June 3, 2016. Colorado State University, Fort Collins, CO, USA.

### VI.2. Communications affichées

- [Rabemananjara AH](#), [Raharinosy V](#), [Razafimahefa R](#), [Ravalohery JP](#), [Rafisandrantantsoa JT](#), [Andriamandimby SE](#), Rajerison M, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Telfer S, Rogier C, Tordo N, [Heraud JM](#), [Filippone C](#). First serological investigation of hantavirus infection in human population from Madagascar. *Institut Pasteur International Network Scientific Symposium*. November 29<sup>th</sup> - December 2<sup>nd</sup>, 2016. Institut Pasteur, Paris, France.

Viro-HepMada		Epidémiologie moléculaire des virus de l'hépatite B à Madagascar	
Correspondant :		Email : <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a>	
Soa Fy Andriamandimby		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hasina RABARISON</b>, Unité de Virologie, <a href="mailto:rjoely@pasteur.mg">rjoely@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Jean-Michel HERAUD</b>, Unité de Virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a></li> </ul>			
Co-investigateurs hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pr Rado Ramanampamonjy</b>, USFR-Hépatogastro-entérologie - CHU Befelatanana</li> <li>- <b>Pr Rivo Rakotoarivelo</b>, USFR - Maladies Infectieuses - CHU Fianarantsoa</li> <li>- <b>Pr Massimo Ciccozzi</b>, Unité d'Epidémiologie, Institut National de la Santé, Rome, Italie</li> </ul>			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/01/2012	31/12/2016	48	
Financements :			
Institut Pasteur de Madagascar, University Campus Bio-Medico et National Institute of Health (Rome, Italie)			
Mots-clés : Hépatite, Zoonoses, Madagascar			

Date de rédaction :

01/03/2017

Lieux des travaux :

Madagascar

Budget total :

18 500 €

## I. Contexte et justification

La prévalence du portage du virus de l'Hépatite B à Madagascar a été récemment estimée à 7,9%. Le virus de l'hépatite B peut conduire au portage chronique et entraîner une cirrhose qui est un facteur de risque d'évolution vers le cancer hépatocellulaire. L'absence de registre de déclaration de maladies et le relevé systématique de causes de décès ne permettent pas d'évaluer la part de l'infection dans le développement des maladies chroniques hépatiques.

## II. Objectifs

Cette étude se propose de collecter les données épidémiologiques et virologiques sur les hépatites virales afin de répondre aux objectifs suivants :

- évaluer le poids de la maladie en relation avec l'infection par les virus des hépatites à Madagascar ;
- décrire les génotypes des virus de l'hépatite B circulant à Madagascar ;
- retracer l'histoire de l'introduction et de la circulation des virus de l'hépatite B à Madagascar.

## III. Méthodes

### III.1. Sérothèque humaine

Durant notre étude, nous avons utilisé la sérothèque provenant d'une campagne de prélèvements, qui a débuté en novembre 2011 et s'est terminée à la fin du mois d'avril 2013 dans le cadre du projet ZORA. Cette étude a reçu l'autorisation du comité d'éthique national (Autorisation n° 066 - MSANP/CE du 26 juillet 2011).

### III.2. Analyses virologiques

Une partie du génome viral a été analysée dans le but de décrire l'aspect phylogéographique de la circulation du virus de l'hépatite B à Madagascar et les éventuels liens avec les autres souches de différentes origines géographiques.



### III.3. Analyses phylogénétiques

Des analyses phylogénétiques du gène preS/S ont été effectuées afin de caractériser des différents génotypes et de retracer l'origine du génotype E circulant à Madagascar.

### III.4. Etude cas-témoin

Une étude cas-témoin, en collaboration avec le service d'Hépatogastro-entérologie et du service des maladies infectieuses a été menée afin d'évaluer la part attribuable aux infections par les virus des hépatites dans les maladies chroniques du foie.

## IV. Résultats et discussion

Trois génotypes circulent à Madagascar. Le génotype E prédomine (79%), suivi des génotypes D7 (12%), D2(3%) et du génotype A1(3%). L'analyse des flux de gènes a montré l'importance des zones rurales reculées comme source d'infection pour les zones suburbaines. Malgré l'importance de l'alcoolisme dans le développement des maladies hépatiques à Madagascar, l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite B préviendrait 41,2% de ces maladies hépatiques.

## V. Impact

Ces nouvelles estimations ainsi que la description du profil général de l'épidémiologie et de la transmission du virus de l'hépatite B à Madagascar peuvent apporter des informations importantes auprès des autorités de santé publique afin de réviser et d'adapter les programmes de lutte contre les infections et d'adopter d'autres moyen de lutte tels que l'introduction de la dose de vaccination anti-hépatite B à la naissance et la mise en place de traitement accessible à la population rurale vulnérable.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- [Andriamandimby SF](#), Lo Presti A, Lai A, [Olive MM](#), Angeletti S, De Florio L, Cella E, [Razafindramparany M](#), [Ravalohery JP](#), [Andriamamonjy S](#), Gioffrè S, Zehender G, Mottini G, Ciccozzi M, [Heraud JM](#). Genetic diversity of hepatitis B virus (HBV) in Madagascar. J Med Virol. 2016;88(12):2138-2144.

### VI.2. Communications orales

- [Andriamandimby SF](#), Lo Presti A, Lai A, [Olive MM](#), Angeletti S, De Florio L, Cella E, [Razafindramparany M](#), [Ravalohery JP](#), [Andriamamonjy S](#), Gioffrè S, Zehender G, Mottini G, Ciccozzi M, [Heraud JM](#). Characterization of HBV genotypes in Madagascar and main gene fluxes migration throughout the country. H3Africa. 27-30 octobre 2016. Maurice.

Viro-Immuno-POL		Séroprévalence de l'immunité antipoliomyélitique à Madagascar	
Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY		Email : <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 13/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Jean-Michel HERAUD</b> , Unité de Virologie, IPM, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a>			Lieux des travaux : - Antananarivo renivohitra
Co-investigateur hors IPM : - <b>Ondrej MACH</b> , Polio Eradication Initiative, OMS, Genève, Suisse			- Antsalova
Date début : 04/04/2016	Date fin : 05/12/2016	Durée (mois) : 8	- Mahajanga I
Financements : <b>OMS</b> , Genève, Suisse, (APW 2016/614097-0)			- Midongy atsimo
			- Toliara I
			Budget total : 32 275 €
Mots-clés : Poliovirus, Immunité, VPO, Madagascar			

## I. Contexte et justification

Entre Octobre 2014 et Août 2015, le laboratoire national de référence (LNR) a mis en évidence la circulation de 12 virus dérivés des poliovirus vaccinaux (VPDV) de type 1 chez 11 cas de paralysie flasque aiguë (PFA) et 1 contact d'un enfant atteint de PFA dans 7 régions du territoire national malagasy. Pour répondre à ces épidémies de VDPV, l'autorité de santé malagasy en coopérant avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'UNICEF a effectué 8 activités de vaccination supplémentaires (AVS) en utilisant les vaccins antipoliomyélitiques oraux (VPO) trivalent et bivalent.

Les fréquentes émergences de VDPV à Madagascar indiquent probablement que l'immunité de la population contre les infections aux poliovirus (PV) est faible et qu'il existe aussi des poches d'individus sous ou non protégés.

## II. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer le niveau de protection des enfants contre les sérotypes des Poliovirus 1, 2 et 3 (séroprévalence) suite aux différentes campagnes de vaccination et dans les zones à haut risque à Madagascar (faible taux de couverture vaccinale, refus de la vaccination, nonaccès aux services médicaux, contact régulier avec des populations ou pays endémiques).

## III. Méthodes

Dans chaque site d'étude (Mahajanga, Toliara, Antananarivo Renivohitra, Midongy atsimo et Antsalova), 100 enfants des 3 groupes d'âges (6-11 mois, 36-59 mois et 5-15 ans) dans la communauté ont été choisis aléatoirement.

Afin de connaître le statut immunitaire des populations vis-à-vis des vaccins contre la poliomyélite, Une méthode de dosage d'anticorps (Ac) neutralisants spécifiques de type des PV a été réalisée aux « Centers for Disease Control and Prevention (CDC) », Atlanta, USA.

## IV. Résultats et discussion

Au total, 1 500 sérums ont été collectés, soit 300 par site d'étude. Plus de 91% des individus inclus dans cette étude sont protégés contre le PV1 quel que soit le site. Pour le PV2, seulement 75% et 83%

d'individus de 6 à 11 mois sont protégés dans les districts de Midongy atsimo et Toliara respectivement. Nous avons constaté aussi que dans les 5 sites d'étude et chez les individus de 6 à 11 mois, les taux d'Ac anti-PV3 varient, quant à eux, de 79% à 86%. Il existe aussi 13 individus (0,9%) non protégés par les 3 sérotypes des PV. Les analyses statistiques sont en cours.

## V. Impact

Suite aux épidémies récurrentes de VDPVs à Madagascar, cette étude permet d'en savoir plus sur la couverture vaccinale contre la poliomyélite dans des zones où les VDPV ont émergé, et où les taux de couverture sont relativement faibles. Ces informations seront utiles au Plan Elargie de la Vaccination coordonné par le Ministère de la Santé publique en vue d'identifier les zones dont le taux de couverture vaccinal serait insuffisant.

Viro-NeoVac		Vaccination Néonatale contre l'Hépatite B en Afrique	
Correspondant :		Email : <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a>	
Soa Fy ANDRIAMANDIMBY		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM :		Date de rédaction : 13/02/2017 Lieux des travaux : Madagascar Burkina Faso Sénégal Budget total : 297 364 €	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Jean-Michel HERAUD</b>, Unité de Virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Rila RATOVOSON</b>, Unité d'Epidémiologie, IPM, <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Chiarella MATTERN</b>, Unité d'Epidémiologie, IPM, <a href="mailto:chiarella@pasteur.mg">chiarella@pasteur.mg</a></li> </ul>			
Co-investigateur hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Yusuke SHIMAKAWA</b>, Unité d'épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris, France</li> <li>- <b>Muriel VRAY</b>, Unité d'épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris, France</li> <li>- <b>Dolorès POURETTE</b>, IRD, Antananarivo, Madagascar</li> </ul>			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
31/07/2016	30/07/2019	36	
Financements :			
Fondation Totale, France			
Mots-clés : Hépatite B, Vaccination, Naissance, communautaire			

## I. Contexte et justification

L'infection par le virus de l'Hépatite B (VHB) est une cause importante de décès chez l'adulte en Afrique subsaharienne. Chaque année, 61 000 personnes meurent de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose liés à une infection chronique par le VHB. Pour réduire cette mortalité, il est primordial d'interrompre la transmission mère-enfant. En effet, plus de 50% des porteurs chroniques du VHB atteints d'une maladie du foie ont été infectés lors d'une transmission périnatale. Malgré la recommandation émise en 2009 par l'OMS pour une vaccination anti-VHB dans les 24 heures suivant la naissance par un vaccin monovalent pour prévenir la transmission mère-enfant, peu de pays Africains ont mis en place cette vaccination à la naissance car GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunizations) ne fournit que le vaccin pentavalent (DTCoq-HepB-Hib) aux pays d'Afrique subsaharienne et, la mise en place de cette vaccination pose des problèmes de logistique majeurs dans ces pays où beaucoup d'accouchements ont lieu à domicile. A ce jour, aucune étude n'a investigué les stratégies ou pratiques permettant d'améliorer la couverture vaccinale à la naissance de l'hépatite B en Afrique subsaharienne.

## II. Objectifs

Développer une stratégie pérenne et adaptée au contexte local pour vacciner contre l'hépatite B, les nouveau-nés, dans les 24 premières heures de vie et améliorer les pratiques de soins néonataux pour les bébés nés dans un établissement de santé et ceux nés à domicile.

## III. Méthodes

La phase I de l'étude (Juillet 2016 à Novembre 2017) consistait à une étude formative. Madagascar participe à 2 volets épidémiologique et anthropologique. Le volet épidémiologique consiste en un recensement de la population du système de surveillance démographique et sanitaire, afin d'évaluer le taux de natalité dans les systèmes de santé et en dehors du système de santé, le taux de vaccination ainsi que le respect des calendriers des vaccinations. Le volet anthropologique consiste à la compréhension du concept autour de la grossesse, de l'accouchement et de la petite enfance.

#### **IV. Résultats et discussion**

Les analyses préliminaires ont montré qu'en 2016, 63% des femmes enceintes ont accouché en dehors des centres de santé. Parmi ces accouchements, 86,5% ont été assistés par des personnes non qualifiées (n=715).

#### **V. Impact**

Cette étude permettra d'émettre des recommandations aux décideurs des politiques de santé sur la mise en place effective de la vaccination à la naissance, tenant compte des problèmes logistiques et l'impossibilité des agents de santé actuellement sur le terrain d'assurer une stratégie avancée de vaccination.

Viro-POLIO-ASIDE		Surveillance environnementale des poliovirus sauvages et des poliovirus dérivés du vaccin	
Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY		Email : <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Jean-Michel HERAUD</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a> - <b>Iony RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:ionyr@pasteur.mg">ionyr@pasteur.mg</a>		Date de rédaction : 14/02/2017 Lieux des travaux : Antananarivo - Toliara I	
Date début : 01/09/2014	Date fin : 31/08/2018	Durée (mois) : 48	
Financements : <b>Department of Health and Human Services (DHHS)</b> , Washington CD, USA, (GRANT N° 5 IDSEP140020-03-00)		Budget total : 85 000 USD	
Mots-clés : Poliovirus, Surveillance environnementale, Madagascar			

## I. Contexte et justification

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a inclus la surveillance de l'environnement (SE) dans la surveillance des Poliovirus (PV) dans le cadre du programme d'éradication de la poliomyélite, complétant ainsi la surveillance des paralysies flasques aiguës (PFA). La SE peut être utilisée pour surveiller la circulation des poliovirus sauvages (PVs) et des virus dérivés des poliovirus vaccinaux (VDPV) dans la population.

Comprendre la distribution et la persistance des entérovirus (EV) incluant les PVs, dans les eaux usées de différentes zones géographiques peut fournir des informations pertinentes sur l'épidémiologie des infections aux EVs circulant dans la communauté, en particulier dans les pays à ressources limitées. Même dans les pays déclarés indemnes de poliomyélite, des enquêtes épidémiologiques et des études environnementales décrivant la présence des EVs dans les eaux usées ont été rapportées.

A Madagascar, l'épidémiologie des EVs reste incomplète car l'isolement et la détection des EVs n'ont été réalisés jusqu'à présent que sur des isolats provenant des cas de PFA. Dans cette étude, nous examinerons des échantillons environnementaux pour décrire la diversité des EVs dans les eaux usées des zones urbaines et rurales en utilisant la détection moléculaire et l'analyse de la séquence des gènes viraux.

## II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont:

- La recherche des EVs et en particulier des PVs, dans les échantillons d'eaux usées ;
- L'isolement et la caractérisation (par séquençage) des isolats d'EVs collectés dans l'environnement.

## III. Méthodes

Deux districts (Antananarivo Renivohitra et Toliara I) ont été choisis pour cette étude avec respectivement 12 sites et 3 sites de collecte.

La collection des prélèvements des eaux usées (1,5 litres) dans chaque site a été effectuée trimestriellement. Le traitement (concentration) des échantillons a été fait suivant le protocole de l'OMS. Les isolations des virus ont été réalisés en inoculant les concentrats dans des lignées cellulaires sensibles aux EVs et aux poliovirus (RD et L20B respectivement). Tous les échantillons positifs sur L20B ont été repris pour la détection des PVs en utilisant la technique de différenciation intratypique (DIT).

#### IV. Résultats et discussion

Les résultats de cette étude sont présentés dans le projet intitulé « Surveillance virologique intensive de la circulation des poliovirus avant et après introduction du vaccin polio oral bivalent » (cf. Fiche **Switch VPOb**).

#### V. Impact

Cette étude devrait fournir des données supplémentaires pour comprendre l'épidémiologie des EVs chez l'homme et informer les autorités sanitaires sur les risques potentiels pour la santé publique d'une contamination par des virus circulants dans l'environnement. Cette surveillance est aussi complémentaire à la surveillance des PFA car elle permet de mesurer de façon indirecte une diminution de la couverture qui pourrait conduire à l'émergence de VDPV.

Viro-RIFT-Mada		Compréhension des mécanismes de transmission de la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar	
Correspondant : Jean-Michel HERAUD		Email : <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :		Date de rédaction : 01/03/2017 Lieux des travaux : Madagascar Budget total : 52 000 €	
- <b>Marie-Marie OLIVE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:mmolive@pasteur.mg">mmolive@pasteur.mg</a>			
- <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a>			
- <b>Lalaina NOMENJANAHARY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:lalaina@pasteur.mg">lalaina@pasteur.mg</a>			
- <b>Sébastien BOYER</b> , Unité Entomologie médicale, <a href="mailto:seboyer@pasteur.mg">seboyer@pasteur.mg</a>			
- <b>Luciano TANTELY</b> , Unité Entomologie médicale, <a href="mailto:lucinambi@pasteur.mg">lucinambi@pasteur.mg</a>			
- <b>Fanjasoa RAKOTOMANANA</b> , Unité Epidémiologie, <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a>			
Co-investigateur hors IPM :			
<b>Véronique CHEVALIER</b> , UR AGIRs, CIRAD, Montpellier, France			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/09/2014	31/12/2016	27	
Financements :			
- <b>CNES, CIRAD, RIIP Grant Dedonder Clayton</b> , France			
- <b>Projet Internet IPM</b>			
Mots-clés : Fièvre de la Vallée du Rift, vecteurs, Mécanismes de transmission, télédétection, Madagascar			

## I. Contexte et justification

La Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) est une arbovirose zoonotique affectant principalement les ruminants domestiques et provoquant des épizooties sévères (avortement, augmentation de la mortalité chez les jeunes ruminants). L'homme peut être infecté par piqûre de moustiques ou par contact direct avec des produits issus d'animaux infectés (avortons, sécrétions). Les vecteurs du virus de la FVR (VFVR) sont nombreux (EFSA, 2005). A Madagascar, le VFVR a provoqué des épidémies et épizooties en 1990-1991, puis en 2008-2009.

Malgré les nombreuses études menées depuis la dernière épizootie à Madagascar, les conditions et facteurs d'émergence, de persistance et de dissémination virale dans les différents écosystèmes, demeurent inconnus. Notre projet de recherche s'attache donc à comprendre et expliquer l'épidémiologie de la FVR à l'échelle nationale de Madagascar.

## II. Objectifs

Cette étude a pour objectif la compréhension des mécanismes mis en jeu dans le cycle de transmission, l'estimation des paramètres de transmission et les risques d'émergence de la FVR à Madagascar :

- Caractériser les différents écosystèmes de Madagascar pour la FVR et identifier les facteurs de risque de transmission ;
- Retracer l'histoire de la dynamique de circulation de FVR chez les bovins à Madagascar ;
- Décrire les mécanismes de transmission dans une zone à fort risque pour la FVR.

## III. Méthodes

Nous avons bénéficié de plusieurs sources de données disponibles à l'unité de virologie de l'IPM :

- Données humaines (sérologies) provenant du projet ZORA ;
- Données de ruminants (sérologies) en période pré-épidémique, épidémique et post-épidémique ;



- Données climatiques et environnementales ;
- Données entomologiques.

Les données de ruminants proviennent d'enquêtes et prélèvements réalisés d'avril à juin 2014, dans 5 districts appartenant à des écosystèmes différents de Madagascar :

- Antsohiy (écosystème sub-humide du moyen ouest);
- Tsiroanomandidy (écosystème humide des hauts-plateaux);
- Morombe (écosystème semi-aride du sud-ouest);
- Tuléar (écosystème semi-aride du sud-ouest) ;
- Farafangana (écosystème humide du sud-est).

Afin de déterminer si la transmission du VFVR se faisait toujours chez les ruminants depuis les épizooties de 2009 (et donc s'il existait une circulation enzootique), nous avons ciblé les animaux nés après 2009. Ainsi, dans chacun des sites nous avons échantillonné 30 animaux des classes d'âge de [0-1an]; ]1-2ans]; ]2-3ans]; ]3-4ans]; ]4- 5 ans]. Nous avons également échantillonné 100 animaux de la classe d'âge de plus de 5 ans.

#### IV. Résultats et discussion

Nos travaux, montrent qu'à Madagascar la FVR circule de façon endémique de manière plus ou moins stable en fonction des régions : le virus persiste dans certaines régions alors qu'il se manifeste par des circulations récurrentes voire épizootiques dans d'autres régions. La détermination du type de circulation est indispensable pour la mise en place des mesures de lutte, de prévention et de surveillance qui ne seront pas les mêmes en fonction des situations épidémiologiques.

L'hétérogénéité des paysages de Madagascar contribuent à des dynamiques de transmission de la FVR qui diffèrent d'une région à l'autre. La région Nord-Ouest est soumise à une alternance d'une transmission récurrente et d'une transmission enzootique continue. Les hauts plateaux du centre de l'île auraient une dynamique de transmission synchrone avec la dynamique de transmission du Nord-Ouest. Cette synchronicité de circulation pourrait s'expliquer par l'activité humaine et en particulier le commerce et mouvements des animaux. Dans l'Est de l'île, la séroprévalence est hétérogène et est liée à la densité des bovins. La dynamique de transmission est épidémique avec un risque de propagation du virus à partir de cette région qui est faible. Enfin, la région Sud-Ouest de l'île présente un profil de transmission épidémique avec un risque faible de transmission. Pour résumer, les environnements à risque sont une forte densité de bovins, un environnement humide et un climat avec des températures élevées et des pluies importantes toute l'année.

Les résultats de nos travaux sont en faveur d'une circulation à bas bruit dans la région du Nord-Ouest qui alimenterait les régions centrales puis l'Est par le commerce des zébus. Ces trois régions seraient donc connectées alors que la région du sud-ouest aurait une circulation du VFVR indépendante.

#### V. Impact

Pour qu'elles soient efficaces, les mesures de prévention, de lutte et de contrôle contre la FVR doivent prendre en compte la complexité de l'éco-épidémiologie de la FVR et donc les différentes composantes épidémiologiques : l'environnement, les vecteurs et les hôtes (humain et animaux). Malgré la grande diversité des mécanismes de transmission de la FVR, la succession des événements épizootiques et épidémiques est relativement semblable. Ainsi, trois types d'action, de prévention, de lutte et de contrôle peuvent être mise en place en fonction de l'intensité de circulation du virus :

- Vigilance, préparation et prédiction inter-épidémique et inter-épizootique. La surveillance environnementale, entomologique, humaine et animale permet en période inter-épidémique de suivre l'évolution de la transmission en continu. Dans les pays où les ressources allouées à la surveillance sont

limitées, un travail en amont, d'identification des zones à risque d'émergence permettra d'optimiser les efforts de surveillance.

- Détection, alerte et réponse précoce. La détection précoce de l'émergence de moustiques ou de l'incidence chez les ruminants pourra être suivie de mesures préventives limitant les infections ou la diffusion du virus, telles que de la lutte anti-vectorielle, des restrictions des mouvements de ruminants dans les zones touchés ou des campagnes de vaccination ciblées chez les ruminants. Ceci implique que les autorités sanitaires publique et vétérinaire se soient, en amont, coordonnées pour évaluer, préparer et établir des stratégies de réponse précoce.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Olive MM. Identification des zones à risques enzootique et épidémique de la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar. *Bulletin d'Informations Epidémiologiques de l'Océan Indien*. Décembre 2015, n°17
- Olive MM, Chevalier V, Grosbois V, Tran A, Andriamandimby SF, Benoit B, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Rakotomanana F, Rogier C, Heraud JM. Integrated analysis of environment, human and cattle serological data: risks and mechanisms of transmission of Rift Valley fever in Madagascar. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2016; 10 : e0004827
- Olive MM, Grosbois V, Tran A, Arivony LN, Rakotoarinoro M, Andriamandimby SF, Rogier C, Heraud JM, Chevalier V. Reconstruction of Rift Valley fever transmission dynamics in Madagascar: estimation of force of infection from seroprevalence surveys using Bayesian modelling. *Sci. Rep.* 2016;7:39870.

### VI.2. Communications orales

- Olive MM. Mécanismes de transmission de la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : identification des zones à risque et des dynamiques de transmission. Séminaire du Département de Virologie. 3 juin 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Olive MM, Grosbois V, Tran A, Nomenjanahary LA, Rakotoarinoro M, Heraud JM, Chevalier V. Rift Valley fever in Madagascar: Estimation of the force of infection in cattle. SVEPM annual conference. 16-18 Mars 2016. Elsinore, Danemark.

Viro-SARI Burden		Étude de la charge de la morbidité de la grippe sévère à Madagascar	
Correspondant :		Email : <a href="mailto:rjoely@pasteur.mg">rjoely@pasteur.mg</a>	
Hasina Joelinotahina RABARISON		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM :			
- <b>Jean-Michel HERAUD</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a>			
Co-investigateurs hors IPM :			
- <b>Maherisoa RATSITORAHINA</b> , Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique, Ministère de la santé publique, Antananarivo, Madagascar			
- <b>Lamina Arthur RAKOTONJANABELO</b> , Organisation Mondiale de la Santé, Bureau régional de Madagascar			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
20/09/2016	31/05/2017	8	
Financements :			
Organisation Mondiale de la Santé, Madagascar, (TSA : 2016/651796-0)			
Mots-clés : Grippe, Incidence, Impact économique, Madagascar			

Date de rédaction :

01/03/2017

Lieux des travaux :

Antananarivo

Renivohitra et

Moramanga

Budget total :

36 100 €

## I. Contexte et justification

Malgré le renforcement continu de la surveillance de la grippe au niveau mondial, les données concernant le poids de cette infection notamment dans les pays en voie de développement et dans les régions tropicales reste peu documenté. Pourtant, les complications graves de la grippe présentent un impact important non seulement en Santé Publique mais également d'un point de vue économique.

A Madagascar, une surveillance clinique et virologique de la grippe sévère en milieu hospitalier est en place depuis novembre 2010 à Antananarivo jusqu'à ce jour, et a eu lieu entre 2011 et 2013 à Moramanga. Les infections grippales représentaient alors 25% des infections virales retrouvées chez les patients hospitalisés (tout âge confondu). Cependant, l'absence de données concernant les bassins de recrutement des structures hospitalières suivies ne permettent pas d'estimer la charge de morbidité de la grippe sévère au sein de la population Malagasy. Pour établir cela, l'Institut Pasteur de Madagascar a été chargé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Ministère de la Santé Publique de Madagascar, de la réalisation d'une étude sur le poids épidémiologique et économique des formes sévères de grippe, basée sur les données cliniques et virologiques de patients hospitalisés pour infection respiratoire aiguë sévère (SARI) et les données de population (bassin de recrutement, facteurs de risques...).

## II. Objectifs

Les objectifs de cette étude consistent à :

- estimer le poids épidémiologique et économique de la grippe sévère dans les districts d'Antananarivo Renivohitra et de Moramanga ;
- extrapoler les données d'Antananarivo et Moramanga afin d'évaluer le poids de cette infection sévère à l'échelle nationale.

## III. Méthodes

Une étude longitudinale rétrospective a été menée au sein du District d'Antananarivo Renivohitra et du District de Moramanga. L'étude s'est subdivisée en deux volets : un volet épidémiologique et un volet économique.

Le volet épidémiologique avait pour site d'étude 6 hôpitaux du District d'Antananarivo, présélectionnés pour leur capacité d'hospitalisation et leur capacité à prendre en charge les cas de SARI. Ce sont : le centre hospitalier de Soavinandriana, le centre hospitalier universitaire (CHU) de Befelatanana, Le CHU mère-enfant Tsaralalana, le CHU Ambohimandra, la clinique des sœurs Ankadifotsy, et le CHD 1 (centre hospitalier de district) Ambohidroa. Le CHD2 de Moramanga était le seul hôpital investigué dans ce district. Les patients inclus étaient ceux répondant à la définition de cas de l'OMS concernant les SARI. Les données collectées étaient l'âge, le genre, le lieu d'habitation, le diagnostic, l'évolution de la maladie (décédé ou non), le nombre d'hospitalisations et de lits dans chaque hôpital. La collecte des données s'est déroulée du 20 septembre 2016 au 28 février 2017. A partir de ces données, nous allons estimer la proportion de cas de SARI hospitalisés dans la région d'Analamanga, puis nous allons ajuster cette proportion en fonction des facteurs de risques et des données démographiques de chaque région pour avoir l'estimation du nombre de SARI hospitalisés dans chaque région. Enfin, à partir des données issues de la surveillance clinique et virologique de la grippe, nous allons estimer le nombre de cas de SARI hospitalisés associés à la grippe par région.

L'étude économique est une étude des coûts de la maladie, à la fois pour le système de santé et pour les ménages. Nous avons inclus pour cette partie les patients identifiés à partir du volet épidémiologique. Ces patients ont été enquêtés afin de connaître les coûts directs médicaux (lié aux soins et à l'hospitalisation), les coûts directs non médicaux (frais de transport, nourritures...) et les coûts indirects (absentéisme au travail...) afférents pour chacun de ces cas et leurs familles. Le nombre de sujets nécessaires était de 100 patients. Un tirage au sort a été effectué dans chacun des hôpitaux pour le choix des cas à investiguer. L'analyse des données se fera à l'aide d'un outil élaboré spécifiquement par l'OMS (non publié).

#### **IV. Résultats et discussion**

Le nettoyage et l'analyse des données sont en cours. Néanmoins, pour le volet épidémiologique, nous avons inclus 13 092 cas de SARI dont 12 610 dans le district d'Antananarivo et 482 dans le district de Moramanga pendant la période de l'étude. Concernant l'étude économique, nous avons inclus 100 patients avec les accompagnants et le personnel de soins correspondant.

#### **V. Impact**

L'estimation de la charge épidémiologique et économique de la grippe sévère permettront de faire le plaidoyer auprès des autorités nationales et internationales compétentes pour la mise en œuvre de stratégies de contrôle et de prévention de l'infection, notamment la vaccination, si ces stratégies s'avèrent bénéfiques en termes de santé publique et sur le plan économique.

Viro-SEROMADA		Variation spatiale de la séroprévalence de la grippe à Madagascar	
Correspondant : Jean-Michel HERAUD		Email : <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - <b>Noroso</b> RAZANAJATOVO, Unité de Virologie, <a href="mailto:noroso@pasteur.mg">noroso@pasteur.mg</a>		Date de rédaction : 14/02/2017 Lieux des travaux : 11 locations, Madagascar Budget total : 60 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Simon CAUCHEMEZ</b> , Unité des Modélisations mathématiques des maladies infectieuses, Institut Pasteur Paris - <b>Birgit NIKOLAY</b> , Unité des Modélisations mathématiques des maladies infectieuses, Institut Pasteur Paris			
Date début : 01/03/2015	Date fin : 31/08/2017	Durée (mois) : 24	
Financements : - <b>AXA Research Fund, Paris</b> , France - <b>Centers for Disease Control and Prevention</b> , Atlanta, USA (Cooperative Agreement U51/IP000327-04)			
Mots-clés : Grippe, séroprévalence, Madagascar			

## I. Contexte et justification

A Madagascar, la circulation des virus grippaux est plus ou moins documentée grâce à l'existence de la surveillance sentinelle de la grippe qui est basée en grande partie sur des cas symptomatiques suivant la définition de cas de grippe établie par l'Organisation Mondiale de la santé. Cette surveillance virologique est alimentée par quelques sites sentinelles qui ne sont pas représentatifs de Madagascar. Une étude préliminaire réalisée à Moramanga a montré une part non négligeable de cas asymptomatiques d'infection par le virus pandémique A/H1N1pdm09. Ainsi, il est important d'étudier la prévalence de la grippe à partir des données sérologiques afin d'établir le fardeau causé par la maladie grippale et prédire la propagation spatio-temporelle des épidémies pour informer de façon plus adéquate les décideurs en santé publique.

## II. Objectifs

Les objectifs du projet sont d'estimer la proportion de la population infectée par la grippe, et d'étudier comment la géographie d'un territoire et les différents degrés de connectivité entre les populations humaines influencent la propagation des épidémies grippales.

## III. Méthodes

Il s'agit d'une étude sérologique transversale rétrospective portant sur 643 sérums collectés entre 2011 et 2013 chez des sujets sains âgés de plus de 18 ans dans le cadre du projet ZORA (dont l'objectif est d'étudier la circulation d'agents pathogènes dans un échantillon représentatif de la population malgache). Pour cette étude, 11 sites sentinelles des fièvres (urbains et ruraux) ont été sélectionnés. Les sérums sont analysés pour la présence d'anticorps dirigés contre 6 souches de virus grippaux de type A ayant circulé ces 50 dernières années. La technique utilisée est la méthode sérologique de micro-neutralisation (MN). Une modélisation mathématique sera établie afin d'étudier la propagation des virus à travers le territoire malgache.

## IV. Résultats et discussion

A ce jour, deux souches de H1N1 (A/Hong Kong/NS29 qui est une souche H1N1 pandémique de 2009 et A/Brazil/11/78) et deux souches de H3N2 (A/Hong Kong/1/68 et A/Bangkok/1/79) ont été testées. Les premières analyses montrent une séroprévalence grippale globale de 59,4% (382/643). Le taux de séropositivité le plus élevé (40,7%; 262/643) est obtenu avec la souche A/Hong Kong/1/68 (H3N2). Toutefois, on observe une séropositivité assez faible avec les souches A/H1N1 (8,2%). Globalement, la séroprévalence semble varier selon l'âge et les zones géographiques, pour les virus testés. Les prochaines données obtenues avec les autres virus permettront de mieux établir une cartographie de la séroprévalence des virus grippaux dans le pays.

## V. Impact

Les données obtenues au cours de cette étude renseigneront sur le fardeau de la grippe qui est parfois sous-estimé dans certains pays comme Madagascar. En outre, les nouvelles données permettront de mieux comprendre l'impact de la structure d'un territoire sur la propagation des épidémies. Nous attendons des résultats de la modélisation mathématique qu'elle nous renseigne sur les zones de fortes susceptibilités aux infections grippales. Ces données associées aux futures données génétiques des virus circulant à Madagascar devraient pouvoir nous donner des informations utiles aux responsables en santé publique sur l'origine et la propagation des virus grippaux au sein du pays.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications affichées

- NH Razanajatovo, J Guillebaud, M Northover, M Ratsitorahina, V Richard, C Rogier, P Piola, JM Heraud. Estimating the burden of influenza-like illness in the Malagasy population. Incidence, Severity, and Impact of Infuenza Conference 2016. 21-22 January 2016. Institut Pasteur, Paris, France.

Viro-Switch-bOPV		Surveillance virologique intensive de la circulation des poliovirus avant et après introduction du vaccin polio oral bivalent	
Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY		Email : <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Jean-Michel HERAUD, Unité de Virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a></b>		Date de rédaction : 14/02/2017	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Francis DELPEYROUX</b> , Unité de Biologie des Virus Entériques, Institut Pasteur & INSERM U994 - <b>Lee HAMPTON, CDC</b> , Atlanta, USA		Lieux des travaux : Antananarivo Renivohitra Toliara Mahajanga I	
Date début : 10/02/2016	Date fin : 09/07/2017	Durée (mois) : 18	
Financements : - <b>Centers for Disease Control and Prevention</b> , Atlanta, USA, (LoA du 30 Mars 2016)		Budget total : 205 469,72 €	
Mots-clés : Poliovirus, environnement, VPOb, VPOt, Madagascar			

## I. Contexte et justification

Le plan stratégique pour l'éradication de la poliomyélite prévoit le retrait progressif de tous les vaccins polio oraux (VPO) afin d'éliminer les risques de poliomyélite paralytique post-vaccinale (PPPV) et la circulation des virus dérivés des poliovirus vaccinaux (VDPV).

Le VPO trivalent (VPOt) contient les trois sérotypes de poliovirus (PV 1, 2 et 3). Son utilisation a permis d'éradiquer le PV sauvage de type 2 (PVS 2). La détection du dernier PVS 2 date en effet de 1999. Cependant, pour éradiquer les souches de PVS restantes (PVS 1 et 3), le remplacement du VPOt par le VPOb (bivalent) est nécessaire. Ainsi, le VPOt sera remplacé par le VPOb (contenant uniquement les sérotypes 1 et 3) dans les programmes de vaccination de routine et les activités de vaccination supplémentaires (AVS). A Madagascar, le passage au VPOb s'est effectué officiellement le 25 Avril 2016. Si le basculement marche bien, le PV vaccinal de type 2 (PV2) devrait disparaître de la population en quelques mois (3 mois). L'efficacité de ce basculement a été prouvée par des études réalisées dans plusieurs pays comme la Nouvelle-Zélande, Cuba, l'Indonésie et le Mexique.

## II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont de vérifier la disparition effective du PV2 dans un pays tel que Madagascar où la couverture vaccinale et l'hygiène restent faibles, et où des épidémies de VDPV ont été documentées. Le renforcement de la surveillance du PV2 aiderait à déterminer la durée de détection de PV2 vaccinal après le basculement.

## III. Méthodes

Trois zones d'études ont été choisies (Toliara, Antananarivo renivohitra et Mahajanga) pour la surveillance environnementale (SE) suite à la découverte de cas de VDPV, mais aussi l'existence de réseaux d'évacuation d'eaux usées. En tous, il y a 23 sites de collectes dont 3 à Toliara, 12 à Antananarivo et 8 à Mahajanga. Les collectes des prélèvements ont été faites hebdomadairement de Janvier à Juin 2016, et 1 fois toutes les 2 semaines du Juillet à Décembre 2016. Pour la surveillance humaine, une collection mensuelle de 56

prélèvements de selles chez des enfants âgés de moins de 2 ans a été réalisée pendant la durée de l'étude (7 mois), dans les 3 zones d'études.

L'isolement viral s'est fait par inoculation des concentrats (pour les eaux usées) et extraits de selles dans les cellules RD et L20B sensibles respectivement aux Entérovirus et Poliovirus.

## IV. Résultats et discussion

### IV.1. Surveillance Environnementale

Au total, 763 prélèvements d'eaux usées ont été collectés au cours de l'année 2016 dont 383 d'Antananarivo, 272 de Mahajanga et 108 de Toliara. La surveillance de la circulation des souches PV2 vaccinales, montre que ce virus a pu être détecté jusqu'à 2 mois après la date de basculement de VPOt en VPOb à Antananarivo. Aucune souche de PV2 vaccinale n'a été isolée à Toliara et Mahajanga à partir du mois de Juin 2016, soit deux 2 mois après le basculement.

Le résultat de cette étude montre que les EVs et les PVs circulent dans la nature. Par contre, aucun poliovirus sauvage ni VDPV n'a été détecté. De même, aucune souche de PV2 vaccinale n'a été isolée dans les sites de prélèvements après le 2e mois du basculement. Ce résultat prouve que les agents de santé ont bien arrêté d'utiliser le VPOt après la date de basculement.

### IV.2. Surveillance Humaine

Au total, 1 153 prélèvements de selles ont été collectés. L'isolement viral a montré que :

- 916 (79,4%) échantillons sont négatifs,
- 116 (10,1%) sont positifs en Entérovirus non poliomyélitiques ;
- 77 (6,7%) sont suspectés pour la présence des Poliovirus (positifs sur L20B) ;
- 44 (3,8%) sont en cours d'inoculation.

Tous les isolats positifs pendant l'isolement ont été envoyés à l'Unité de Biologie des Virus Entériques (Institut Pasteur de Paris) pour être séquencés dans la région VP1 (génotypage).

## V. Impact

Le résultat de cette étude montre que la surveillance environnementale est un excellent proxy pour mesurer la couverture vaccinale de la communauté et vérifier l'efficacité des switchs vaccinaux VPOt vers VPOb. Elle pourra être utile dans le cas où l'on décidait dans le futur d'enlever un autre antigène dans le VPO.



Viro-Zika		Investigation et Diagnostics Zika	
Correspondants : <b>Jean Michel HERAUD</b> Claudia <b>FILIPPONE</b>		Email : <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72 Email : <a href="mailto:cfilippone@pasteur.mg">cfilippone@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Laurence RANDRIANASOLO</b> , Unité d'Epidémiologie, <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a>		Date de rédaction : 01/03/2017 Lieux des travaux : Unité de Virologie IPM Budget total : 47 696 €	
Date début : 13/06/2016	Date fin : 31/12/2016	Durée (mois) : <b>6</b> (prolongé jusqu'au 31-12-2017)	
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b> , Madagascar, (2029 IPM/DAF/SP/Ni/2016) - <b>Projet ASIDE DHHS</b> , Etats-Unis, (référence : 1 IDSEP140020-01-00)			
Mots-clés : Zika, diagnostic, séroprévalence, analyse rétrospective			

## I. Contexte et justification

Suite à l'émergence du virus Zika en Février 2016 et la déclaration de l'Organisation Mondiale de la Santé qualifiant cette émergence comme urgence de santé publique d'intérêt international, Madagascar a été identifié comme pays vulnérable en Afrique. En collaboration avec le Ministère de la Santé Publique de Madagascar, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) s'est impliqué dans le plan de préparation et de riposte à une éventuelle épidémie à Madagascar.

## II. Objectifs

L'objectif du projet a été d'identifier des signes d'une circulation passée ou présente du virus Zika dans la population malagasy. Les activités effectuées ont consisté à :

- Rechercher une circulation passée du virus Zika à Madagascar ;
- Renforcer la surveillance des cas de microcéphalie, pathologie associée à l'infection de ce virus, dans les centres de maternités de Madagascar ;
- Renforcer la surveillance des cas actifs au niveau des sites biologiques du réseau sentinelle de la surveillance des fièvres.

## III. Méthodes

Une analyse rétrospective pour la recherche d'une circulation du virus Zika a été effectuée à partir de collections de sérums, d'individus sains et de patients symptomatiques, disponibles à l'Unité de Virologie de l'IPM;

Une investigation et une recherche de l'infection par le virus Zika ont été faites chez des mères de cas suspects de microcéphalie à la maternité de l'Hôpital d'Itaosy à Antananarivo.

Une surveillance prospective des cas actifs d'infection potentielle par le virus Zika et des microcéphalies a été mise en place à partir du 6 avril 2016, dans le cadre du réseau sentinelle, en collaboration avec l'Unité d'Epidémiologie de l'IPM et le Ministère de la Santé publique.

**Test biologique** : Le diagnostic moléculaire et le diagnostic sérologique de l'infection par le virus Zika ont été mis en place à l'IPM. Les recherches d'ARN viraux et d'anticorps (IgG et IgM) ont été effectuées à l'IPM,

en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris et le Centre National de Référence des Arbovirus de Marseille (France).

Tous les échantillons ont été testés par des analyses moléculaires et sérologiques. L'ARN extrait a été analysé par l'intermédiaire d'une RT-PCR spécifique pour la recherche de l'ARN du virus Zika ainsi que par une multiplex RT-PCR pour le diagnostic différentiel avec d'autres arboviroses (Dengue, Chikungunya). Les échantillons ont aussi été testés pour la présence d'anticorps dirigés contre le virus Zika virus évoquant une infection récente (IgM) ou passée (IgG).

#### IV. Résultats et discussion

L'analyse rétrospective sur une collection d'individus adultes sains représentatifs de la population générale de Madagascar (Collection ZORA) a indiqué la présence de 1,1% (10/930) de sujets IgG positifs. L'analyse rétrospective sur trois séries de patients avec une symptomatologie correspondant à la définition de cas d'infection Zika (Collections « Etiologie des fièvres », « Arbovirus » et « Rougeole ») a montré une séroprévalence en IgM, respectivement de 3% (2/65), 2,3% (2/87) et 2,8% (29/1023). Cependant ces résultats nécessitent d'être confirmés avec des méthodes additionnelles (e.g. méthode sérologique Luminex ; immunofluorescence; séro-neutralisation..). Ces analyses sont en cours.

Au cours de l'investigation qui a eu lieu en juin 2016 au Centre de maternité de l'Hôpital d'Itaosy à Antananarivo, les mères de 20 enfants présentant des microcéphalies, ont été prélevées pour effectuer le diagnostic d'infection par le virus Zika. Malgré la présence de traces d'anticorps IgG chez trois des mères d'enfants présentant une microcéphalie, une infection active Zika a pu être exclue parmi les individus testés.

La recherche active des cas récemment infectés et des cas de microcéphalies a été menée grâce au système de surveillance du réseau sentinelle dans le pays. Cependant, très peu de cas (10) ont été trouvés.

#### V. Impact

La recherche des traces moléculaires ou sérologiques du virus Zika à Madagascar reste d'une importance cruciale pour renseigner sur une circulation présente ou passée du virus et mettre en place des mesures de prévention adaptées.

## 3. Activités de Santé Publique

# Centres et Laboratoires de Références

Helminthiases-LCB		Laboratoire Central de la Bilharziose	
Correspondant : <b>Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA</b>		Email : <a href="mailto:araf@pasteur.mg">araf@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 472 74	<b>Date de rédaction</b> Janvier 2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Pascaline RAVONIARIMBININA</b> , Unité Helminthiases, Institut Pasteur de Madagascar, <a href="mailto:pascaline@pasteur.mg">pascaline@pasteur.mg</a> - <b>Clovis Norbertio RASAMILAZA</b> , technicien du laboratoire Central de la Bilharziose, Institut Pasteur de Madagascar, <a href="mailto:clovis@pasteur.mg">clovis@pasteur.mg</a> - <b>Zina RAKOTONANDRASANA</b> , technicien du laboratoire Central de la Bilharziose, Institut Pasteur de Madagascar, <a href="mailto:z.rakotonandrasana@pasteur.mg">z.rakotonandrasana@pasteur.mg</a> - <b>Augustin Lalao RAZANAJATOVO</b> , aide-technicien du laboratoire Central de la Bilharziose, Institut Pasteur de Madagascar		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Institut Pasteur de Madagascar	
Mots-clés: <b>Helminthiases, Laboratoire, Bilharziose</b>			

## I. Contexte et justification

Le Laboratoire Central de la Bilharziose, laboratoire du Ministère de la Santé Publique rattaché au Service de Lutte contre les Maladies Epidémiques et Négligées (SLMEN) de la Direction Générale de la Santé (DGS), est sous la responsabilité technique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

Ce laboratoire réalise des enquêtes parasitologiques de la situation épidémiologique des schistosomiasés et des géo helminthiases dans les différentes régions de l'île (parasitologie et malacologie), assure le suivi et l'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 de l'Université d'Antananarivo, en particulier de la faculté de médecine humaine et de la faculté des sciences.

## II. Faits marquants de l'année

Activités de diagnostic parasitologique à la recherche d'œufs, de kystes ou de parasites dans les selles et les urines pour des patients tout venant autoréférences ou sous prescriptions médicales (prestations gratuites).

Enquêtes parasitologiques sur le portage de *Taenia* chez la communauté du district pilote d'Antanifotsy pour mettre à jour la prévalence. (Fiche Recherche : **Helminthiases-Taenia**).

Visite scientifique avant-projet de trois chercheurs du Département de la Médecine Tropicale et de la Parasitologie de l'Université de Dokkyo, Japon dans le district de Maevatanana à endémicité mixte de bilharziose.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Examens de diagnostic parasitologique réalisés par le Laboratoire Central de la Bilharziose en 2016 en dehors des enquêtes épidémiologiques (PAUSENS, PROJET DE BAS-MANGOKY, ...) comparés aux neuf années précédentes :

Nombre d'examens	Cumule 2007 - 2015	Moyenne 2007 - 2015	2016
Selles	339	38	51
Urines	131	15	5

#### IV. Tableaux de résultats annuels

Proportion de positivité des examens de diagnostic parasitologique réalisés par le Laboratoire Central de la Bilharziose (en dehors de toutes études en communauté) comparés aux neuf années précédentes :

Examens	Cumule 2007 - 2015	Moyenne annuelle 2007 - 2015	2016
Selles Positives <i>Schistosoma mansoni</i>	en 52 (15%)	6 (16%)	4 (8%)
Urines Positives <i>Schistosoma haematobium</i>	en 20 (15%)	2 (13%)	2 (40%)

#### V. Impact

Développement futur d'une collaboration de recherche sur la bilharziose et les helminthiases tropicales négligées par des chercheurs malagasy, français et japonais aux bénéfices de la santé publique.

Peste-CCOMS		Centre collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste	
Correspondant : <b>Minoarisoa Rajerison</b> Directeur du Centre: <b>André Spiegel</b> , <a href="mailto:aspiegel@pasteur.mg">aspiegel@pasteur.mg</a>	Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 03/03/2017	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:raheli@pasteur.mg">raheli@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Peste, lutte, recherche</b>			

## I. Contexte et justification

L'unité Peste de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a été désignée quatre fois centre collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste. Le premier mandat de 4 ans de CCOMS a été accordé en mai 1998, le deuxième en avril 2004 et le troisième en juillet 2009. Pour ces 3 premiers mandats, le CCOMS a assuré la mise en œuvre des activités répondants aux mêmes termes de références. Lors de la désignation pour le quatrième mandat de juin 2014 à juin 2018, une proposition de termes de références a été reçue du responsable au siège de l'OMS à Genève. En conséquence, les activités y afférentes ont été établies par le CCOMS. L'Officier Régional de l'OMS a approuvé les activités proposées et la décision de désignation après étude de dossier par une commission a été rendue officielle au mois de juillet 2014.

Termes de références (TDR) pour le mandat du CCOMS de juin 2014 à juin 2018

1. *Fournir à l'OMS une expertise technique pour l'identification des souches et leur susceptibilité aux antibiotiques, ainsi que pour la surveillance épidémiologique, l'investigation et le contrôle des épidémies;*
2. *Participer aux formations organisées par l'OMS relatives aux techniques de laboratoire et aux mesures de contrôle de la peste ;*
3. *Sur demande de l'OMS et dans la mesure des moyens du CCOMS, fournir des tests de diagnostic rapide aux pays touchés par une épidémie ;*
4. *Contribuer à l'élaboration ou actualisation des guides pour le diagnostic biologique de la peste.*

## II. Faits marquants de l'année

La surveillance épidémiologique de la peste à Madagascar semble être fonctionnelle, mais des problèmes organisationnels et de gouvernance ressentis de la base jusqu'au niveau central du système de santé se sont exprimés par des difficultés dans le contrôle d'épidémies.

Dans le cadre du TDR 1, plusieurs réunions ont été menées en concertation avec plusieurs entités, Ministère de la Santé Publique, OMS, IPM et autres partenaires, pour la gestion de l'épidémie de peste survenue dans la région du Sud-Est. Le CC a participé à des réunions téléphoniques à trois niveaux (Local-Région Afro-Siège Genève) ainsi qu'à la mise à jour de la « Situation Report » (SitRep) pour cet événement au Sud-Est.

En réponse au TDR 3, le CCOMS a produit plus de 6300 tests de diagnostic rapide de la peste en 2016 avec le support de l'OMS, de la Banque Africaine pour le Développement (BAD) et de l'IPM. Vingt-quatre Services de District de Santé Publique (SDSP) et 8 Directions Régionales de Santé (DRS) à Madagascar ont bénéficié d'une dotation de 926 tests de diagnostic rapide de la peste et de 906 kits de prélèvement. Les restes ont été utilisés dans le cadre de la surveillance des réservoirs (1499) et de la peste humaine (242) réalisée au laboratoire Central de la Peste (LCP ; tableau1).

Le CCOMS est aussi un laboratoire de référence pour le contrôle de qualité externe (EQA) des laboratoires en Afrique dans le cadre du programme « WHO proficiency testing scheme » et le « National Health Laboratory Service » (NHLS) en Afrique du Sud. Six échantillons ont été référés au CCOMS en 2016 (tableau 2).

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

**Tableau 1:** Récapitulation de la mise à disposition des TDRs produits par le CCOMS

Utilisation	Bandelette	Kit de prélèvement	Remarques
Tanzanie	20	20	Surveillance
Madagascar, 24SSD	926	906	Diagnostic en périphérie
Madagascar, LCP	242	NA	Confirmation
Madagascar Unité Peste	1499	1499	Surveillance & investigation
Total	2687	2425	

**Tableau 2 :** Bilan des analyses effectuées dans le cadre de l'EQA

Date réception	N° échantillon	Type d'échantillon/test	Résultats rendus
25/02/2016	3G	Paper challenge	Présumptive of <i>Yersinia pestis</i> (305)
	3H	Isolat sur milieu semi solide/ Identification du pathogène	Acinetobacter species (103)
02/06/2016	1G	Isolat sur milieu semi solide/ Identification du pathogène	<i>Yersinia enterocolitica</i> (302)
	1H	Isolat sur milieu semi solide/ Identification du pathogène	<i>Pasteurella multocida</i> (221)
07/10/2016	2G	Lame à colorer	Not presumptive <i>Yersinia pestis</i> (306)
	2H	Lame à colorer	Not presumptive <i>Yersinia pestis</i> (306)

### IV. Tableaux de résultats annuels

Tous les résultats rendus ont été conformes à ceux attendus après évaluation par le Programme d'évaluation Externe de la Qualité OMS/NICD ("National Institute for Communicable Diseases").

### V. Impact

Ces activités confortent le titre de CCOMS obtenu par le LCP- Unité Peste.

Peste-LC		Laboratoire Central de la Peste : surveillance de la peste humaine	
Correspondant : <b>Minoarisoa Rajerison</b>		Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 03/03/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> - <b>Maherisoa RATSITORAHINA</b> , Unité Epidémiologie, <a href="mailto:mahery@pasteur.mg">mahery@pasteur.mg</a> - <b>Mamy RATSIMBA</b> , LCP/SLMEN/MSanP, <a href="mailto:mamy@pasteur.mg">mamy@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux : Foyers des Hautes Terres Centrales, Madagascar	
Mots-clés : <b>Peste, humaine, Madagascar, 2016</b>			

## I. Contexte et justification

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

## II. Faits marquants de l'année

L'année 2016 a été marquée par la réémergence de la peste dans la partie Sud-Est de l'île, zone n'ayant pas déclaré de cas de peste depuis 1947.

Par rapport à l'année 2015, Madagascar a enregistré en 2016 une baisse du nombre de cas déclarés de peste (283 vs 321) (figure 1) avec une diminution remarquable de la forme pulmonaire (12% vs 32%).

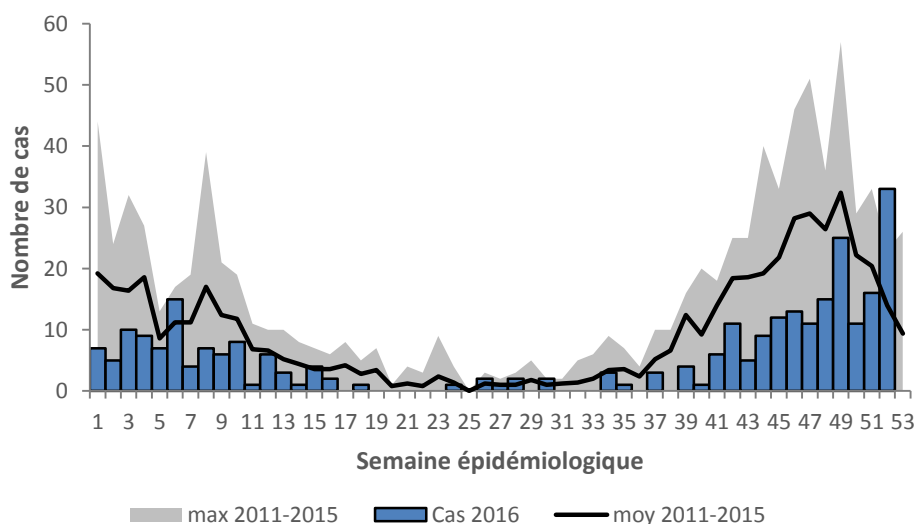


Figure 1. Situation épidémiologique hebdomadaire de la peste à Madagascar, 2016 (n=283)

Parmi les formes buboniques (n=249), 44% étaient de siège inguinal, 10% de siège cervical, 15% axillaire et 5% non précisé. Le sexe ratio (M/F) était de 1,02 et l'âge médian de 13 ans (étendu 0 à 125 ans). Le taux de létalité a connu une faible diminution (21% vs 29%). Le taux de confirmation par bactériologie ne s'est pas amélioré (46% vs 51,7%) sous réserve des arrivées des prélèvements tardifs, toujours à ces mêmes périodes. Par ailleurs, les objectifs du Programme National (édition 2012), avec un taux de létalité due à la



peste inférieur à 14% et une absence de peste pulmonaire, sont loin d'être atteints. La situation de l'année 2016 est présentée dans la figure 1.

Investigation d'épidémies de peste en 2016

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Devant des situations particulières ou inhabituelles, bouffée épidémique, recrudescence, mortalité importante, peste pulmonaire, nouveau foyer..., des investigations ont été menées en fonction des moyens disponibles. En 2016, six districts ont fait l'objet d'investigations épidémiologiques et/ou rodent-entomologiques (tableau 1). Les objectifs des investigations étaient (i) d'identifier la source de l'infection, (ii) d'identifier l'ensemble des cas dus à l'épisode épidémique, (iii) de déterminer les risques liés aux rongeurs, (iv) de tester la sensibilité des puces aux insecticides, (v) d'évaluer l'efficacité du PNL contre la peste, et (vi) d'émettre des recommandations aux autorités concernées.

Tableau 1 : Récapitulation des investigations réalisées par l'unité en 2016

Lieu	Date	Nature
Ambositra- Fandriana (Région Amoron'i Mania)	16 au 19/02/2016	-Ivato Centre (Ambositra) : Investigation de la persistance de peste bubonique d'un hameau à l'autre, évaluation de l'efficacité de l'épandage d'insecticide, par utilisation de pièges lumineux. -Fandriana : Enquête par rapport à l'épidémie de peste pulmonaire, IEC au niveau de la commune et de la population sur un cas décédé de peste mais enterré dans le caveau familial.
Centre Hospitalier de Soavinandriana (CENHOSOA) (Région Analamanga)	08/03/2016	Investigation autour d'un cas de peste pulmonaire et diagnostic
Ankadinandriana (Antananarivo-Avaradrano)	09/03/2016	Fait suite au cas DCD au CENHOSOA : investigation auprès de la famille du cas décédé au CENHOSOA.
Manandriana	24 au 25/02/2016	Vérification registre peste vs. cas réellement reçus au LCP (sous déclaration)
Midongy du Sud-Befotaka (Région Atsimo Atsinanana)	02 au 17/12/2016	Investigation de peste bubonique dans une zone située en dehors de la zone d'endémie pesteuse classique
Iakora (Région Ihorombe)	12 au 24/12/2016	Investigation de peste bubonique dans une zone située en dehors de la zone d'endémie pesteuse classique

### IV. Impact

Ces interventions nous ont permis de confirmer la suspicion de peste dans la région Atsimo Atsinanana, malgré les difficultés rencontrées sur le terrain et de donner des formations en IEC sur la peste. Des recommandations ont été formulées à partir de ces diverses interventions, puis adressées aux autorités sanitaires.

TB - CNRM		Centre National de Référence des Mycobactéries	
Correspondant : Niaina <b>RAKOTOSAMIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a>	Date de rédaction : 03/03/2017  Lieux des travaux Madagascar
		Tél : +261 20 22 412 72	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Andrianantenaina RAKOTOSON</b> , Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM), <a href="mailto:ndrian@pasteur.mg">ndrian@pasteur.mg</a> (jusqu'en septembre 2016) - <b>Mamy Serge RAHERISON</b> , CNRM, <a href="mailto:rmamyserge@pasteur.mg">rmamyserge@pasteur.mg</a> - <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy RASOLOFO</b> , <a href="mailto:vasolof@pasteur.mg">vasolof@pasteur.mg</a>			
Mots clés : <b>Tuberculose, diagnostic, microscopie, culture, résistance, tests moléculaires</b>			

## I. Contexte et justification

Le centre national de référence des mycobactéries (CNRM) comprend le Service de laboratoire des mycobactéries (SLM) de la Direction de Lutte contre la Tuberculose (DLT) du ministère de la santé publique de Madagascar et le laboratoire des mycobactéries de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

Le Laboratoire des mycobactéries de l'IPM (i) effectue le diagnostic de la tuberculose (TB) pour le centre de biologie clinique (CBC) de l'IPM, le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT, Ministère de la Santé Publique), (ii) surveille la surveillance de la résistance aux antituberculeux pour le PNLT et (iii) met en œuvre des activités de recherche. Le diagnostic de TB est réalisé sur tous les prélèvements par microscopie à fluorescence après coloration à l'auramine. La culture est demandée pour les cas de TB de diagnostic difficile (TB pulmonaire à microscopie négative, TB de l'enfant, TB extrapulmonaire), les enquêtes et les projets de recherche. Dans le cadre du programme de prise en charge des patients à tuberculose multirésistante (TB-MR) par le PNLT, le test GeneXpert est réalisé chez les patients déjà traités (échec, rechute ou reprise de traitement) soit par le SLM soit par les centres de prise en charge des TB-MDR ou par l'IPM. Les tests de sensibilité (tests génotypiques HAIN et méthode des proportions sur milieu de Löwenstein-Jensen [LJ]) sont ensuite effectués à l'IPM, ainsi que le suivi bactériologique des patients sous traitement. Ces tests ont un intérêt dans la confirmation du diagnostic et dans la surveillance épidémiologique de la résistance aux antituberculeux, et de manière plus spécifique de la multi-résistance (MDR) à au moins l'isoniazide (INH) et la rifampicine (RIF) afin d'assurer la prise en charge la plus précoce possible des patients TB-MDR.

## II. Faits marquants de l'année

- Nomination du nouveau Chef de l'Unité des Mycobactéries en mai 2016
- Nomination du nouveau Chef du CNRM, détaché du Ministère de la Santé Publique, PNLT
- Avec le PNLT et les experts de l'UICMTR (Union International contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires) et de l'OMS, réflexions et recommandations faites au Ministère de la Santé Publique de Madagascar pour la réduction de la durée actuelle du traitement des TB-MDR de 18 mois à 9 mois.

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

#### III.1. Prélèvements reçus

Organismes demandeur	Nombre	%	
CBC (IPM)	1132	45,1	
PNLT	CNRM	23	0,9
	TB-MR	625	24,9
RECHERCHE	TB-ClinDivers	38	1,5
	TB-KIDS	692	27,5
	TB-LaTAS	2	0,1
TOTAL	2512		

#### III.2. Microscopie

Type d'échantillons	Négative	Positive	TOTAL
Extrapulmonaire	345	8	353
Pulmonaire	1711	448	2159
TOTAL	2056	456	2512

#### III.3. Culture sur milieu de Löwenstein-Jensen

Type d'échantillons	Négative	Positive	Prélèvement contaminé	Culture en cours	Culture non faite	TOTAL
Extrapulmonaire	264	22	1	65	1	353
Pulmonaire	741	421	2	161	834	2159
TOTAL	1005	443	3	226	835	2512

#### III.4. Identification (par test SD MPT64 et, si confirmation nécessaire, par les tests biochimiques et/ou par GenoType Mycobacterium CM/AS [HAIN])

Type d'échantillons	Complexe M. tuberculosis	Mycobactérie atypique	En cours	TOTAL
Extrapulmonaire	22	0	0	22
Pulmonaire	420	4	1	425
TOTAL	442	4	1	447

### IV. Tableaux de résultats annuels

#### IV.1. Résistance aux antituberculeux de 1<sup>ère</sup> ligne INH et RIF par la méthode des proportions sur milieu LJ

RESISTANCE	Echec	Rechute	Reprise	Inconnu	Suivi	TOTAL
MDR <sup>1</sup>	1	2	0	2	0	5
Résistants à INH seul	1	1	0	0	0	2
Résistants à RIF seul	0	2	0	0	0	2
Résistants à RIF, INH, EMB	1	3	0	0	1	5
Sensibles	0	7	1	21	0	29
TOTAL	3	15	1	23	1	43

<sup>1</sup>Multirésistance à au moins INH et RIF

#### IV.2. Résistance des souches MDR aux antituberculeux de 2<sup>nde</sup> ligne (ofloxacine, kanamycine, amikacine, capréomycine)

RESISTANCE	Echec	Rechute	Reprise	Inconnu	Suivi	TOTAL
Résistants	0	2 <sup>1</sup>	0	0	0	2
Sensibles	2	10	1	23	1	37
TOTAL	2	12	1	23	1	39

<sup>1</sup>Souches résistantes à la capréomycine

#### IV.3. Détection de *M. tuberculosis* (MTB) avec le test moléculaire GeneXpert MTB/RIF

Cas testés	Microscopie positive		Microscopie négative	
	Culture		Culture	
	Positive	Négative	Positive	Négative
MTB détecté	300	49	64	115
MTB non détecté	5	2	18	521
Ininterprétable	1	0	0	1
Total	306	51	82	637

#### IV.4. Dépistage des patients avec souches résistantes à la RIF (RIF<sup>R</sup>) avec le test GeneXpert MTB/RIF

GeneXpert	Résistance à RIF sur milieu LJ <sup>1</sup>	
	Détectée	Non détectée
RIF <sup>R</sup> Détectée	10	1
RIF <sup>R</sup> non Détectée	1	25
Ininterprétable	0	0
TOTAL	11	26

<sup>1</sup>Méthode indirecte des proportions critiques (test de référence)

#### IV.5. Détection de la résistance à la RIF (RIF<sup>R</sup>) avec le test moléculaire MTBDRplus (HAIN)

Test HAIN	Résistance à RIF sur milieu LJ <sup>1</sup>	
	Détectée	Non détectée
RIF <sup>R</sup> Détectée	8	2
RIF <sup>R</sup> non Détectée	3	8
Ininterprétable	0	1
TOTAL	11	11

<sup>1</sup>Méthode indirecte des proportions critiques (test de référence)

## V. Impact

Appui au PNLT dans sa stratégie de prise en charge des patients à TB-MDR

Viro-CNR Arbovirus_SurvArbo		Surveillance des Arboviroses à Madagascar	
Correspondant : <b>Claudia FILIPPONE</b>  <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b>		Email : <a href="mailto:cfilippone@pasteur.mg">cfilippone@pasteur.mg</a> Tél : <b>+261 20 22 412 72</b> Email : <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> Tél : <b>+261 20 22 412 72</b>	<b>Date de rédaction</b> 01/03/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Claudia FILIPPONE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:cfilippone@pasteur.mg">cfilippone@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Toamasina, Mahajanga, Antsiranana, Madagascar	
Mots-clés : <b>Arbovirus, Dengue, Chikungunya, Madagascar, Surveillance</b>			

## I. Contexte et justification

Le 9 avril 2008, l'Unité de Virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), a été nommée Centre National de Référence pour les Arbovirus (CNRA) par le Ministère de la Santé de la République de Madagascar (décision 1508/2008-SANPFPS). Dans ce cadre, le CNRA, en collaboration avec le Ministère de la Santé Publique, appuie techniquement le réseau de surveillance sentinelle des fièvres et des maladies à potentiel épidémique (Fiche EPI-SENTFI). Le réseau de surveillance sentinelle des fièvres offre un plateau technique qui permet d'assurer la surveillance des arboviroses (syndromique et virologique). La surveillance biologique est complémentaire à la surveillance clinique des arboviroses. Elle permet d'une part de confirmer une infection par un arbovirus chez les cas suspects, de disposer d'un système d'alerte précoce d'une situation épidémique, d'attester la réalité d'une épidémie et d'en confirmer l'étiologie, afin d'assurer une riposte rapide et adaptée. Elle permet d'autre part, pendant la période inter-épidémique, de confirmer ou non la circulation d'arbovirus.

## II. Méthodes

Chaque semaine, les sites sentinelles biologiques prélèvent au maximum 5 patients présentant les critères cliniques de cas suspect d'arbovirose (syndromes dengue-like). Ces prélèvements sont alors acheminés au CNRA pour y être testés. Les prélèvements collectés chez les patients présentant des signes cliniques sont définis comme précoces. Pour confirmer une infection par une séroconversion en anticorps, un deuxième prélèvement, défini comme tardif, peut être demandé entre 7 à 21 jours après le premier prélèvement. Par ailleurs, tous les sites du réseau sentinelle de l'IPM, peuvent envoyer des échantillons pour diagnostic ou en cas d'évènement inhabituel.

## III. Faits marquants de l'année

En 2016, le CNRA a reçu 276 prélèvements, dont 267 envoyés par les sites sentinelles biologiques (Antsiranana : 13 ; Mahajanga : 4 ; Toamasina : 250), et 9 par d'autres sites (Moramanga : 5 ; Antananarivo CDA : 4). Parmi les 276 prélèvements, 81 étaient des prélèvements tardifs (Antsiranana : 1 ; Toamasina : 78 ; Antananarivo CDA : 2). Le CNRA a reçu aussi, au cours de l'année 2016, 36 prélèvements provenant de centres n'appartenant pas au réseau de surveillance des fièvres (Centre Biologie Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar : 21; Hôpital Mère Enfant de Tsaralalana : 1 ; Union des Comores, dans le cadre du projet SEGA-One Health de la Commission Océan Indien : 14).

## IV. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Recherche d'arbovirus effectuée au CNRA

- Tentative d'isolement et recherche d'antigènes par immunofluorescence : Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV), Babanki (BBKV), Ngari (NRIV), Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV), Fièvre de la Vallée du Rift (RVFV), Bunyamwera (BUNV), Fièvre Jaune (YFV), Wesselsbron (WESSV).
- Recherche d'anticorps IgM par ELISA : DENV, CHIKV, WNV.
- Recherche du génome viral par RT-PCR en temps réel : DENV, CHIKV, RVFV.

## V. Tableaux de résultats annuels

Les résultats obtenus indiquent une probable circulation, basée seulement sur des traces sérologiques (IGM), des virus suivants :

- virus Chikungunya dans la zone de Toamasina en semaines 7, 10 et 45.
- virus de la Dengue dans la zone de Toamasina pendant les semaines 14, 17, 19 et 28.
- virus West Nile, dans la zone de Toamasina en semaine 26.

## VI. Impact

La surveillance des arboviroses à Madagascar est fonctionnelle. Si le nombre d'échantillons attendus fixé à 5 par semaine n'a pas été atteint dans les trois sites biologiques, cela est dû à l'absence de cas clinique suspect d'arboviroses ou à la non réalisation de prélèvement sur des cas suspects d'arboviroses. Aucun arbovirus n'a été détecté à partir des prélèvements précoces reçus et analysés au CNRA durant l'année 2016. Cependant, des preuves sérologiques d'infection par les virus de la Dengue, du Chikungunya et de West Nile ont pu être mises en évidence à partir des échantillons précoces ou tardifs en provenance du site sentinelle de Toamasina. Une circulation de ces arbovirus est donc probable durant la saison des pluies à Toamasina. Le suivi des patients (obtention de prélèvements précoce **ET** tardif) doit être renforcé pour confirmer ou non une circulation des arbovirus concernés.

Viro-CNR grippe_SurvGIR		Surveillance biologique de la grippe et des infections respiratoires aiguës à Madagascar	
Correspondant : <b>Jean-Michel HERAUD</b>		Email : <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 14/02/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Jean-Michel HERAUD</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a> - <b>Julia GUILLEBAUD</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:gjulia@pasteur.mg">gjulia@pasteur.mg</a> - <b>Noroso RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:noroso@pasteur.mg">noroso@pasteur.mg</a> - <b>Laurence RANDRIANASOLO</b> , Unité Epidémiologie, <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Tous les districts, Madagascar	
Mots-clés : <b>Surveillance, grippe, infection respiratoire aiguë, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La surveillance sentinelle de la grippe à Madagascar est représentée par deux composantes principales : la surveillance des syndromes pseudo-grippaux (ILI) et la surveillance des infections respiratoires aiguës sévères (SARI). Les objectifs principaux de ces surveillances sont de suivre en temps réel la circulation de la grippe dans le territoire, de détecter rapidement toute apparition de nouvelle souche capable de provoquer une épidémie ou pandémie, et enfin de déterminer les agents étiologiques viraux associés aux infections sévères.

## II. Faits marquants de l'année

### II.1. Surveillance des ILI

En 2016, le CNR Grippe a reçu 944 prélèvements de patients présentant des ILI. L'âge médian des cas suspects était de 4 ans. Le pourcentage de positivité grippal global était de 42,5% (373/877) dont 17,1% (150/877) positif en grippe A et 26,5% (232/877) positif en grippe B. Les virus grippaux ont été détectés de façon continue tout au long de l'année avec deux vagues bien distinctes : une première vague de janvier à avril marquée par la grippe A dont le pic de circulation était en mars, suivi d'une seconde vague de mai à décembre prédominée par la grippe B (lignée Victoria) avec un pic en juillet.

### II.2. Surveillance des SARI

En 2016, 221 prélèvements issus des patients répondant à la définition de cas de SARI ont été collectés. L'âge médian des cas suspects était de 3,5 ans. Au moins un virus respiratoire a été identifié chez 52,9% (117/221) des patients. Des virus grippaux, les VRS et les rhinovirus représentaient respectivement 27,1% (60/221), 24,4% (54/221) et 6,8% (15/221) des patients.

### II.3. Caractérisation antigéniques et moléculaires des souches grippales isolées à Madagascar en 2016

Des isolats représentatifs des virus grippaux isolés à partir de patients ILI et SARI ont été envoyés au Centre Collaborateur (CC) OMS à Londres et au CDC pour une caractérisation plus fine des sous-types, afin de suivre la dérive génétique et antigénique des souches circulant à Madagascar. Les résultats montrent que les souches A/H1N1pdm/2009, A/H3N2 et B, détectées à Madagascar en 2016 étaient antigéniquement proches des souches vaccinales recommandées pour l'Hémisphère Sud pour l'année 2016.

### II.4. Investigation d'épidémie de fièvres

En mars 2016, une recrudescence de syndromes fébriles dans la ville de Toamasina a été notifiée. Une équipe d'investigation est descendue sur le terrain afin d'effectuer une enquête en vue de l'identification de l'agent microbiologique responsable de l'épidémie. Les analyses virologiques ont ainsi permis de mettre en évidence la présence de VRS, de virus grippaux et de rhinovirus chez respectivement 54% (15/28), 21%

(6/28) et 4% (1/28) des patients prélevés. En conclusion, les VRS et les virus grippaux sont vraisemblablement les virus responsables de cette recrudescence de syndromes fébriles à Toamasina.

### III. Tableaux de résultats annuels

Tableau 1 : Nombre de souches isolées en 2016

Sites*	Grippe B	A/H3N2	A/H1N1pdm09	A (NS)	Négatif	Total**
Antananarivo (Centre)	61	30	18	6	177	290
<b>Antsirabe</b> (Centre)	56	22	27	6	146	256
Mahajanga (Nord)	41	0	4	1	22	67
Toamasina (Est)	38	4	3	0	65	110
Antsiranana (Nord)	0	0	0	0	2	2
Moramanga (Est)	13	5	3	0	26	47
Nosy-Be (Nord)	17	10	3	0	51	81
Tsiroanomandidy (Est)	0	0	0	0	1	1
Autre	6	3	0	0	17	26
Total	232	74	58	13	507	880

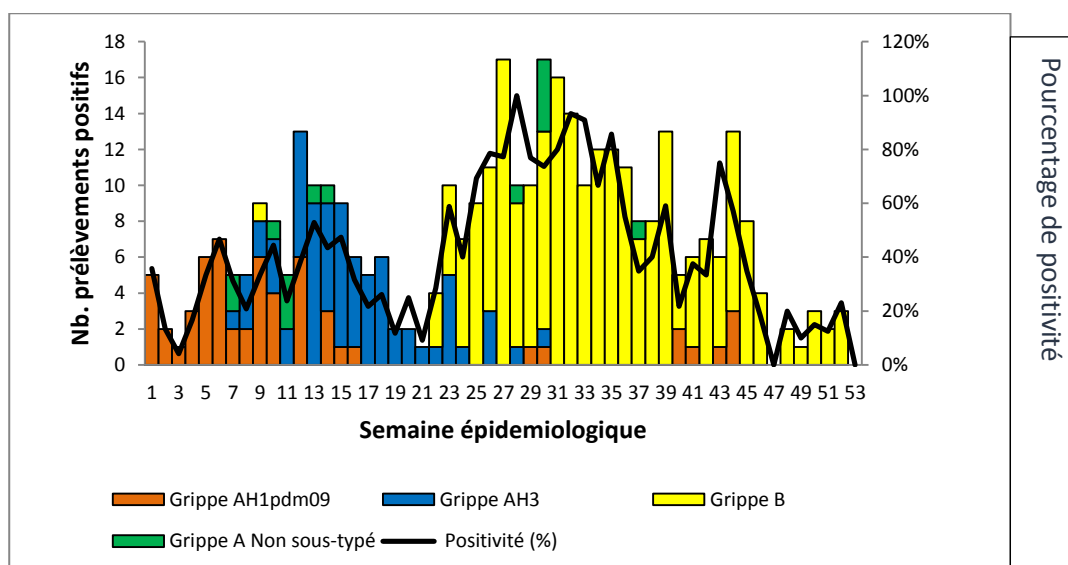
\*Les sites sentinelles biologiques sont marqués en gras. Trois sites sentinelles existent à Antananarivo (Behoririka, Tsaralalàna, Manjakaray). \*\*Le nombre total est le nombre d'échantillons analysés. La différence entre le nombre de positifs et négatifs et le nombre total des échantillons analysés peut s'expliquer par la présence de coinfections.

Tableau 2 : Distribution par groupe d'âge des cas suspectés et des cas confirmés de grippe associés aux ILI

Groupe d'âge (an)	Nb. cas suspects (%)	Nb. cas confirmés (%)
<5	485 (55,2)	178 (47,7)
5-14	165 (18,8)	94 (25,2)
15-49	196 (22,3)	90 (24,1)
>=50	33 (3,8)	11 (2,9)
ND	1 (0,1)	0 (0,0)
Total	880 (100,0)	373 (100,0)

Figure 1 : Distribution par semaine des virus grippaux associés aux ILI à Madagascar en 2016





## IV. Impact

La surveillance de la grippe à Madagascar reste fonctionnelle et permet de suivre la circulation des virus grippaux à Madagascar. Cette surveillance permet le partage des souches grippales et aide l'OMS lors de la recommandation annuelle des souches virales devant entrer dans la composition des vaccins antigrippaux. Enfin, les données issues de la surveillance permettent d'informer les autorités sanitaires sur l'épidémiologie de la grippe et d'autres virus respiratoires d'intérêt à Madagascar.

## V. Production scientifique

### V.1. Publications

- Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, Kitsutani P, Yu H, Guzman G, Coulibaly D, Armero J, Jima D, Howie SR, Ampofo W, Mena R, Chadha M, Sampurno OD, Emukule GO, Nurmatov Z, Corwin A, Heraud JM, Noyola DE, Cojocar R, Nymadawa P, Barakat A, Adedeji A, von Horoch M, Olveda R, Nyatanyi T, Venter M, Mmbaga V, Chittaganpitch M, Nguyen TH, Theo A, Whaley M, Azziz-Baumgartner E, Bresee J, Campbell H, Widdowson MA. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis. *PLoS Med.* 2016. 13(3): p. e1001977.
- Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, Bimohuen A, Brammer L, Bresee J, Bruno A, Castillo L, Ciblak MA, Clara AW, Cohen C, Cutter J, Daouda C, de Lozano C, De Mora D, Dorji K, Emukule GO, Fasce RA, Feng L, Ferreira de Almeida WA, Guiomar R, Heraud JM, Holubka O, Huang QS, Kadjo HA, Kiyambekova L, Kosasih H, Kuszniertz G, Lara J, Li M, Lopez L, Mai Hoang PV, Pessanha Henriques CM, Matute ML, Mironenko A, Moreno B, Mott JA, Njouom R, Nurhayati, Ospanova A, Owen R, Pebody R, Pennington K, Puzelli S, Quynh Le MT, Razanajatovo NH, Rodrigues A, Rudi JM, Tzer Pin Lin R, Venter M, Vernet MA, Wangchuk S, Yang J, Yu H, Zambon M, Schellevis F, Paget J; Global Influenza B Study. Temporal Patterns of Influenza A and B in Tropical and Temperate Countries: What Are the Lessons for Influenza Vaccination? *PLoS One.* 2016. 11(3): p. e0152310.

### V.2. Communications affichées

- Razanajatovo NH, Guillebaud J, Northover M, Ratsitorahina M, Richard V, Rogier C, Piola P, Heraud JM. Estimating the burden of influenza-like illness in the Malagasy population. Incidence, Severity, and Impact of Infuenza Conference 2016. 21-22 January 2016. Paris, France.
- **Influenza Vaccination: Are we always fighting (and losing) the last battle?** J Guillebaud, JM Heraud, NH Razanajatovo, Wladimir J. Alonso. Options for the Control of Influenza IX. Chicago, US, 24-28 August 2016.

- Guillebaud J, Harimanana A, Rakotonanahary DA, Razakamanana M, Rabarison J, Razanajatovo NH, Rakotoarison D, Ratsitohina M, Rakotonjanabelo A, Colombini A, Heraud JM. The burden of Influenza-associated hospitalization and economic burden in inpatients from two unit wards in Antananarivo, Madagascar. 5<sup>th</sup> African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE) Meeting. 9-11 March 2016. Kigali, Rwanda.

Viro CNR Rage		Surveillance de la Rage à Madagascar	
Correspondant : <b>Soa Fy Andriamandimby</b>		Email : <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 10/02/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> - <b>Lalaina Harivony NOMENJANAHARY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:lalaina@pasteur.mg">lalaina@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : <b>Rage, Diagnostic, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La rage est endémique à Madagascar et est essentiellement de type canin. La surveillance de la rage à Madagascar est passive et consiste en la recherche du virus de la rage dans les échantillons reçus au laboratoire de référence (LNR) pour la rage. Pour les animaux, le laboratoire reçoit généralement des têtes et effectue l'extraction d'un morceau de cerveau. Pour les cas humains, il s'agit d'une biopsie de peau prélevée au niveau de la nuque ou d'un prélèvement de cerveau. L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) prend en charge financièrement le diagnostic de la rage à Madagascar est pris en charge totalement par (PM).

## II. Faits marquants de l'année

La difficulté rencontrée lors des envois d'échantillons nécessite la mise en place d'un système plus performant et une collaboration plus étroite avec les structures publiques et ministérielles. Dans l'objectif de répondre aux problèmes de transmission d'échantillon, nous avons évalué l'utilisation du papier buvard comme support de prélèvement. En effet, le transport de papier buvard permettra le transport des échantillons à température ambiante. Les résultats préliminaires ont montré une bonne sensibilité par rapport à la technique habituelle.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2016, le LNR a reçu 136 échantillons dont 9 prélèvements humains, montrant ainsi une augmentation de 122% des activités par rapport à l'année 2015. Les échantillons de chiens représentaient 77,2% des prélèvements animaux reçus. Trois échantillons (humain=1, chien=2) n'ont pas pu être analysés à cause de leur mauvais état de conservation ou de la non-conformité à la réception. Le tableau suivant rapporte les taux de positivité par espèces pour les échantillons conformes.

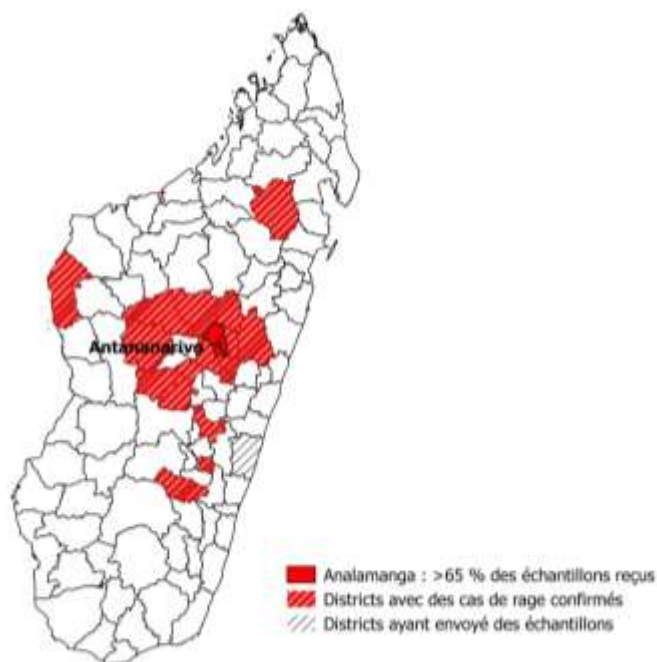
**Cinq cas humains ont été diagnostiqués** sur les 8 prélèvements conformes testés.

Malgré le nombre peu élevé d'échantillons en provenance des districts éloignés d'Antananarivo, les pourcentages de positivité des échantillons d'animaux envoyés variaient, tout en restant très élevés.

Tableau : Résultats annuels sur les échantillons conformes analysés

Espèce animale	N	Rage confirmée	% positivité
Chien	103	77	74,8
Chat	13	3	23,1
Bovin	9	9	100,0
Homme	8	5	62,5
Total	133	94	69,1

Figure 1 : Districts de provenance des échantillons adressés pour diagnostic de la rage.



#### IV. Impact

Malgré que les données de laboratoire ne permettent pas de décrire l'épidémiologie de la rage sur le territoire, le diagnostic de la rage au laboratoire a un impact direct sur la prise en charge des patients mordus. Il permet aussi de plaider pour un programme de surveillance systématique, un programme de lutte intégré et une collaboration étroite avec les structures publiques et ministérielles.

Viro-LNR Polio-SurvPFA		Surveillance des paralysies flasques aiguës et de la poliomyélite à Madagascar	
Correspondant : <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b>		Email : <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 14/02/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b> , <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a>		Unité de Virologie,	Lieux des travaux : Tous les districts de Madagascar
Mots-clés : <b>Surveillance, Poliovirus, PFA</b>			

## I. Contexte et justification

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) pour l'éradication des poliovirus sauvages (PVS). Le Laboratoire National de Référence (LNR) pour la poliomyélite de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est un Centre de Référence OMS Inter-Pays. Il assure le diagnostic d'infection par les poliovirus (PV) des cas de PFA détectées sur l'île Maurice, aux Seychelles, dans l'Union des Comores et à Madagascar.

Depuis les épidémies de virus dérivés des poliovirus vaccinaux (VDPV) en 2014-2015, dont un cas a été détecté chez un enfant sain, et pour augmenter la sensibilité de la surveillance, il a été recommandé que pour 1 cas de PFA notifié, il fallait prélever 3 échantillons des selles de contacts avec ce cas.

## II. Faits marquants de l'année

Au cours de l'année 2016, le laboratoire a analysé 3 450 échantillons de selles issus de : 791 cas de PFA (1 576 selles) et 1 860 contacts de Madagascar, et 7 cas (14 selles) de Maurice. Six (06) cas de PFA ne possèdent pas de deuxième échantillon. Les Seychelles et l'Union des Comores n'ont pas notifié de cas pendant cette période (**Tableau 1**).

Tous les prélèvements en provenance de Maurice étaient conformes (*i.e.* 1 cas avec 2 selles collectées dans les 14 jours après le début de la maladie). Mais aucun virus n'a été isolé à partir de ces prélèvements.

En termes de performance de la surveillance, par rapport à l'année 2015, nous avons observé une amélioration du nombre de prélèvements arrivant au laboratoire dans de bonnes conditions. Par contre, le pourcentage d'échantillons reçus au laboratoire dans les 3 jours restait en-dessous de l'exigence (>80%) (**Tableau 2**). Ceci pouvait s'expliquer dans certains cas par les difficultés d'acheminement des prélèvements vers le laboratoire à partir des zones éloignées et/ou enclavées.

En 2016, tous les 112 districts sanitaires de Madagascar (100%) ont signalé au moins un cas de PFA. Il n'y a eu donc aucun district silencieux.

### III. Tableaux de résultats annuels

Tableau 1 : Nombre des cas de PFA notifiés par pays et les souches isolées en 2016

Pays	Nb de cas (Nb de selles)	Contacts	Nombre de selles positives su L20B	Isolats identifiés
Madagascar	791 (1576)	1860	160	264 ENPV ; 161 PV-SL
Ile Maurice	7 (14)	0	0	0

ENPV: Entérovirus non polio ; PV-SL : Poliovirus Sabin-like

Tableau 2 : Performance de la surveillance des PFA à Madagascar (2015-2016)

Critères	Performance attendue	2015	2016
Nombre de cas de PFA	176	520	791
Nombre d'échantillons analysés	352	1410	3436
Echantillons adéquats	≥ 80%	67,3%	86,8%
Réception au labo ≤ 3 jours	≥ 90%	42,8%	60%
Bonnes conditions <sup>†</sup>	≥ 90%	66,6%	94,3%
Rendu des résultats ≤ 14 jours	≥ 80%	89,2%	92,9%
Entérovirus non polio isolés	≥ 10%	6,1%	7,7%
Poliovirus isolés	-	245	161
Envoi des souches de poliovirus ≤ 7 jours vers le LRR	≥ 90%	NA	NA
Résultat "Proficiency test" isolement	≥ 90%	100%	95%

<sup>†</sup> : Température ≤ + 8°C et absence de fuite de conteneur

LRR ; Laboratoire Régional de Référence ; NA : non applicable

### IV. Impact

La surveillance des PFA à Madagascar est fonctionnelle et les indicateurs de performance sont en amélioration en 2016. Ces données sont essentielles pour mesurer l'efficacité de la surveillance et du programme élargi de la vaccination coordonné par le Ministère de la Santé Publique.

### V. Production scientifique

#### V.1. Communications orales

- Razafindratsimandresy Richter. Detection and molecular epidemiology of WPVs and VDPVs: VDPV-1 Outbreaks in Madagascar. Annual Regional Meeting for Polio Laboratory Network. 17-21 October 2016. Douala, Cameroun.
- Razafindratsimandresy Richter. Virological monitoring of OPV2 withdrawal using Environmental Surveillance: Madagascar experience. Annual Regional Meeting for Polio Laboratory Network. 17-21 October 2016. Douala, Cameroun.

Viro-LNR Rougeole-SurvéRo		Surveillance de la Rougeole à Madagascar	
Correspondant : <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b>		Email : <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 14/02/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b> , <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a>		Unité de Virologie,	Lieux des travaux : Tous les districts de Madagascar
Mots-clés : <b>Surveillance, Rougeole, Rubéole, Madagascar</b>			

## I. 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 laboratoire est chargé du diagnostic sérologique de la rougeole chez les patients suspects prélevés par les centres de santé dans tout le territoire malagasy. Au cours de l'année 2016, le Laboratoire National de Référence (LNR) n'a reçu aucun financement venant de l'OMS et a fonctionné sur fond propre.

## II. Faits marquants de l'année

En 2016, le laboratoire a reçu 1 006 échantillons de sérum. Le taux des prélèvements reçus au laboratoire dans de bonnes conditions (température comprise entre 0 et +8°C) était de 96,5% (971/1006). Le taux de performance relative à la réception des échantillons dans les 3 jours qui suivent la collecte des prélèvements était de 66,3%, et le taux d'adéquation des échantillons était de 42,8% (sérum prélevés entre le 4<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> jour post-éruption). Ces indicateurs de performance sont encore très en-dessous des objectifs attendus (> 90%).

Sur le plan épidémiologique, l'âge médian des patients était de 6 ans (0 à 60 ans) avec une sex-ratio (M:F) de 0,8. Cinq cent treize des 1 006 patients (51,0%) avaient des antécédents de vaccination contre la rougeole. Cinq cent soixante-quatre (56,1%) ont été collectés dans les 3 jours qui suivent l'éruption et 461 (42,8%) dans les 4<sup>e</sup> à 28<sup>e</sup> jours, et 11 prélèvements (1,1%) ont été collectés au-delà du 28<sup>e</sup> jour.

Par rapport à l'année 2015, il y a une nette amélioration concernant le nombre de districts notifiant des cas (94,6% en 2016 contre 67,0% en 2015).

La recherche d'IgM anti-rougeole a été :

- positive pour 4 prélèvements (0,4%) en provenance d'Ambositra, Ambohidratrimo, Antananarivo Renivohitra et Maintirano ;
- négative pour 986 échantillons (98,0%). Pour ces échantillons, la recherche d'IgM anti-rubéole a été positive pour 201 (20,4%), négative pour 734 et douteuse pour 51. Ces 51 échantillons ayant un résultat « douteux » pour la rubéole ont été testés une seconde fois (sur le même prélèvement) et le résultat a été confirmé (douteux).
- douteuse pour 16 échantillons (1,6%). La recherche des IgM anti-rubéole avait un résultat positif pour 1, négatif pour 14, et 1 reste douteux. Neuf (09) échantillons ont été prélevés dans les 3 jours post-éruption cutanée, et 7 ont été prélevés au-delà 4<sup>e</sup> jour post-éruption cutanée.

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* », NICD). Le score de concordance des résultats était de 99,1% pour la recherche d'IgM anti-rougeole et rubéole.

### III. Impact

La surveillance de la rougeole à Madagascar est fonctionnelle, mais reste perfectible. En effet les indicateurs de performance restent en dessous du niveau attendu notamment concernant les délais d'acheminement au laboratoire et le respect des critères de prélèvements. Le LNR a mis en évidence la circulation probable de virus de la rougeole, mais malheureusement aucun prélèvement n'a pu être réalisé afin de détecter et caractériser moléculairement les virus circulants, bien que ce soit une recommandation de l'OMS. Ces données sont essentielles pour la surveillance de la Rougeole à Madagascar et doivent permettre aux autorités sanitaires d'adapter la surveillance et les campagnes de vaccination.

### IV. Production scientifique

#### IV.1. Publications

- Wesolowski A, Mensah K, Brook CE, Andrianjafimasy M, Winter A, Buckee CO, Razafindratsimandresy R, Tatem AJ, Heraud JM, Metcalf CJ. Introduction of rubella-containing-vaccine to Madagascar: implications for roll-out and local elimination. J R Soc Interface. 2016 ;13(117). pii: 20151101.

#### IV.2. Communications orales

- Mensah K, Ramamonjharisoa MB, Razafindratsimandresy R, Metcalf CJ, Heraud JM, Vanhems P. Epidémiologie de l'immunité contre la rougeole à Madagascar entre 2010 et 2014. VII<sup>e</sup> Congrès International d'Épidémiologie "Épidémiologie et santé publique". 7–9 Septembre 2016. Rennes, France.



# Autres activités de Santé Publique

Entomo-Indicateurs		Surveillance des vecteurs du paludisme dans 5 sites d'études à Madagascar	
Correspondant : <b>Fara Nantenaina RAHARIMALALA</b>		Email : <a href="mailto:rfaranantenaina@pasteur.mg">rfaranantenaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 34 16 977 48	<b>Date de rédaction</b> 12/02/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Fara Nantenaina RAHARIMALALA</b> , UEM, email: <a href="mailto:rfaranantenaina@pasteur.mg">rfaranantenaina@pasteur.mg</a> - <b>Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA</b> , UEM, email: <a href="mailto:sanji@pasteur.mg">sanji@pasteur.mg</a> - <b>Sébastien BOYER / Romain GIROD</b> : UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a> / <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Farafangana; Ihosy; Maevatanana; Morondava; Tsiroanomandidy Madagascar	
Mots-clés: <b>Paludisme, vecteurs, surveillance, lutte anti-vectorielle, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

L'unité d'Entomologie Médicale participe activement à la surveillance des vecteurs du paludisme dans le cadre du projet SDM (Surveillance and data management ; Grant No. AID-687-G-13-00003, financé par USAID, 3 448 275.85 € pour IPM). L'efficacité opérationnelle de la lutte anti vectorielle (LAV) déployée dépend de la qualité du support traité avec l'insecticide (Moustiquaires Imprégnées d'Insecticide à Longue Durée d'action ou MIILD et pulvérisations Intra-Domiciliaires ou PID), de la sensibilité des anophèles vecteurs aux insecticides utilisés et des comportements des anophèles vecteurs et des humains.

L'objectif principal de ce programme est de suivre les populations d'anophèles vecteurs dans cinq zones d'étude de Madagascar présentant des faciès éco-épidémiologiques différents : Farafangana, Ihosy, Maevatanana, Morondava et Tsiroanomandidy où des cas de paludisme sont régulièrement détectés malgré une large couverture par les MIILD et de PID. L'objectif secondaire est de mettre en évidence des indices entomologiques qui permettraient de prédire l'émergence du paludisme en corrélation avec les données épidémiologiques. Des missions de terrains ont été réalisées tous les deux mois à Farafangana et à Morondava et trois fois par an (avant la période épidémique, mois de Novembre ; pendant la période épidémique, mois d'Avril et après la période épidémique, mois de Juillet) à Ihosy, Maevatanana et Tsiroanomandidy.

## II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

District	Village	Période d'investigation
Farafangana	Mahasoa	tous les deux mois
	Vohimasy	tous les deux mois
Morondava	Ampasy	tous les deux mois
	Antsakoameloka	tous les deux mois
Maevatanana	Anosikely Avaratra	Janvier, Avril, Juin 2016
Ihosy	Ankily	Janvier, Avril, Juin 2016
Tsiroanomandidy	Ambohidrangory	Janvier, Avril, Juin 2016

### III. Tableaux de résultats annuels

Quatre indicateurs entomologiques ont été calculés lors des investigations : le nombre total des anophèles vecteurs par site d'étude, la proportion des vecteurs ayant piqué à l'intérieur des habitations (endophagie), le taux de piqûre infectante par homme et par nuit de capture pour chaque site (taux d'inoculation entomologique ou EIR) ainsi que le taux de piqûre par homme par nuit.

Le tableau suivant résume les indicateurs entomologiques qui ont été mesurés lors des investigations en 2016.

	Farafangana	Ihosy	Maevatanana	Miandrivazo	Tsiroanomandidy
Nombre total d'anophèles vecteurs par site					
Anopheles coustani	546	32	13	116	763
Anopheles funestus	636	0	2	10	168
Anopheles gambiae sl	516	421	62	504	301
Anopheles mascarensis	112	3	0	0	228
Comportement d'endophagie des vecteurs (pourcentage)					
Anopheles coustani	31,8	38,0	39,2	23,0	11,6
Anopheles funestus	52,0	0,0	0,0	40,0	25,4
Anopheles gambiae sl	42,2	20,6	31,3	29,0	31,8
Anopheles mascarensis	44,2	11,1	0,0	0,0	13,4
Total EIR ("Entomological Inoculation Rate")					
Anopheles coustani	0,0	0,0	0,0	82,5	20,0
Anopheles funestus	2,5	0,0	0,0	50,0	0,0
Anopheles gambiae sl	5,0	0,0	0,0	70,0	0,0
Anopheles mascarensis	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Nombre de piqûre sur homme par site					
Anopheles coustani	13,7	1,1	0,4	2,9	25,4
Anopheles funestus	15,9	0,0	0,1	0,3	5,6
Anopheles gambiae sl	12,9	14,0	2,1	12,6	10,0
Anopheles mascarensis	2,8	0,1	0,0	0,0	7,6

Dans chacun des sites d'études, *Anopheles coustani* et *An. gambiae sl.* sont majoritairement les espèces les plus abondantes. La mesure du pourcentage d'endophagie des vecteurs a montré des valeurs inférieures à 50% pour toutes les espèces considérées indiquant une tendance à piquer en dehors des habitations, sauf pour *An. funestus* capturés à Farafangana où la moitié des vecteurs capturés sont endophages. A Morondava, malgré un taux de piqûre bas, le taux d'inoculation entomologique annuel reste élevé, un résultat qui doit être corrélé avec les données épidémiologiques disponibles.

### IV. Impact

Toute modification des paramètres des supports traité avec de l'insecticide est susceptible de diminuer l'efficacité opérationnelle de la LAV. L'évaluation de ces paramètres après le déploiement des outils de LAV est indispensable pour ajuster leur utilisation aux conditions réelles. Une telle évaluation, pour être adéquate, devra être composée du contrôle de la qualité des outils de lutte anti vectorielle mis en place, de l'étude du comportement des anophèles vecteurs, ainsi que de l'évaluation du risque de transmission dans les zones couvertes. Les données obtenues à partir de la surveillance de ces différents sites permettent d'orienter/ améliorer la lutte contre le paludisme à Madagascar.

Entomo-bednet		Evaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées	
Correspondant : <b>Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA</b>		Email : <a href="mailto:sanji@pasteur.mg">sanji@pasteur.mg</a> Tél : +261 34 98 007 47	Date de rédaction 16/02/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA</b> , UEM, email: <a href="mailto:sanji@pasteur.mg">sanji@pasteur.mg</a> - <b>Sébastien BOYER</b> , UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Anopheles, insecticide, lutte anti-vectorielle, moustiquaire, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Le paludisme est endémique dans 90% du territoire malgache, avec 70% de la population vivant dans des zones à faible transmission qui sont sujettes à des épidémies et 30% vivant dans des zones à haut risque. Plusieurs études ont montré un déclin rapide du taux de survie des moustiquaires distribuées dans les ménages à Madagascar. Cela met en évidence la nécessité d'établir des activités de surveillance des moustiquaires imprégnées à Longue Durée (MILD) afin de justifier et de hiérarchiser les besoins de remplacement futurs en matière de distribution des MILD. Selon les lignes directrices de l'OMS, les MILD devraient avoir une activité insecticide suffisante après 20 lavages standards et un minimum de 3 ans en utilisation de routine sur le terrain.

Une étude de durabilité des MILDs a été menée dans les régions endémiques qui ont reçu la distribution de campagne de masse en 2013 pour informer les donateurs, les ONG, le Ministère de la Santé Publique sur la durabilité des moustiquaires.

## II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Nombre de moustiquaires passées en test de bio-efficacité.

	Marque A	Marque B	Marque C	TOTAL
Moustiquaires neuves	40	46	48	134
Usées après 6 mois	60	60	30	150
Usées après 12 mois	38	47	39	124
				408

## III. Tableaux de résultats annuels

Pourcentage moyen de mortalité des moustiques exposés aux différentes marques de moustiquaire.

	Marque A	Marque B	Marque C
Moustiquaires neuves	91,1%	90,2%	48,6%
Usées après 6 mois	37,4%	32,0%	23,1%
Usées après 12 mois	11,0%	23,1%	14,0%

## IV. Impact

Les résultats issus de cette étude ont permis d'orienter les politiques du Ministère de la Santé Publique, notamment de la Direction de la Lutte contre le Paludisme quant au choix dans les marques de MILDs lors des campagnes de distribution de masse des moustiquaires.

Entomo-chlorfenapyr		Evaluation de l'efficacité du chlorfenapyr dans les cases-pièges à Madagascar	
Correspondant : <b>Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA</b>		Email : <a href="mailto:sanji@pasteur.mg">sanji@pasteur.mg</a> Tél : +261 34 98 007 47	<b>Date de rédaction</b> 16/02/2017
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Sébastien BOYER</b> , UEM, <a href="mailto:sboyer@pasteur-kh.org">sboyer@pasteur-kh.org</a>			<b>Lieux des travaux</b> Moramanga, Madagascar
Date début : <b>01/09/2014</b>	Date fin : <b>31/08/2016</b>	Durée (mois) : <b>24</b>	<b>Budget total</b> 17 264 €
Financements : <b>BASF SE</b>			
Mots-clés : <b>Anophèle, insecticide, lutte anti-vectorielle, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande au Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) une rotation d'insecticide pour les pulvérisations intra-domiciliaires (PIDs) tous les 3 ans. Cette méthode permet d'éviter l'acquisition rapide des mécanismes de résistance aux insecticides.

Sur les hautes terres centrales (HTC) de Madagascar, la PID utilisant le DDT (organochloré) a été faite par le PNLP depuis 1949 jusqu'en 2004. Entre 2005 et 2009, l'alphacyperméthrine, un pyréthrianoïde choisi pour son efficacité et sa rémanence de 4 à 6 mois, a été utilisée dans les campagnes d'aspersion intra-domiciliaire d'insecticides sur les HTC. Depuis 2010, l'alphacyperméthrine a été remplacée par du bendiocarbe dans les zones couvertes par les moustiquaires imprégnées d'insecticide (pyréthrianoïdes) à longue durée (MIILDs). L'objectif principal de ce projet est de déterminer la persistance d'un insecticide particulier qui pourrait être un candidat pour les prochaines années: le chlorfenapyr. Il appartient à la classe chimique des pyrroles et agit en perturbant la production d'ATP (adenosine triphosphate) par phosphorylation oxydative dans les mitochondries des cellules des moustiques. Le chlorfenapyr facilite la perte de proton de l'intérieur vers l'extérieur de la mitochondrie. Couplées à une source d'énergie protonique, les mitochondries ne sont pas capables de générer de l'ATP et les cellules cessent de fonctionner. Le chlorfenapyr est un pro- insecticide qui est activé par des monooxygénases à cytochrome P450 en son métabolite plus actif. La mortalité est maximisée à 48 heures et à 72 heures après l'exposition. L'étude a été menée dans les stations expérimentales de Saharevo et d'Ambohitranivo dans le district de Moramanga qui se trouve sur une zone de transition entre la côte-est et les HTC de Madagascar. Trois espèces d'anophèles vectrices : *Anopheles arabiensis*, *An. gambiae s.s.* et *An. mascarensis* sont présents dans ces deux sites. Des cases représentant les différents types d'habitat trouvés à Madagascar (case en ciment, en bois, en tôle, en torchis et en matière végétale ou « falafa ») ont été construites en double dans chaque station, l'une pour recevoir le traitement, l'autre comme témoin.

## II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Sites d'étude	Etude menée	Paramètres mesurés	Période
Cases-pièges Saharevo et Ambohitranivo (District Moramanga)	Comportement des moustiques sauvages	taux de mortalité taux de gorgement taux d'exophilie	Décembre 2015 à juin 2016

## III. Tableaux de résultats annuels

Au total, 1203 Anophèles ont été capturés dans les cases pièges dont 49,5% capturés dans les cases traitées. Cette proportion indique que le chlorfenapyr n'induit aucun effet dissuasif chez les vecteurs. Le

tableau suivant montre les résultats des paramètres mesurés dans les cases traitées selon les différents types de murs.

Type de mur		Décembre	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin
Ciment	Nbr moustiques	9	7	12	31	7	2	4
	Mortalité (%)	88,9	100,0	91,7	93,5	100,0	100,0	75,0
	Gorgement (%)	33,3	14,3	8,3	22,6	28,6	0,0	0,0
	Exophilie (%)	0,0	14,3	25,0	32,3	14,3	0,0	75,0
Tôle	Nbr moustiques	23	4	27	35	11	8	7
	Mortalité (%)	100,0	100,0	92,6	97,1	100,0	75,0	42,9
	Gorgement (%)	17,4	25,0	32,0	23,5	18,2	16,7	100,0
	Exophilie (%)	21,7	25,0	22,2	45,7	36,4	25,0	57,1
Matière Végétale	Nbr moustiques	10	5	31	22	3	9	12
	Mortalité (%)	40,0	100,0	96,8	95,5	33,3	77,8	25,0
	Gorgement (%)	30,0	40,0	16,1	31,8	0,0	0,0	16,7
	Exophilie (%)	60,0	0,0	67,7	50,0	66,7	44,4	66,7
Bois	Nbr moustiques	10	3	38	26	19	16	15
	Mortalité (%)	100,0	100,0	92,1	92,3	84,2	68,8	66,7
	Gorgement (%)	10,0	0,0	0,0	38,5	15,8	0,0	20,0
	Exophilie (%)	40,0	33,3	44,7	46,2	26,3	56,3	66,7
Torchis	Nbr moustiques	12	16	85	36	9	19	12
	Mortalité (%)	100,0	100,0	97,6	86,1	44,4	63,2	41,7
	Gorgement (%)	16,7	18,8	15,3	25,0	22,2	10,5	8,3
	Exophilie (%)	41,7	25,0	48,2	38,9	77,8	47,4	25,0

La mesure des paramètres entomologiques dans les cases traitées montre que cet insecticide a un effet létal suivant les normes d'efficacité OMS (mortalité > 80%) pendant 5 mois post-traitement, quel que soit le type de mur. Cependant, un faible taux de gorgement a été observé sans doute à cause de l'effet insecticide. L'observation d'un taux d'exophilie variable au cours du temps démontre l'effet non-répulsif du chlorfenapyr.

#### IV. Impact

La connaissance de l'efficacité de l'action d'un insecticide donné sur les vecteurs du paludisme à Madagascar est cruciale pour mener à bien la lutte anti-vectorielle (LAV). L'évaluation d'un nouvel insecticide comme le chlorfenapyr montre que son efficacité diffère selon le type de support sur lequel il est aspergé mais aussi que son efficacité varie au cours du temps. Ces résultats démontrent l'importance de l'outil « case-piège » dans la validation de l'efficacité des supports imprégnés d'insecticide, en condition naturelle. Grâce à une telle étude, il est possible de conseiller et d'orienter les autorités décisionnaires dans leur choix d'insecticides à utiliser dans la LAV.

Palu-Diagnostic		Création de banque de frottis sanguins de collection à <i>Plasmodium sp.</i>	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 16/03/2016
Date début : <b>01/01/2016</b>	Date fin : <b>31/12/2016</b>	Durée (mois) : <b>12</b>	
Financements : <b>Institut Pasteur de Madagascar</b>			Budget total 2 091,27 €
Mots-clés : <b>diagnostic, microscopie, frottis de collection</b>			

## I. Contexte et justification

La microscopie demeure la méthode de référence pour le diagnostic du paludisme. La fiabilité des résultats repose notamment sur la compétence et la performance des microscopistes. Il s'avère nécessaire d'organiser des formations solides et continues pour les microscopistes, et surtout de les évaluer régulièrement. Ainsi, l'institut Pasteur de Madagascar a entrepris la confection et l'archivage de frottis sanguins de bonne qualité.

## II. Objectifs

Créer une banque de frottis sanguins de bonne qualité, contenant les différentes espèces plasmodiales bien identifiées.

## III. Méthodes

En janvier 2016, trois personnes de l'unité de recherche sur le paludisme ont suivi la formation organisée par Medical Care Development International (MCDI) sur la création de banque de frottis sanguins à *Plasmodium sp.* Par la suite, un dépistage du paludisme a été mené en collaboration avec le Centre de santé de base de Maevatanana. Pour chaque patient consentant, un test de diagnostic rapide du paludisme (TDR) a été réalisé; des frottis sanguins (goute épaisse et frottis mince) ont été confectionnés; et des échantillons de sang ont été collectés sur papier buvard. Afin de confectionner des frottis sanguins calibrés et aussi d'identifier par PCR les espèces plasmodiales présentes, deux millilitres de sang veineux ont été collectés sur EDTA chez les patients impaludés (TDR positif) âgés de plus de 10 ans et aussi chez trois patients non impaludés (TDR négatif). Les matières biologiques ont été acheminées et conservées dans des bonnes conditions à l'Institut Pasteur de Madagascar.

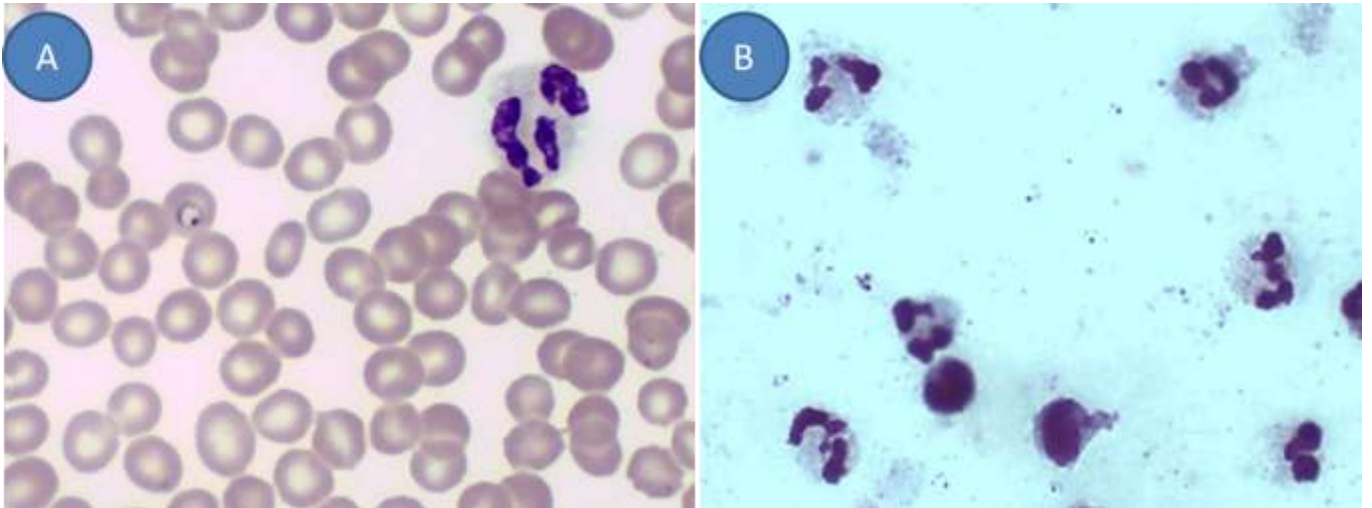
## IV. Résultats et discussion

Sur les 250 consultants examinés, 15 (6%) ont eu un TDR positif. Le prélèvement veineux a été effectué chez neuf patients avec un TDR positif et 3 avec un TDR négatif. Ainsi, 90 frottis positifs à *Plasmodium falciparum* - avec des charges parasitaires différentes, et 30 frottis négatifs ont été collectionnés.

## V. Impact

Ces frottis de collection serviront pour la formation et pour l'évaluation des microscopistes dans le cadre de l'assurance qualité. Grâce à notre banque de frottis sanguins, nous avons pu déjà appuyer le Centre de Référence sur le Paludisme du Ministère de la Santé Publique de Madagascar pour la remise à niveau de différents responsables venant de différents districts de santé.

Figure : *P. falciparum* observé au microscope sur frottis mince (A) et sur goutte épaisse (B)



Palu-MIS2016		Enquête sur les Indicateurs du Paludisme à Madagascar en 2016	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 16/03/2016
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Voahangy ANDRIANARANJAKA</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:vandrianaranjaka@pasteur.mg">vandrianaranjaka@pasteur.mg</a> - <b>Livah RABEARISON</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:livahr@pasteur.mg">livahr@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : <b>Jose Miguel GUZMAN</b> , ICF International			
Date début : <b>15/02/2016</b>	Date fin : <b>12/02/2017</b>	Durée (mois) : <b>12</b>	
Financements : <b>ICF International</b> , USA, 16SZSK0004		Budget total 78 310,95 €	
Mots-clés : <b>Paludisme, prévalence, enfants moins de 5 ans, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Depuis 2006, l'ambition du gouvernement Malagasy est d'éliminer le paludisme en tant que problème de santé publique. La transmission de *Plasmodium* étant dynamique, dans l'intérêt de l'ensemble de la communauté, il est crucial de mettre à jours les indicateurs du paludisme. Ainsi, depuis Juillet 2015, l'Institut Pasteur de Madagascar a été impliqué dans la conception de l'enquête nationale sur les indicateurs du paludisme à Madagascar 2016 et dans la réalisation de l'enquête (incluant la formation des acteurs et la rédaction des rapports) de Février 2016 à Janvier 2017.

## II. Objectifs

Produire des indicateurs fiables au niveau national et des milieux de résidence, des faciès épidémiologiques et des zones d'intervention par les différentes stratégies et évaluer les différentes stratégies et projets de lutte contre le paludisme.

## III. Méthodes

Comme en 2011 et en 2013, le rôle principal de l'IPM était d'assurer les analyses parasitologiques des échantillons collectés chez des enfants de 6 à 59 mois dans 358 grappes réparties dans toute l'île (examen microscopique des gouttes épaisses et confirmation par PCR des espèces plasmodiales). Chaque goutte épaisse était examinée au microscope pour la recherche d'hématozoaires jusqu'à ce que l'on arrive à dénombrer 500 leucocytes (soit un seuil théorique de détection à 16 parasites par microlitre de sang). Le contrôle de qualité de la microscopie était effectué en simple aveugle<sup>5</sup> sur les prélèvements tirés au hasard par le logiciel d'enregistrement. En cas de discordance de résultats lors du contrôle de qualité, le lot concerné (50 frottis) était réexaminé par un technicien différent de celui qui avait fait le premier examen. A partir des prélèvements sanguins sur papier buvard collectés pendant l'enquête, la détection et l'identification de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* étaient effectuées par PCR en simple aveugle<sup>6</sup>, sur 466 échantillons correspondant à tous les enfants éligibles avec des résultats positifs en microscopie ou en RDT (« rapid diagnostic test »), sur 749 échantillons correspondant à tous les enfants éligibles avec des résultats négatifs en microscopie et en RDT tirés au sort pour le contrôle de qualité de microscopie et sur 3 échantillons dont la GE était illisible.

<sup>5</sup>Le technicien qui réalise la deuxième lecture ne connaît pas les résultats de la première lecture

<sup>6</sup>Les techniciens qui réalisent la PCR ne connaissent pas les résultats des RDT ni de la microscopie



## IV. Résultats et discussion

Trois gouttes épaisses sur les 7920 étaient illisibles. Le taux d'infection plasmodiale détecté en microscopie était de 5,25% [IC95% : 4,8 - à 5,8%]. Les résultats de PCR ont montré la prédominance de *P. falciparum* (99%). Quatre cas d'infection à *P. malariae* ont été détectés par PCR, deux en infection mixte avec *P. falciparum* dans la commune de Beravina, Melaky et de Mahazoarivo, Vatovavy Fitovinany et deux en monoinfection dans la commune d'Antsahabe, Antsohihy et d'Ambatofisaka II, Marolambo. Sur les 749 échantillons correspondant aux enfants éligibles tirés au sort avec des résultats négatifs en microscopie et en RDT, la PCR a permis de mettre en évidence 3,9% [IC95% : 2,7 – 5,6%] d'infection inframicroscopique à *P. falciparum*. Dans cette sous population, la majorité (13/29) des infections inframicroscopiques ont été notées dans la zone à faciès de transmission équatorial.

Après nettoyage de la base des données au sein de ICF (USA), le rapport final portant sur 6.687 enfants indiquait une prévalence de l'infection plasmodiale de 7% avec une nette prédominance de l'infection à *P. falciparum*.

Le rapport final du projet MIS 2016 de Madagascar a été publié en février 2017. L'élimination du paludisme est loin d'être atteinte. Nous envisageons de procéder à la caractérisation des isolats de *P. falciparum* collectés des enfants des Hautes Terres Centrales – incluant l'étude de la multiplicité de l'infection et le typage des marqueurs génétiques de résistance.

## V. Impact

Les résultats des enquêtes MIS font partie des données fiables sur le paludisme à Madagascar. La révision de la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar tient compte des données parasitologiques générées par cette enquête.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

Institut National de la Statistique - INSTAT/Madagascar, Programme National de lutte contre le Paludisme - PNLP/Madagascar, Institut Pasteur de Madagascar - IPM/Madagascar, and ICF International. 2017. Enquête sur les indicateurs du paludisme 2016 Madagascar. Calverton, Maryland, USA: INSTAT, PNLP, IPM and ICF International. Available at <http://dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS23/MIS23.pdf>

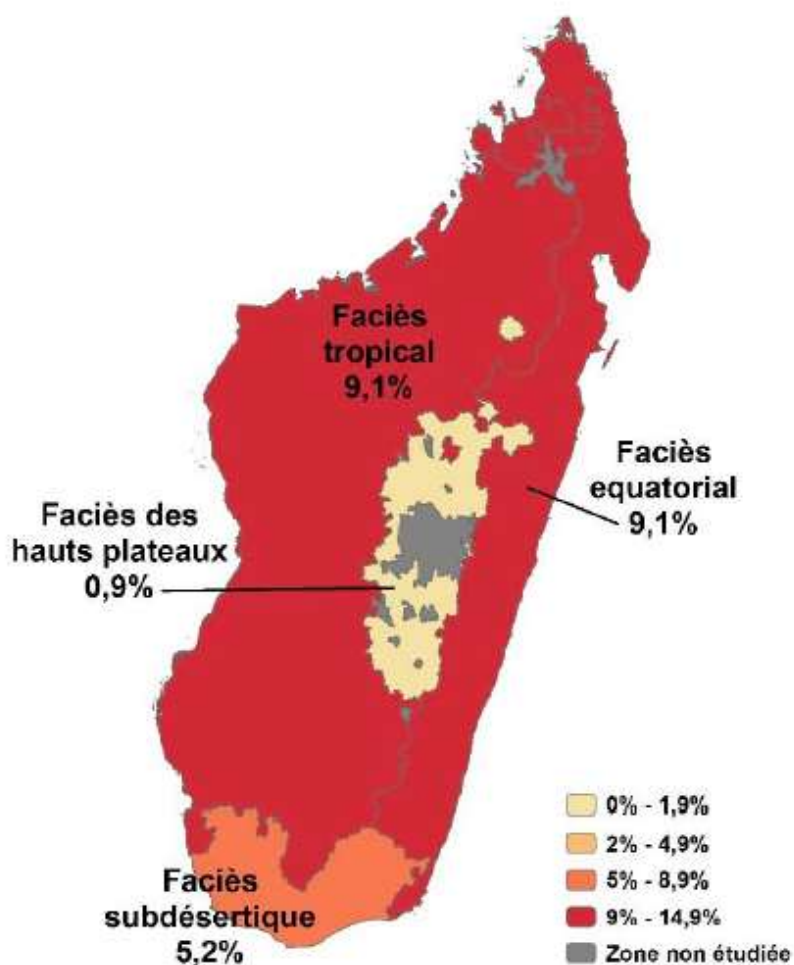


Figure : Prévalence des porteurs de plasmodies détectés par microscopie électronique chez les enfants de moins de 5 ans à Madagascar en 2016

Tableau : Détection d'infection à *P. falciparum* inframicroscopique par PCR

PCR	Positif	Négatif	Total
Equatorial	13 (5,7%)	216	229
Hauts Plateaux	5 (3,5%)	137	142
Subdésertique	1 (1,2%)	85	86
Tropical	10 (3,4%)	282	292
Total	29 (3,9%)	720	749

Palu-P.ovale		Détection des infections plasmodiales à non- <i>Plasmodium falciparum</i>	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 16/03/2016
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Elisabeth RAVAOARISOA</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy ANDRIANARANJAKA</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:vandrianaranjaka@pasteur.mg">vandrianaranjaka@pasteur.mg</a> - <b>Dina RANDRIAMIARINJATOVO</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:dinanyaintsoa@pasteur.mg">dinanyaintsoa@pasteur.mg</a> - <b>Anjara RABEARIVONY</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:anjaranomena@pasteur.mg">anjaranomena@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Date début : Jan 2015	Date fin : Déc. 2016	Durée (mois) : 24	
Financements : <b>Fonds propre IPM</b>		Budget total 17 800 €	
Mots-clés : <b>paludisme, diagnostic, P. ovale curtisi, P. ovale wallikeri</b>			

## I. Contexte et justification

La détection microscopique des infections plasmodiales ne permet pas de documenter correctement la fréquence des espèces autres que *Plasmodium falciparum*. La politique de lutte contre le paludisme mise en œuvre à Madagascar depuis 2006, marquée par l'utilisation des traitements à base des dérivés d'artémisinine et la lutte anti-vectorielle avec les insecticides (aspersion ou moustiquaire) vise l'élimination du paludisme, en passant par l'interruption de la transmission des parasites. Pourtant, en tenant compte de la dynamique de la situation épidémiologique de paludisme à Madagascar au cours des cinq dernières années, il se peut que l'émergence des espèces comme *P. ovale* soit un indicateur de l'échec de l'interruption de la transmission des parasites dans sa globalité. Ainsi, la méthode de détection de *P. ovale* par PCR a été améliorée au sein de notre institut, ce, avec l'identification des deux variantes *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* à Madagascar.

## II. Objectifs

Détecter *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* dans les échantillons de sang collectés avant et après le changement de politique de lutte contre le paludisme à Madagascar.

## III. Méthodes

Pour compléter les résultats de l'étude faite sur les échantillons de Saharevo (versant est des marges des hautes terres centrales), des échantillons de sang collectés entre 1996 à 2004 à Ankazobe (nord-ouest des hautes terres centrales), Esana (côte sud) et à Toamasina (côte est) ont été analysés. Ces échantillons, prélevés chez des patients suspects de paludisme, ont été conservés à -20°C jusqu'à l'utilisation. Aussi, des échantillons de sang collectés chez des enfants de 6 à 59 mois lors de l'enquête nationale sur les indicateurs du paludisme en 2011 ont été analysés. La PCR nichée ciblant le gène 18S de l'ARNr suivie de séquençage a été utilisée pour la détection et l'identification des variants de *P. ovale*.

## IV. Résultats et discussion

La présence de *Plasmodium* a été confirmée dans 1068 (60%) échantillons sur les 1778 analysés dont notamment 1023 infections à *P. falciparum*. *P. ovale* a été détecté dans 17 échantillons dont 3 mono-infection, 10 en co-infection avec *P. falciparum*, 3 en co-infection avec *P. falciparum* et *P. vivax* et 1 en co-infection avec *P. falciparum* et *P. malariae*. Parmi les 17 infections à *P. ovale* identifiés, 8 ont été à *P. ovale curtisi*, 8 à *P. ovale wallikeri* et 2 co-infection *P. ovale curtisi* + *P. ovale wallikeri*. Nos résultats confirment la distribution sympatrique des deux variantes *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* à Madagascar (Figure 1)

notamment avant le changement de la politique de lutte. Aussi, *P. ovale* circule dans la partie est de Madagascar (Ranomena) où la transmission demeure importante.

## V. Impact

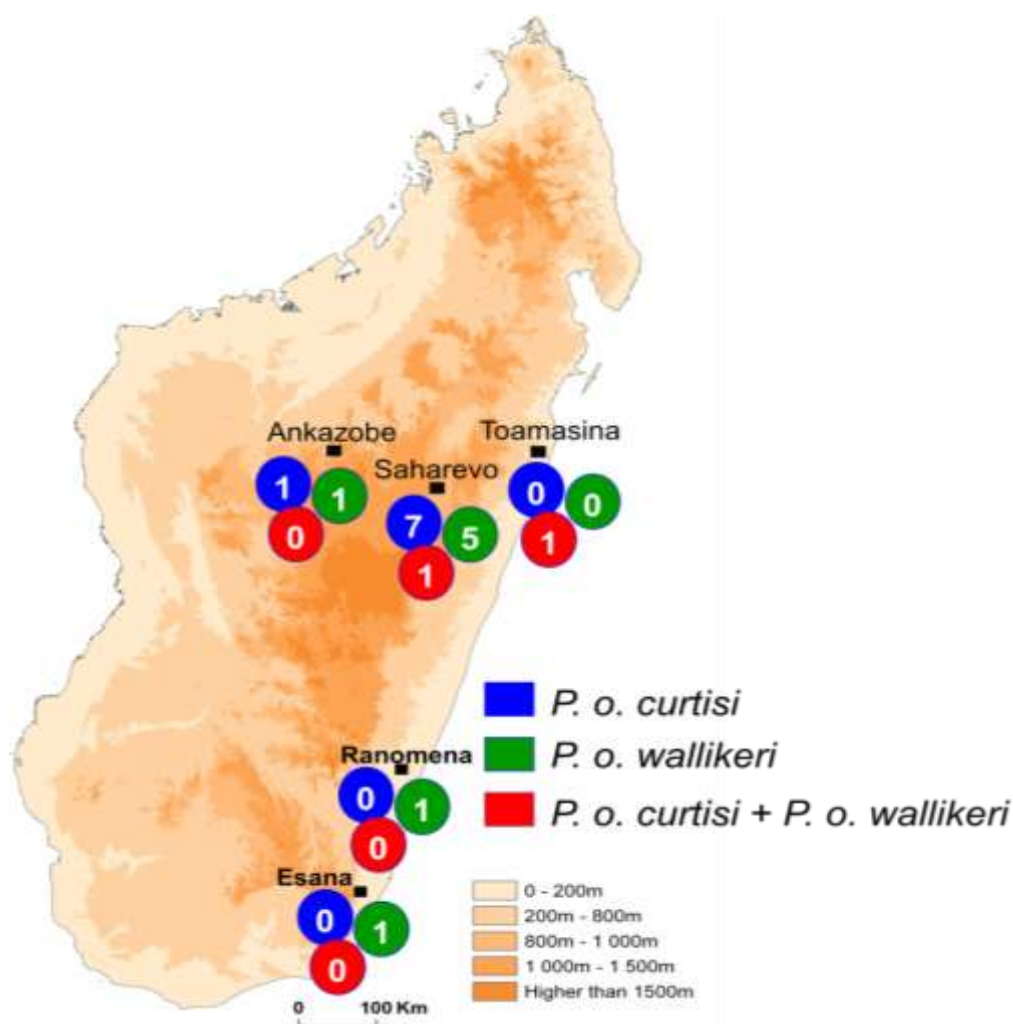
La connaissance de l'histoire naturelle de la transmission de *P. ovale* permettrait éventuellement une meilleure compréhension de l'impact de la politique de lutte contre le paludisme à Madagascar.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications affichées

- Andrianaranjaka V, Randriamiarinjatovo D, Casey M, Rabearivony A, Raherinjafy R, Jahevitra M, Ravaoarisoa E, Randrianarivojosia M. Sympatric *Plasmodium ovalecurtisi* and *Plasmodium ovalewallikeri* in Madagascar prior to ACT and LLIN use. Genomic Epidemiology of Malaria (GEM) conference, June 2016, Cambridge, Hinxton<sup>7</sup>.

Figure 1 : Distribution des variantes de *P. ovale* à Madagascar



<sup>7</sup>Avec 3 min de présentation orale en séance plénière

Palu-RDTY HTC			Apport du diagnostic parasitologique dans le contexte de l'élimination du paludisme à Madagascar		
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : 020 22 412 72	Date de rédaction 16/03/2017		
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Patrice PIOLA</b> , Unité Epidémiologie, <a href="mailto:ppiola@pasteur.mg">ppiola@pasteur.mg</a> - <b>Elisabeth RAVAOARISOA</b> , Unité Paludisme, <a href="mailto:elisa@pasteur.mg">elisa@pasteur.mg</a> - <b>Laurence RANDRIANASOLO</b> , Unité Epidémiologie, <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a> - <b>Sébastien BOYER</b> , Unité d'Entomologie Médicale, <a href="mailto:sboyer@pasteur.mg">sboyer@pasteur.mg</a>			Lieux des travaux IPM, Madagascar		
Date début : <b>01/01/2016</b>	Date fin : <b>31/12/2016</b>	Durée (mois) : <b>12 mois</b>			
Financements : - <b>USAID</b> - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b>			Budget total 9910,8 €		
Mots-clés : <b>Paludisme, diagnostic, microscopie, TDR, contrôle de qualité</b>					

## I. Contexte et justification

Dans l'intérêt individuel des malades et dans l'intérêt de l'ensemble de la communauté, le recours au diagnostic parasitologique du paludisme est crucial afin de générer des indicateurs utiles et utilisables pour asseoir les stratégies de lutte contre le paludisme. Le test de diagnostic rapide du paludisme (TDR) occupe par conséquent une place importante. Ainsi, l'Institut Pasteur de Madagascar est impliqué activement dans le contrôle de qualité des TDR et dans la surveillance du paludisme dans un esprit de veille.

## II. Objectifs

Mettre à jour les indicateurs parasitologiques afin de guider les décideurs dans la réorientation des interventions de lutte contre le paludisme aux niveaux local et national; et promouvoir sur la base de l'évidence l'utilisation des TDR à Madagascar.

## III. Méthodes

Le contrôle de qualité de l'utilisation et des résultats des TDR est effectué dans les sites sentinelles de surveillance de fièvres par les superviseurs du ministère de la santé publique et de l'IPM. Les résultats obtenus sur site avec des lots de TDR stockés dans les structures de santé sont comparés à ceux des lots de TDR conservés dans de bonnes conditions à l'IPM. Lors de chaque mission, les frottis sanguins (goutte épaisse et frottis mince) sont confectionnés ; et des échantillons de sang sont collectés sur papier buvard.

La microscopie et la PCR en temps réel sont effectuées à l'IPM. La performance des TDR est évaluée par comparaison à la microscopie et la RT-PCR.

Afin de comprendre ce retour du paludisme sur les hautes terres centrales de Madagascar (HTC), nous avons réalisé deux enquêtes transversales en population pour un dépistage actif du paludisme en mars 2014 et mai 2015 dans huit hameaux de la commune de Mangasoavina en appui au Service de District de Santé Publique d'Ankazobe à 1177 m d'altitude. Pour chaque villageois consentant, la détection de l'infection plasmodiale a été effectuée sur site par le test de diagnostic rapide du paludisme (RDT). Une goutte épaisse a été confectionnée, colorée au GIEMSA et examinée pour la recherche d'hématozoaires. Des échantillons de sang ont été collectés sur papier buvard et la PCR en temps réel a été réalisée pour la détection et l'identification de *Plasmodium*. Un questionnaire ad hoc a été utilisé pour collecter des informations sur les villageois.

## IV. Résultats et discussion

### IV.1. IV.1. Contrôle de qualité de l'utilisation et des résultats des TDR

Le contrôle de qualité des TDR a été effectué à l'IPM à la réception des lots de TDR avant de les envoyer dans les centres sentinelles. En 2016, le contrôle de qualité sur site a été effectué dans 9 des 54 sites sentinelles pendant la saison de pluie avec la participation de 279 patients vus en consultation pour fièvre. La prévalence de l'infection palustre était de 4% par TDR (11/219). Le personnel de santé dans les sites sentinelles a respecté les procédures pour la réalisation des TDR, fruit des séances répétées de formation sur le TDR pour les responsables des centres sentinelles lors des missions de supervision. Les résultats des TDR stockés et utilisés dans les sites sentinelles et ceux des TDR conservés dans des bonnes conditions à l'IPM ont été concordants. La concordance entre TDR, la microscopie et RT-PCR était bonne avec un coefficient de Kappa de 1 et de 0,95 respectivement.

### IV.2. IV.2. Le dépistage actif de l'infection plasmodiale

Au total, 940 villageois ont accepté de participer aux deux enquêtes. Les données ont été enregistrées avec une double saisie. Quatorze dossiers incomplets (1,5%) ont été exclus de l'analyse. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel R. L'infection plasmodiale correspond à un TDR positif ou une recherche d'hématozoaires positive ou une PCR positive. La prévalence de l'infection plasmodiale était de 18,7% (IC95% : 15,4–22,3%; n = 514) et de 39,5% (IC95% : 34,8–44,5%; n = 412) en 2014 et en 2015 respectivement. 98% des villageois infectés n'avaient pas quitté leur zone d'habitation habituelle ou n'étaient pas sortis du district au cours des 12 derniers mois. 40% (152/376) des enfants en âge scolaire (5 à 14 ans) avaient été infectés et 59% (151/258) des personnes infectées étaient des enfants de 5 à 14 ans. L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence la corrélation entre l'infection plasmodiale et la fièvre ou allégation de fièvre pendant les deux dernières semaines (OR = 3,8 ; IC95% : 2,6 – 5,5 ; p < 0,001). Nos résultats démontrent qu'au cours des deux saisons de transmission consécutives en 2014 et 2015, la transmission autochtone de *Plasmodium* est avérée à Ankazobe avec une prédominance de l'infection à *P. falciparum* (256/258). La représentation de la mobilité de la population (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et Figure 2**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) montre que peu de déplacements ont été effectués hors du district d'Ankazobe et qu'encore moins ont eu lieu dans des zones d'endémie, la plupart était dans les HTC. La mobilité humaine vers des zones de forte transmission de paludisme n'est pas associée à l'infection.

Figure 1 : Déplacement de la population en dehors du district d'Ankazobe en 2014 et 2015

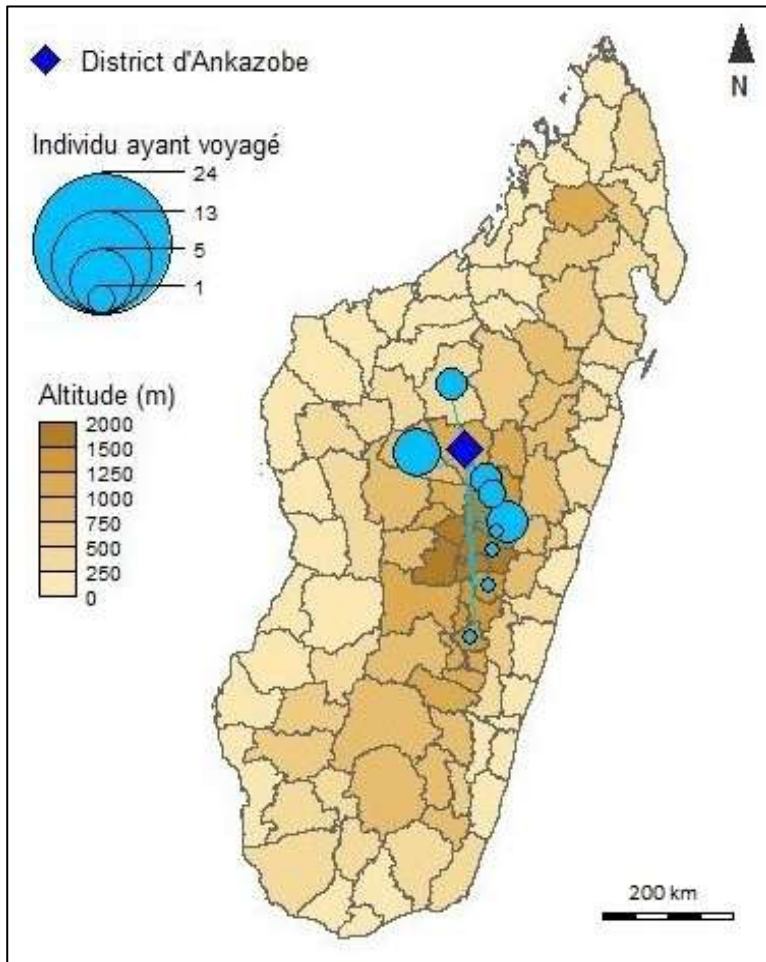
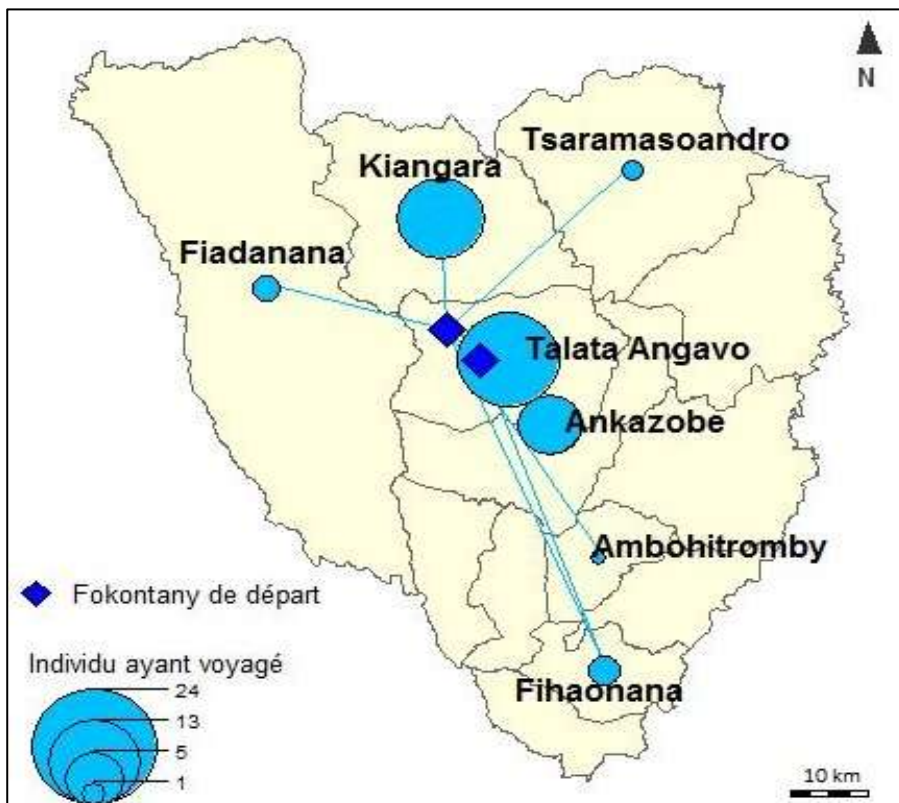


Figure 2 : Déplacement de la population dans le district d'Ankazobe en 2014 et 2015



## V. Impact

Les données du contrôle de qualité effectué confirment la fiabilité des TDR CareStart™. Dans le cadre de l'élimination du paludisme, la facilité d'utilisation et la fiabilité de ces tests s'avèrent importantes et permettent une riposte rapide en cas d'épidémie du paludisme.

Dans les années 1960, après 10 ans de lutte à outrance contre le paludisme, l'Etat malgache a réussi à éliminer cette maladie dans les zones des HTC grâce à l'aspersion intradomiciliaire de DDT et la chimioprévention par la chloroquine. Ceci montre la faisabilité de l'élimination du paludisme sur les HTC. Cependant, cette réémergence du paludisme à Ankazobe et sur les HTC en général est inquiétante actuellement. Sans interventions adaptées, le risque d'épidémie meurtrière persiste. Il est crucial de mettre à la disposition de la population les TDR et les ACT pour la prise en charge correcte des cas.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Communications affichées

- Randrianasolo L, Ravaoarisoa E, Ramarokoto C, Randriamampionona L, Rakotoarivony C, Hedje J, Piola P, Randrianarivelosia M. Reliability of rapid diagnostic tests to assess malaria trends in Madagascar through a sentinel fever surveillance network. ASTMH 65th Annual Meeting, November 13-17, 2016, Atlanta, USA.



SM-CTAR		Centre de Traitement Antirabique	
Correspondant : <b>Ravoniaina RAMIANDRASOA</b>		Email : <a href="mailto:vaccins@pasteur.mg">vaccins@pasteur.mg</a> Tél : 261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> 06/03/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>William RAKOTOMALALA</b> , Service Médical, <a href="mailto:malala@pasteur.mg">malala@pasteur.mg</a> - <b>Fara Marie Annie RANDRIANARIVONY</b> , Service Médical, <a href="mailto:fmannie@pasteur.mg">fmannie@pasteur.mg</a>			
Mots-clés : <b>rage, vaccination anti rabique</b>			

## I. Contexte et justification

Suivant la convention de 1961, entre l'Etat Malagasy et l'Institut Pasteur à Paris, le Centre de Traitement antirabique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) traite à titre gratuit les personnes exposées à la rage. De plus le CTARt approvisionne gratuitement en vaccin antirabique les 30 centres de traitement antirabique (CTAR) de Madagascar.

## II. Faits marquants de l'année

La fréquentation du CTAR de l'IPM a connu une hausse de 11%. Une augmentation de 8% est à noter pour la fourniture en vaccins antirabique aux 30 autres CTAR de Madagascar.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Répartition des patients selon le type de traitement et l'application de sérothérapie lors de la consultation initiale

	Vaccin sur culture cellulaire		Patients non traités	Total patients reçus
	Protocole Thaïlandais Intra dermique	Protocole OMS Intra musculaire		
Avec sérothérapie	2 349	8	0	2 357
Sans sérothérapie	3 859	10	112	3 981
Total	6 208	18	112	6 338

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques des animaux mordeurs

Caractéristique de l'animal mordeur	Nombre	%
Sauvage	108	1,7
Errant ou disparu	2 089	33,0
Domestique propriétaire connu	3 364	53,1
Domestique abattu ou mort par « maladie »	777	12,3
Total	6 338	100

Tableau 3 : Nombre de vaccins fournis aux centres de traitement anti rabique de Madagascar

Centre de traitement anti rabique	2016
IPM	20 418
Autres CTAR	25 845
Total	45 641

## IV. Production scientifique

### IV.1. Communications orales

- Ravoniaina Ramiandrasoa. La Rage aujourd'hui. Journée mondiale contre la Rage, 22 octobre 2016, Antananarivo

### IV.2. Communications affichées

- Ravoniaina Ramiandrasoa. Fantaro ny Haromotana. Journée mondiale contre la Rage, 28 Septembre 2016, Antananarivo

SM-CVI	Centre de Vaccinations Internationales	
Correspondant : <b>Ravoniaina RAMIANDRASOA</b>	Email : <a href="mailto:vaccins@pasteur.mg">vaccins@pasteur.mg</a> Tél : 261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/03/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Ravoniaina RAMIANDRASOA</b> , Service Médical, <a href="mailto:ravo@pasteur.mg">ravo@pasteur.mg</a> - <b>Caroline ANDRIANJAFY</b> , Service Médical, <a href="mailto:caroline@pasteur.mg">caroline@pasteur.mg</a>		
Mots-clés : <b>vaccins, vaccinations internationales</b>		

## I. Contexte et justification

Le Centre de Vaccinations Internationales (CVI) est un centre de consultation en matière de vaccination. Il assure les vaccinations recommandées à Madagascar ou exigées pour les voyages internationaux. Il assure aussi la réalisation d'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine.

## II. Faits marquants de l'année

Les activités du CVI ont connu une baisse de 12,5%. L'annexe du Centre de vaccination a assuré 12,58% des activités du CVI.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre de vaccins administrés au CVI

Nature du vaccin	Nom générique du vaccin	Nombre de vaccinations	%
Avaxim	Anti hépatite A	326	2,6
Avaxim pédiatrique	Anti hépatite A	5	0,04
Méningo A+C	Anti méningococcique A et C	543	4,35
Pneumo 23	Anti pneumococcique	826	6,61
ROR	Anti rougeoleux	1 359	10,88
	Ourlien		
	Rubéoleuse		
Verorab	Anti rabique (préventif)	350	2,80
Infanrix Hexa	Anti diphtérique	5	0,04
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyelitique		
	Haemophilus Influenzae b		
	Hépatite B		
Hexaxim	Anti diphtérique	60	0,48
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyelitique		
	Haemophilus Influenzae b		
	Hépatite B		
Tetavax	Anti tétanique	177	1,42
Typhim Vi	Anti typhique	1 432	11,46
Dultavax	Anti diphtérique	958	7,67
	Tétanique		

Nature du vaccin	Nom générique du vaccin	Nombre de vaccinations	%
	Poliomyélique		
Vaxigrip	Anti grippal	2 673	21,39
Pentaxim	Anti diphtérique	315	2,52
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyelitique		
	Haemophilus Influenzae b		
Euvax B pédiatrique	Anti hépatite B	1 041	8,33
Act Hib	Anti Haemophilus Influenzae b	629	5,03
Euvax B adulte	Anti hépatite B	1 160	9,28
Tetraxim	Anti diphtérique	637	5,10
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyelitique		
Total		12 496	100

Nom du vaccin	Nature du vaccin	Nombre de vaccinations	%
Avaxim	Anti hépatite A	326	2,1%
Avaxim pédiatrique	Anti hépatite A	5	0,0%
Méningo A+C	Anti méningococcique A et C	543	3,4%
Pneumo 23	Anti pneumococcique	826	5,2%
ROR	Anti rougeoleux	1 359	8,6%
	Ourlien		
	Rubéoleuse		
Verorab	Anti rabique (préventif)	350	2,2%
Infanrix Hexa	Anti diphtérique	5	0,0%
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyelitique		
	Haemophilus Influenzae b		
	Hépatite B		
Hexaxim	Anti diphtérique	60	0,4%
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyelitique		

Nom du vaccin	Nature du vaccin	Nombre de vaccinations	%
	Haemophilus Influenzae b		
	Hépatite B		
Tetavax	Anti tétanique	177	1,1%
Typhim Vi	Anti typhique	1 432	9,0%
Dultavax	Anti diphtérique	958	6,0%
	Tétanique		
	Poliomyélitique		
Vaxigrip	Anti grippal	2 673	16,8%
Pentaxim	Anti diphtérique	315	2,0%
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyélitique		
	Haemophilus Influenzae b		
Euvax pédiatrique	Anti hépatite B	1 041	6,6%
Act Hib	Anti Haemophilus Influenzae b	629	4,0%
Euvax adulte	Anti hépatite B	1 160	7,3%
Tetraxim	Anti diphtérique	637	4,0%
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyélitique		
Stamaril	Anti fièvre jaune	3 392	21,3%
Total		15 888	100,0%

Tableau 3 : Test IDR à la tuberculine

Nature du vaccin	Nom générique du vaccin	2016
Tubersol	Tuberculine	439

En 2016, 439 tests à la tuberculine ont été effectués.

Viro-SuDIRA		Surveillance des Décès attribuables aux Infections Respiratoires Aigues	
Correspondant : <b>Hasina Joelinotahina RABARISON</b>		Email : <a href="mailto:rjoely@pasteur.mg">rjoely@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/03/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Jean-Michel HERAUD</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:jmheraud@pasteur.mg">jmheraud@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Mortalité, Infection Respiratoire Aigüe, Antananarivo.</b>			

## I. Contexte et justification

Dans le cadre de la surveillance de la grippe et la découverte d'une augmentation de la mortalité liée aux infections respiratoires et aux virus grippaux (saisonniers et/ou pandémique), le Centre National de Référence pour la grippe a été invité par l'Organisation Mondiale de la Santé à participer à la mise en place d'outils de surveillance de l'impact et de la sévérité des épidémies de Grippe à Madagascar. Pour cela, l'IPM a établi une convention avec la commune urbaine d'Antananarivo visant à collecter les données relatives à la mortalité au sein de cette commune. Cette collecte est réalisée par les médecins de la Direction de la Santé Publique de la commune (CUA/DSP) qui est en charge de la vérification et de la délivrance des certificats de décès en vue d'une autorisation d'inhumer. Dans le cadre de ce partenariat, l'IPM a formé les médecins qui vérifiaient les décès pour le codage du diagnostic de décès selon la version 10 du Code International des Maladies (CIM-10), ainsi qu'au remplissage d'un questionnaire élaboré spécifiquement pour cette surveillance.

## II. Faits marquants de l'année et résultats synthétiques

Du 01 janvier 2016 au 31 décembre 2016, nous avons recensé 9 549 décès (toutes causes confondues, décès à l'hôpital et à domicile) au niveau des 5 arrondissements (1<sup>er</sup> au 5<sup>ème</sup> arrondissement) de la commune urbaine d'Antananarivo. Actuellement, 7 718 fiches de décès (80,9%) ont été saisies dans la base de données et parvenues à l'IPM. Les résultats préliminaires ont montré que la première cause de mortalité dans la commune urbaine d'Antananarivo était les accidents vasculaires cérébraux (12,6% n=975) suivi des insuffisances cardiaques (9,5% n=733). Les infections respiratoires étaient la troisième cause de décès (4,3% n= 332) dont 73,2% (n= 243) ont eu lieu à domicile.

## III. Impact

La surveillance des décès permet d'avoir une idée sur l'impact de certaines pathologies en termes de mortalité au sein de la communauté d'Antananarivo. Cette surveillance en temps réel permet, non seulement d'évaluer précocement la mortalité liée à une pathogène donné en cas d'épidémie ou de pandémie, mais aussi d'évaluer l'évolution de cette pathologie au cours du temps.

## 4. Laboratoires de services

CBC		Analyses de biologie médicale	
Correspondant : <b>Frédérique RANDRIANIRINA</b>		Email : <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a> Tél : 20 22 412 72	Date de rédaction 22/02/2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Frédérique RANDRIANIRINA</b> , <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a>		Centre de Biologie Clinique,	Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar
Mots-clés : <b>laboratoire d'analyses medicales polyvalent, demarche qualite, ouverture 24h/24 et 7j/7</b>			

## I. Contexte et 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.

Jusqu'au 30 septembre 2016, il était ouvert au public sans interruption de 7h00 à 17h00, du lundi au vendredi, et de 08h00 à 16h00 les week-ends et jours fériés. Depuis le 1<sup>er</sup> octobre, il est ouvert 24h/24h et 7j/7j. Le centre de prélèvement à Ankorondrano est ouvert de 7h00 à 16h00 du lundi au vendredi et de 7h00 à 15h00 les samedis.

Le CBC travaille en collaboration avec le laboratoire CERBA pour les analyses qu'il ne réalise pas au sein du laboratoire. De plus, il est Centre national de référence des salmonelles, shigelles et du choléra avec le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement,

Le plateau technique comprend 5 secteurs : Hématologie, Bactériologie, Immuno-sérologie, Biochimie, Anatomie-cytopathologie (cf. **fiche 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.



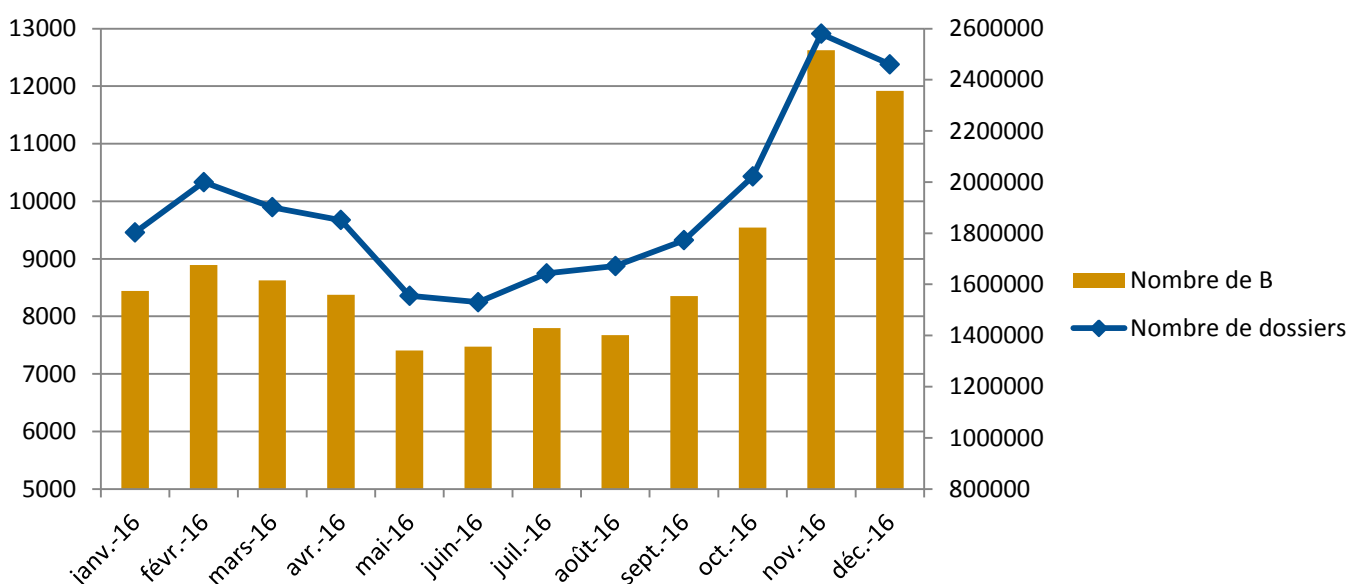
## II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Tableau d'activités synthétiques par secteur

Secteur	Demandes	Nombres de B
Pré analytique	19 255	131 550
Biochimie	57 779	6 530 286
Immuno-sérologie	32 535	6 418 810
Hématologie	45 481	3 049 646
Microbiologie	17 930	2 935 900
LACP	4 993	932 650
Mycobactéries	2 082	193 830
Vaccination	1 776	Non coté en B
CERBA	8 485	2 834 422*

En 2016 le laboratoire a traité **118 618 dossiers** et **20 198 922 B**.

Figure 1 : Activité mensuelle en nombre de B et nombre de dossiers



## III. Activités de santé publique

Le laboratoire est un observatoire de la résistance aux antibiotiques ; en 2016, il a traité 13 954 prélèvements bactériologiques (cf tableau 3)

Tableau 2 : Répartition des prélèvements selon leur type

Types de Prélèvements	Nombres de prélèvements	Bactéries fréquemment isolées
ECBU	6799	- E.coli - Autres entérobactéries - Enterococcus - Autres bactéries
Prélèvements génitaux	4411	- <i>E.coli</i> et <i>S.agalactiae</i> (bactéries vaginales à haut risque infectieux pour les nouveau-nés) - Enterobactéries - N gonorrhoeae
Coproculture	717	- Campylobacter - Shigelles - Salmonelle
Hémoculture	589	- Enterobactéries - BGN non fermentaires - Staphylococcus spp
Prélèvements respiratoires (expectorations, lavage broncho-alvéolaire,...)	551	- S.pneumoniae - Entérobactéries - H influenzae
Prélèvement de pus superficiel	470	- Entérobactéries - S aureus
Prélèvements de pus profond	107	- Entérobactéries - BGN non fermentaires
Prélèvements du site ORL	251	- H influenzae
Prélèvements pour bactériologie divers	39	- Entérobactéries
Prélèvement de bout de cathéter ou matériels	20	- Entérobactéries - BGN non fermentaires

Sur les 13 954 prélèvements, le laboratoire a isolé et identifié 2958 bactéries dont le profil de résistance avec les principaux antibiotiques utilisés est renseigné dans les tableaux ci-dessous.

Genres ou espèces	TOTAL	AMP (%Rce)	AMC (%Rce)	CFX (%Rce)	CRO (%Rce)	CIP (%Rce)	AMIK (%Rce)	GEN (%Rce)	CARBA (%Rce)
E.coli	1333	985 (74%)	494 (37%)	246 (18%)	250 (18%)	393 (29%)	10 (29%)	431 (0.8%)	12 (0.09%)
Proteus	86	39** (45%)	10 (8.6%)	3 (3.5%)	3 (3.5%)	10 (8.6%)	0	4 (5%)	0
Klebsiella	329	329* (100%)	137 (41.6%)	125 (38%)	122 (37%)	109 (33%)	8 (2.4%)	112 (34%)	4 (1.2%)
Enterobacter	131	131* (100%)	131* (100%)	69 (53%)	68 (53%)	55 (42%)	2 (1.5%)	59 (45%)	21 (16%)
Citrobacter	33	33* (100%)	26** (78%)	11 (33%)	10 (30%)	11 (33%)	3 (9%)	11 (33%)	2 (6%)
Autres entérobactéries	118	101** (86%)	83** (70%)	19 (16%)	15 (13%)	26 (22%)	3 (2.5%)	21 (18%)	2 (1.6%)
Entérobactéries	2030	1614	881	473	468	604	26	638	41

AMP : ampicilline ; AMC : amino penicilline + acide clavulanique ; CFX : cefixime ; CRO : ceftriaxone (C3G) ;

CIP : ciprofloxacine ; AMIK : amikacine ; GEN : Gentamicine ; CARBA : carbapénème (imipénème)

\*Résistance naturelle

\*\* Résistance naturelle pour certaines espèces

Note :

- Les Enterobacter spp sont les plus résistantes parmi la famille des entérobactéries
- Les bactéries RESISTANTES aux C3G (CRO, CFX) sont fréquemment MULTIRESISTANTES avec les fluoroquinolones et Gentamicines.
- Les bactéries RESISTANTES aux CARBAPENEMES et AMIKACINE sont des souches nosocomiales et commencent à émerger à Madagascar

Tableau 4 : Résistance des bactéries non fermentaires aux antibiotiques.

	TOTAL	TCC (%Rce)	TZP (%Rce)	CAZ (%Rce)	FEP (%Rce)	IMI (%Rce)	AMIK (%Rce)	CIP (%Rce)
Pseudomonas spp	121	45 (35%)	23 (19%)	23 (19%)	20 (16%)	15 (12%)	27 (22%)	26 (21%)
Acinetobacter spp	60	30 (50%)	39 (65%)	46 (77%)	30 (50%)	21 (35%)	11 (18%)	30 (50%)
Burkordelia, Stenotrophomomas	19	6 (31%)		9 (47%)		1 (5%)	1 (5%)	
BGN non fermentaires	200	81		78		37	39	56

TCC : ticarcilline + acide clavulanique ; TZP : piperacilline + tazobactam ; CAZ : ceftazidime (C3G) ; FEP : cefpirome (C4G) ; IMI : imipenème ; CIP : ciprofloxacine ; SXT : sulfamethoxazole- trimethoprime.

## Note :

- Les BGN non fermentaires sont souvent isolées des prélèvements hospitaliers des souches hospitalières
- Les bactéries RESISTANTES aux C3G (CAZ) sont fréquemment MULTIRESISTANTES avec les fluoroquinolones et Gentamicines.
- Les bactéries RESISTANTES aux CARBAPENEMES et AMIKACINE sont commencent à émerger à Madagascar et sont très inquiétantes en milieu hospitalier.

Tableau 5 : Résistance des *S. aureus* aux antibiotiques.

ESPECE ou GENRE	TOTAL	METI R (% Rce)	ERY (% Rce)	GENTA (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>S. aureus</i>	184	14 (8%)	14 (8%)	13 (7%)	0

METI : méticilline ou SARM ; ERY : érythromycine ; GENTA : gentamycine, VANCO : vancomycine.

Note : Les souches METICILLINE RESISTANTES sont souvent isolées des prélèvements hospitaliers.

Tableau 6 : Résistance des *S. pneumoniae* aux antibiotiques.

ESPECE ou GENRE	TOTAL	PSPD (% Rce)	ERY (% Rce)	CRO (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>S. pneumoniae</i>	101	15 (15%)	25 (25%)	3 (3%)	2 (2%)

PSPD : pneumocoques à sensibilité diminuée aux pénicillines ERY : érythromycine ;

CRO : ceftriaxone ; VANCO : vancomycine

Tableau 7 : Résistance des *H. influenzae* aux antibiotiques.

	TOTAL	AMC (% Rce)	NAL (% Rce)	SXT (% Rce)
<i>Haemophilus influenzae</i>	55	18 (33%)	4 (7%)	41 (75%)

AMC : amino penicilline + acide clavulanique ; NAL : acide nalidixique ; SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprime

Tableau 8 : Résistance des *S. agalactiae* aux antibiotiques.

	TOTAL	AMP (% Rce)	ERY (% Rce)	SXT (% Rce)	GLYCOP (% Rce)
<i>S. agalactiae</i>	160	9 (6%)	16 (10%)	4 (2.5%)	3 (2%)

AMP: ampicilline; ERY : érythromycine ; SXT : sulfaméthoxazole- triméthoprime; GLYCO : glycopéptides

Tableau 9 : Résistance des *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques

	TOTAL	CIP (% Rce)	CRO	SPCTINO	AZYT
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	36	32 (88%)	0	0	0

CIP : ciprofloxacine ; CRO : ceftriaxone ; SPCTINO : spectinomycine; AZYT: azytromycine

Note :

- La résistance à la ciprofloxacine est très élevée et son utilisation n'est plus recommandée.
- Les C3G (ceftriaxone en dose unique) sont recommandées mais doivent être utilisées à la bonne posologie et avec précaution pour ne pas favoriser l'apparition de la résistance.

Tableau 10 : Résistance des *Enterococcus spp* aux antibiotiques.

	TOTAL	AMP (% Rce)	NOR (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>Enterococcus spp</i>	192	31	13	6

AMP : ampicilline ; NOR: NORFLOXACINE; VANCO: vancomycine

## IV. Impact

Augmentation significative des activités du laboratoire suite à l'ouverture 24h/24 du laboratoire Avaradoha et la reprise de la prise en charge des fonctionnaires depuis fin octobre 2016.

Réalisation des analyses à caractère URGENT 24h/24 et disponibilité des résultats dans les heures (02 heures) qui suivent.

Confort des clients en attendant leur prise en charge administrative et acte de prélèvement (ces derniers attendaient dehors en attendant l'ouverture du laboratoire avant le 1<sup>er</sup> Octobre 2016)

Mise à disposition des prescripteurs du profil de résistance des antibiotiques pour une antibiothérapie probabiliste selon les sites infectieux.

## V. Production scientifique

### V.1. Publications

- Randremanana, R.V., R. Razafindratsimandresy, T. Andriatahina, A. Randriamanantena, L. Ravelomanana, F. Randrianirina, and V. Richard. Etiologies, Risk Factors and Impact of Severe Diarrhea in the Under-Fives in Moramanga and Antananarivo, Madagascar. *PLoS One*, 2016. 11(7): p. e0158862.
- Naas, T., G. Cuzon, A.L. Robinson, Z. Andrianirina, P. Imbert, E. Ratsima, Z.N. Ranosiarisoa, P. Nordmann, and J. Raymond. Neonatal infections with multidrug-resistant ESBL-producing *E. cloacae* and *K. pneumoniae* in Neonatal Units of two different Hospitals in Antananarivo, Madagascar. *BMC Infect Dis*, 2016. 16: p. 275.

### V.2. Communications orales

- Frédérique RANDRIANIRINA. Interprétation de la Troponine Ultra sensible et la phase pré analytique pour les analyses médicales. Mardi de l'HOMI au CENHOSOA en partenariat avec le laboratoire M générique ; Octobre 2016. Rencontre Clinico-biologique en partenariat avec le laboratoire SANOFI ; Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianaivalona Décembre 2016.
- Frédérique RANDRIANIRINA. Bactéries multi-résistantes : Grande menace de la santé publique à travers les observations du Centre de Biologie Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar (Octobre 2014 - Octobre 2016) : VII Journées de la Société de Pathologie Infectieuse de Madagascar, 15-16 Novembre 2016, Akademia Malagasy Tsimbazaza Antananarivo

CBC- LACP		Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques	
Correspondant : <b>Clairette RAHARISOLO VOLOLONANTENAINA</b>	Email : <a href="mailto:claire@pasteur.mg">claire@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 07/03/2017	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Dr Clairette RAHARISOLO VOLOLONANTENAINA</b> , anatomopathologie, <a href="mailto:claire@pasteur.mg">claire@pasteur.mg</a> - <b>Dr Narindra RAKOTONANAHARY</b> , cytologie, <a href="mailto:narindra@pasteur.mg">narindra@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : <b>Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, examens anatomopathologiques, examens cytologiques, immunohistochimie</b>			

## I. 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) dirigé par le Docteur Frédérique RANDRIANIRINA. Comme tous les autres secteurs du service, nos activités sont des activités de diagnostic qui occupent les 100% de notre temps de travail. Nous travaillons en collaboration avec les autres laboratoires d'Antananarivo et ceux de l'Île de France en cas de nécessité d'expertise.

## II. Faits marquants de l'année 2016 :

- Augmentation en nombre de B de nos activités et par conséquent de nos recettes.

## III. Activités de diagnostic

La figure 1 représente l'évolution de nos activités depuis 2006 jusqu'en 2016. Le nombre de demandes a diminué (5 116 vs 5 840 en 2015) à cause de l'arrêt de la prise en charge de la fonction publique pendant une année (septembre 2015 à septembre 2016), celle-ci représentait les 40% de nos activités. Depuis plus de 10 ans, aucune révision de la valeur en B de nos actes n'a été faite. En décembre 2015, une revalorisation de ceux-ci a été entreprise, ce qui nous a permis d'obtenir une augmentation de 36,13% en nombre de B (932 650 vs 685 140 en 2015) et de 36,13% de nos recettes par rapport à notre prévision (prévision : 80 000 euros, recette en 2016 : 107 892.43 euros).

Figure 1 : Evolution des activités de LACP de 2006 à 2016

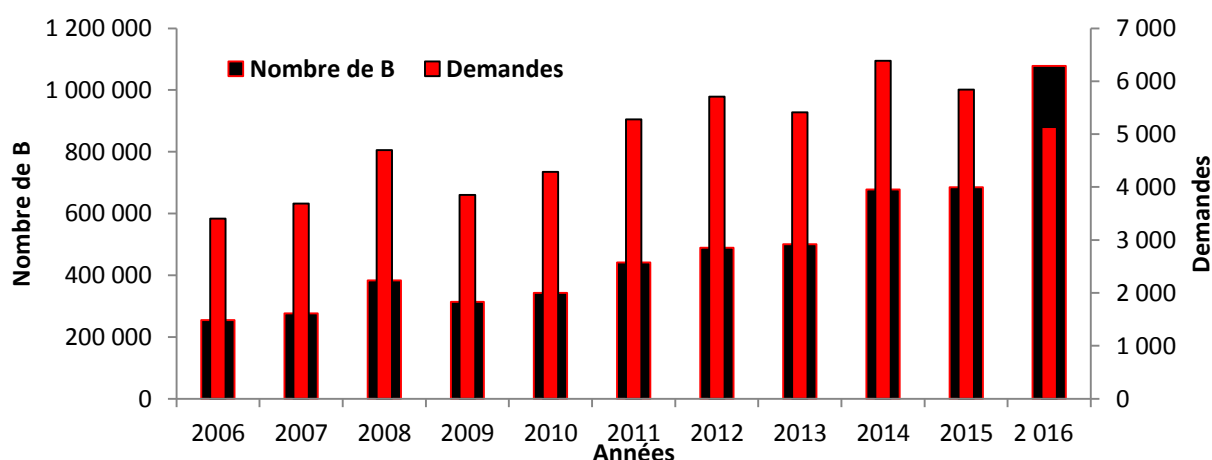


Tableau I : Comparaison des examens effectués en 2016 et 2015

	2016		2015	
	n	B	n	B
Frottis cervicaux utérins	3131	500 960	3 558	256 060
Examens anatomopathologiques	1489	366 590	1 739	253 720
Cytoponctions/cytologies diverses	448	65 100	471	54 020
Total	5068	932 650	5 842	685 140

### III.1. Examens anatomopathologiques

Du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2016, 1 420 dossiers ont été enregistrés, ils correspondent à 1 512 prélèvements anatomiques/ou blocs communiqués en vue d'examen anatomopathologique et/ou immunohistochimique. La répartition des types de prélèvements sont représentés par le tableau II.

Tableau II : Distribution des types de prélèvements anatomiques

Type de prélèvements anatomiques	n	%
Biopsies uniques, multiples, étagées ou biopsies exérèses	830	54,9
Pièces opératoires simples, cônisation, produits de curetage, pièces de résection	392	25,9
Pièces opératoires complexes	242	16,0
Etude immunohistochimique (+ blocs communiqués)	48	3,2
Total	1512	

#### Résultats anatomopathologiques

Sur les 1 420 dossiers enregistrés, une pathologie tumorale a été observée sur 578 dossiers soit 40,70% de tous les diagnostics (tableau III). Tout âge et sexe confondus, les tumeurs malignes primitives représentent plus de la moitié des pathologies tumorales diagnostiquées avec 55,9% (323/578 cas), les tumeurs bénignes font 40,83% (236/578 cas), les tumeurs secondaires ou métastatiques représentent 3,28% (19/578cas).

Les 60,4% (195/323 cas) des cancers primitifs (tableau IV) ont été diagnostiqués chez des sujets de sexe féminin avec un âge moyen de 52,1 ans, et les 39,3% (128 cas) chez des sujets de sexe masculin dont l'âge moyen est de 56 ans. Les cancers chez l'enfant de moins de 15 ans sont rarement observés : 6 cas dont 4 cas chez des enfants de sexe masculin.

Tableau III : Les Pathologies diagnostiquées

Diagnostic	n	%
Pathologie bénigne non tumorale	689	48,5
Cancers primitifs	323	22,7
Tumeurs bénignes	236	16,6
Tumeurs secondaires	19	1,3
Tissus normaux	124	8,7
Non concluant	29	2,1
Total	1420	



Tableau IV : Localisations des cancers primitifs diagnostiqués en anatomopathologie

Localisation	n	%
sein	73	22,6
Intestin	56	17,3
Col uterin	35	10,8
Ganglions	27	8,4
Prostate	16	4,9
Estomac	12	3,7
Broncho-pulmonaire	11	3,4
Œsophage	10	3,1
Autres	92	25,7
Total	323	

### Etude immunohistochimique

Par rapport à l'année 2015, le nombre de demandes a baissé (48 vs 74 en 2015). Cette diminution est probablement due à la rupture de prise en charge des fonctionnaires pendant plus de 9 mois. Les 58,3% (28 cas) des demandes concernent des cancers du sein, 22,9% (11 cas) sont des lymphomes ganglionnaires, les 9 cas restant (40,54%) sont des tumeurs de différentes localisations.

Cinq cas difficiles ont été envoyés en France pour expertise.

### III.2. Frottis cervicaux utérins (FCU)

Le nombre de demandes de FCU a baissé de 12% par rapport à l'année précédente (3 131 vs 3 558 en 2015). Après la revalorisation de nos actes, le nombre de B a accusé une nette augmentation de l'ordre de 96,26% (502 560 B vs 256 060 en 2015). Les FCU représentent les 46,9% des activités du laboratoire (tableau I). Cette activité est assurée par le Docteur Narindra Rakotonanahary. La classification de Bethesda 2014 est utilisée pour les comptes rendus (tableau V à VII).

Tableau V : classification des FCU par catégorie

Catégorie	n	%
NILM	3011	96,2
OTHER	16	0,5
ASC	68	2,2
AGC	34	1,1
INCLASSABLE	2	0,1
TOTAL	3131	

Tableau VI : FCU : les atypies malpighiennes

Diagnostics	n	%
LSIL	19	27,9
HSIL	12	17,6
ASCUS	17	25,0
ASCH	14	20,6
SCC	6	8,8
TOTAL	68	

Tableau VII: FCU les atypies glandulaires

Diagnosics	n	%
AGC NOS	24	70,6
AGC favor neoplastic	8	23,5
Adenocarcinoma	2	5,9
TOTAL	34	

NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy

OTHER: endometrial cells in a woman  $\geq$  40 years of age

ASC: atypical squamous cells

AGC: atypical glandular cells

LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion

HSIL: High grade squamous intraepithelia lesion

ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance ASCH: Atypical squamous cells cannot exclude HSIL

SCC: squamous cell carcinoma

AGC NOS: Atypical glandular cell not otherwise specified

### III.3. Cytologies liquidiennes :

Par rapport à l'année 2015, le nombre de demandes de cytologies diverses a légèrement diminué (459 vs 471), ils représentent 69 450 en nombre de B (tableau VIII).

Tableau VIII : cytologies liquidiennes

Types de prélèvements	n	%
LBA et liquide d'aspiration bronchique	122	26,6
Liquide pleural	125	27,2
LCR	27	5,9
Liquide d'ascite	82	17,9
Cytoponction thyroïdienne	17	3,7
Cytoponction mammaire et écoulement mammaire	26	7,2
Crachat	27	5,9
Autres liquides	33	7,2
TOTAL	459	

## IV. Assurance qualité

AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et cytologie Pathologiques)

### IV.1. Tests d'assurance qualité au titre 2015 mis en ligne en 2016

Résultats de la participation aux E.E.Q. par le LACP

Les EEQ en anatomopathologie organisées par l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomopathologie) comprennent :

- des essais d'aptitude technique (immunohistochimie, colorations standards ou spéciales...)
- des tests d'évaluation de comptes rendus
- des tests diagnostiques

**a) Les essais d'aptitude** : des échantillons non colorés et étalés sur lames nous sont adressés, sur lesquels nous appliquons les techniques demandées : immunohistochimie, colorations standard ou spéciales. Nous validons le formulaire des informations techniques/interprétations correspondant sur internet (cf. dossier ci-joint). Après la technique, les lames sont renvoyées avec une lame maison de façon anonyme à l'AFAQAP. Les résultats globaux et individuels sont communiqués sur leur site après lecture des lames de tous les participants.

Tableau IX : Récapitulation des essais d'aptitude

IHC poumon TTF1 pour 2015	Date d'ouverture	Date de clôture	de	Date de diffusion des résultats	Commentaire	Note
	27/06/2016	11/08/2016		Mars 2017		
Cas n°1 : poumon normal					Pas de commentaire	A
Cas n°2 : adénocarcinome pulmonaire négatif					Pas de commentaire	A
Cas n°3 : adénocarcinome pulmonaire positif					Pas de commentaire	A
Lame maison					Effet de zone, marquage hétérogène	B

**b) Les tests d'évaluation des comptes rendus :**

Le test d'évaluation des comptes rendus doivent suivre la norme :

- Instruction N° DGOS/MSIOS/2013/281 du 7 juin 2013 relative à l'utilisation du nom de famille (ou nom de naissance) pour l'identification des patients dans les systèmes d'information des structures de soins.
- Référentiel HAS-AFAQAP « dossier patient » de 2005.
- RBPACP v2 de 2009

L'évaluation porte sur 10 dossiers récents de la tumeur déterminée par l'organisateur, ils sont sélectionnés dans notre activité quotidienne. Pour la réponse, le formulaire correspondant est renseigné sur internet. Les résultats globaux et individuels ne sont communiqués sur leur site qu'après compilation des réponses des participants

Tableau X : récapitulation des tests de comptes rendus

	Date d'ouverture	Date de clôture	de	Date de diffusion des résultats	Résultats
Compte rendu pour tumeur primitive du corps utérin - au titre de 2015 (3 <sup>ème</sup> tour)	01/01/2016	11/03/2016		Jun 2016	Sauf pour les critères qui ne sont pas applicables à Madagascar tels que l'identifiant national de santé ou INS, l'identifiant permanent de santé ou IPP, le numéro FINESS de la structure ACP et le code postal de la patiente (non communiqué), tous les critères d'évaluation exigés par la norme figurent dans nos comptes rendus.

	Date d'ouverture	Date de clôture	Date de diffusion des résultats	de Résultats
Compte-rendu pour tumeur primitive du sein au titre de 2015 (3 <sup>ème</sup> tour)	05/11/2015	04/02/2016	Mars 2016	idem

**c) Les tests de diagnostic :** ils sont faits sur des lames virtuelles. Ils comprennent une dizaine de cas, sur lesquels nous devons porter un diagnostic. Ils proposent plusieurs diagnostics et nous cochons le diagnostic qui nous semble le plus probable. Ces tests sont notés.

Tests d'assurance qualité compléments au titre 2013 ouverts en 2016 : cytologie par étalements et histologie de microfragments : Ponction à l'aiguille fine sous échocytologie digestive: tumeurs pancréatiques

11 cas de tumeurs pancréatiques (lames colorées virtuelles) sont mis en ligne avec une liste de diagnostics (16 diagnostics proposés) :

Résultats : 8 bonnes réponses /11 (72%).

#### IV.2. Documents qualité

07 documents qualité révisés

#### V. Impact

L'activité du LACP contribue au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints de cancer à Madagascar.

#### VI. Activité de Santé publique :

Finalisation du Plan Stratégique National de lutte contre le cancer du col de l'utérus du 04/04/2016 au 06/04/2016.

#### VII. Production scientifique

##### VII.1. Communications orales

- Clairette RAHARISOLO Vololonantenaina. Genotypes identification of human papillomavirus in paraffin-embedded cervical samples. UNESCO-MERCK AFRICA RESEARCH SUMMIT MARS 2016 Infectious Diseases & Women Health 28 ET 29 Novembre 2016. Addis-Abeba Ethiopie

LHAE			Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement		
Correspondant : <b>Alexandra BASTARAUD</b>		Email : <a href="mailto:lhae@pasteur.mg">lhae@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 24/01/2017	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Alexandra BASTARAUD-CELESTIN</b> , chef de service, <a href="mailto:abastaraud@pasteur.mg">abastaraud@pasteur.mg</a>				Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Sécurité alimentaire, environnement, contrôle sanitaire des eaux, microbiologie, chimie</b>					

## I. Contexte et justification

Le laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) réalise des analyses dans le domaine de la sécurité sanitaire des aliments, de l'eau et de l'assainissement. 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 destinés à l'export, et sur l'eau des établissements agréés (convention ASH, Autorité Sanitaire Halieutique). Laboratoire agréé par le Ministère de la Santé, il réalise le contrôle sanitaire des eaux d'adduction publique. Il apporte un soutien technique aux Organisations Non Gouvernementales, acteurs de l'eau pour une meilleure accessibilité à l'eau potable dans les zones rurales de Madagascar. Il met à profit son expertise en développant des formations techniques en microbiologie et en qualité à l'endroit des entreprises agroalimentaires.

## II. Faits marquants de l'année

En juin 2016, le Ministère d'Etat auprès de la Présidence en charge de l'Agriculture et de l'Elevage décide de soutenir la mise en place du laboratoire dédié au dosage des micropolluants organiques dans les produits agricoles et agroalimentaires.

En novembre 2016, le laboratoire est audité pour le renouvellement de son accréditation COFRAC (portée disponible sur [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr)), et l'extension de sa portée d'accréditation en analyses physico-chimiques des eaux (LAB GTA 05).

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le laboratoire a pris en charge 11 520 échantillons et mesuré 42 991 paramètres dont 7 664 paramètres pour les analyses physico-chimiques dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux.

Tableau 4 : Volume d'activité 2016 du LHAE par secteur analytique

Secteur analytique	Nombre d'échantillons	Nombre de Paramètres
Microbiologie alimentaire	6 783	19 110
Microbiologie des eaux	3 694	16 217
Chimie des eaux	1 043	7 664
Total	11 520	42 991

#### IV. Tableaux de résultats annuels, CNR *Salmonella*, *Vibrio*, *Shigella*

Dans le cadre de ses missions de Centre National de Référence (CNR), le laboratoire a sérotypé 30 souches du genre *Salmonella* dont 4 provenaient d'isolats cliniques, transmis par le Centre de Biologie Clinique. Une grande diversité de sérovars a été isolée sur des poissons d'eaux douces (Tilapia).

Tableau 5 : Les 10 principaux sérovars de *Salmonella* au CNR *Salmonella*, *Vibrio*, *Shigella* depuis 2010

	2010 (N=11)	2011 (N=31)	2012 (N=30)	2013 (N=48)	2014 (N=102)	2015 (N=50)	2016
1	Enteritidis (4)	Enteritidis (11)	Typhimurium (14)	Enteritidis (11)	Enteritidis (8)	Typhi (8)	Paratyphi B (3)
2	Typhi (4)	Typhimurium (10)	Enteritidis (7)	Essen (5)	Muenchen (7)	Anatum (4)	Enteritidis (2)
3	Typhimurium (1)	Senftenberg (4)	Hayindogo (2)	Typhimurium (4)	Essen (7)	Bardo (4)	Haardt (2)
4	Newport (1)	Typhi (3)	Park roal (2)	Saintpaul (2)	Budapest (7)	Typhimurium (3)	Typhi (2)
5	OMS,HMC,y ;1,5 (1)	Stratford (1)	Fareham (1)	Dublin (2)	Paratyphi A (5)	Essen (3)	Arizonae (2)
6		Hilingdon (1)	Oyonnax (1)	Anatum (2)	Virginia (5)	Dublin (3)	Typhimurium (1)
7		Saintpaul (1)	Holcomb (1)	Hayindogo (2)	Anatum (5)	Enteritidis (2)	Muenster (1)
8				Muenster (2)	Saintpaul (3)	Virginia (2)	Give (1)
9				Newport (2)	Bardo (3)	Paratyphi A (1)	Holcomb (1)
10				Budapest (2)	Typhi (2)		Bardo (1)

#### V. Impact

Le laboratoire continue à renforcer ses capacités techniques. Il peut désormais prendre en charge les paramètres physico-chimiques, améliorant ainsi le contrôle sanitaire des eaux d'adduction publique. En renouvelant son accréditation, il reste indispensable au système national de sécurité sanitaire des aliments, à la surveillance et à la caractérisation des pathogènes entériques émergents et ré-émergents. La mise en place d'un laboratoire pour le dosage des micropolluants contribuera à une meilleure maîtrise des limites maximales de résidus en pesticides, favorisant l'essor de filières à forte valeur ajoutée (Agriculture Biologique).

## Services supports

SceQual-AQ		Assurance qualité	
Correspondant : <b>Tiana RASOLONAVALONA</b>		Email : <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> mars 2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Tiana RASOLONAVALONA</b> , Service Qualité, <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> - <b>Patrick RAFALIMANANA</b> , Service Qualité, <a href="mailto:rapa@pasteur.mg">rapa@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Qualité, système de management de la qualité, assurance qualité, évaluation, audit</b>			

## I. Contexte et justification

Chargé de déployer la politique qualité de la direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), le service qualité vise à soumettre l'ensemble des activités de l'IPM à une démarche qualité pour garantir le maintien de prestations de qualité effectuées dans les règles de l'art médical et scientifique. Dans ce cadre, le service qualité a pour mission d'accompagner les différents unités et services dans la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ), d'apporter son soutien aux laboratoires accrédités et d'évaluer périodiquement la conformité des activités des différents services par rapport aux exigences normatives, réglementaires ou contractuelles.

## II. Faits marquants de l'année

L'année 2016 a été consacrée d'une part, à l'accompagnement du CBC dans le cadre de la préparation de son accréditation selon la norme NF ISO 15189 V2012 et d'autre part, au renforcement des capacités du service qualité et de son personnel (formation en management et leadership, et métrologie).

Le service qualité a été également sollicité par les partenaires de l'IPM dans le cadre de la redynamisation du Conseil National de Normalisation (CNN) et de l'amélioration des dispositifs normatifs et réglementaires opposables à Madagascar.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Accompagnement, soutien et conseil	CBC : accompagnement et soutien dans le cadre du projet d'accréditation LHAE : soutien permanent dans le cadre du maintien et de l'extension de l'accréditation Cofrac Administration : soutien (service achat/approvisionnement) Autres unités et services : conseils, soutien
Audits internes	11 audits, 4 unités/services, 33 jours d'évaluation sur site (hors préparation et rédaction des rapports)
Formation	3h de formation sur les BPL (1 unité, 14 personnes) 2h de formation sur la gestion des déchets (1 unité, 25 personnes)

## IV. Tableaux de résultats annuels

### IV.1. Bilan des audits internes

La conduite des audits internes a été réalisée par deux auditeurs internes habilités de l'IPM. En 2016, faute d'auditeur technique en séro-biochimie (CBC), le Service a dû faire appel à un auditeur externe (audit interne externalisé). Tous les audits programmés ont été réalisés.

Unités/Services	Prévus	Réalisés	Observations
CBC	5	4	+ 1 audit interne externalisé
LHAE	5	5	



Unités/Services	Prévus	Réalisés	Observations
Service Médical	1	1	
Virologie	1	1	
Total	12	11	

#### IV.2. Activités auditées par unité/service

Les résultats des audits sont confidentiels et appartiennent aux commanditaires. Seul le bilan des audits réalisés est reporté dans les tableaux suivants.

Unités/Services	Activités auditées et référentiels principaux
CBC	Gestion du personnel ; processus pré et post analytiques (site Avaradoha) Norme NF EN ISO 15189 V2012, Cofrac SH REF 02
	Secteur biochimie : dosage AFP ; Processus pré et post analytique (site Ankorondrano) Norme NF EN ISO 15189 V2012, Cofrac SH REF 02
	Gestion des réactifs et consommables Norme NF EN ISO 15189 V2012, Cofrac SH REF 02
	Système d'information de laboratoire (SIL) Norme NF EN ISO 15189 V2012, Cofrac SH REF 02 et SH GTA 02
LHAE	Audit vertical « Physico-chimie des eaux » Norme NF EN ISO/CEI 17025 V2005, Cofrac LAB REF 02, LAB GTA 05
	Audit vertical « Eaux » Norme NF EN ISO/CEI 17025 V2005, Cofrac LAB REF 02 et LAB GTA 23
	Processus de confirmation et d'autorisation d'emploi des méthodes demandées en extension d'accréditation Norme NF EN ISO/CEI 17025 V2005, Cofrac LAB REF 02, Normes relatives aux méthodes évaluées
	Management Norme NF EN ISO/CEI 17025 V2005, Cofrac LAB REF 02
	Audit vertical « ALIMENTAIRE » Norme NF EN ISO/CEI 17025 V2005, Cofrac LAB REF 02, LAB GTA 59
Service Médical	Organisation des activités et prise en charge des patients (CVI, CTAR et médecine du personnel) Référentiel HAS 2010, Code de la santé publique
VIROLOGIE	Surveillance de la grippe Norme NF EN ISO 15189 V2012

#### V. Impact

L'ensemble des réalisations pendant l'année 2016 correspond à la Politique Qualité de la Direction de l'IPM et répond aux demandes des unités et service.

Le soutien apporté par l'ensemble de l'équipe du service dans le domaine de la qualité a contribué notamment au maintien et à l'extension de l'accréditation du LHAE et à l'avancement du projet d'accréditation du CBC.

Les formations et audits internes réalisés ont permis aux autres unités et services de progresser dans leur démarche qualité ou de maintenir leur dynamique d'amélioration continue.

SceQual-HSE		Hygiène, sécurité et environnement	
Correspondant : <b>Tiana RASOLONAVALONA</b>		Email : <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> mars 2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Tiana RASOLONAVALONA</b> , Service Qualité, <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> - <b>Patrick RAFALIMANANA</b> , Service qualité, <a href="mailto:rapa@pasteur.mg">rapa@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Hygiène, sécurité, environnement, prévention</b>			

## I. Contexte et justification

Assurer la sécurité des personnes et des biens et préserver l'environnement figure parmi les priorités de la direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Le service qualité (SQ), 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.

## II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Vérifications périodiques réglementaires des installations et équipements dangereux (à risque)	13 autoclaves inspectés et contrôlés par APAVE Réseau de distribution de gaz par SOCOTEC
Suivi de la restauration collective (Cantine du personnel et de la cafétéria)	110 échantillons analysés (microbiologie) y compris le contrôle des germes manu portés. 20 visites d'hygiène des locaux (visites cantine par les membres du CCHS et cafétéria par le LHAE)
Suivi de la qualité de l'eau d'adduction (laboratoires et restaurants collectifs)	22 échantillons, 9 points de prélèvement
Gestion des déchets de laboratoire	8,474 tonnes de déchets de laboratoire traités dont 7,07 T (84%) de déchets à risque infectieux (DASRI) et 1,39 T (16%) de déchets assimilés aux ordures ménagères (consommables, etc.)
Formation	Formation sur la gestion des déchets, 2h, 25 personnes

## III. Tableaux de résultats annuels

Les résultats des contrôles réglementaires des installations et équipements dangereux sont diffusés en interne et destinés aux unités ou services concernés.

Les résultats d'analyses et de contrôles d'hygiène de la restauration collective sont, soit affichés (cantine du personnel), soit envoyés au gestionnaire de la cafétéria (prestataire externe).

Le CCHS analyse les résultats obtenus et émet les recommandations d'amélioration le cas échéant.

## IV. Impact

Les activités menées rentrent dans le cadre du respect de la réglementation en matière de sécurité, de prévention et de la préservation de l'environnement, et figurent parmi les objectifs HSE fixés.

Les résultats obtenus, les recommandations et la sensibilisation du personnel ont permis de maintenir la vigilance du personnel et des utilisateurs bien que beaucoup d'efforts restent à déployer.

SceQual-MET		Métrologie	
Correspondant : <b>Tiana RASOLONAVALONA</b>		Email : <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction</b> mars 2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Tiana RASOLONAVALONA</b> , Service Qualité, <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> - <b>Eddie RAMANANTSOA</b> , Service Qualité, <a href="mailto:eddie@pasteur.mg">eddie@pasteur.mg</a>		<b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Métrologie, appareils de mesure, thermométrie, masse, volumétrie</b>			

## I. Contexte et justification

La métrologie est une activité essentielle sur laquelle repose la crédibilité des résultats d'analyses réalisées par les laboratoires. Le service qualité s'assure de la fiabilité, de la justesse, de la reproductibilité et de la fonctionnalité des appareils de mesure critiques en assurant leur raccordement au Système International (SI) de mesure. Les appareils de mesure critiques sont étalonnés et/ou vérifiés avant la première mise en service, périodiquement à intervalle régulier et après une maintenance curative. Les résultats d'étalonnage fournissent les caractéristiques métrologiques permettant d'apporter les corrections aux mesurages réalisés. La vérification, quant à elle, permet 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 ainsi qu'aux produits sensibles conservés (vaccins, réactifs, matériels biologiques).

## II. Faits marquants de l'année

- Formation de formateur en métrologie au laboratoire sollicitée par un partenaire de l'IPM. Formation réalisée en intra entreprise (août 2016).
- Renforcement de capacités de l'équipe du service qualité, du CBC (1 personne) et du LHAE (1 personne) en matière de métrologie et en estimation des incertitudes de mesure (oct. 2016).

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Etalonnages et/ou vérifications métrologiques des appareils de mesure et locaux d'essais critiques	208 opérations d'étalonnage ou de vérification correspondant à 142 appareils ou locaux appartenant à 14 unités/services. Opérations réalisées à la demande et selon les spécifications définies par les utilisateurs.
Gestion de la surveillance des enceintes et locaux critiques (Système Cobalt)	118 points de mesure correspondant à 110 enceintes et 8 locaux appartenant à 13 unités/services Paramètres surveillés : température et taux de CO <sub>2</sub>
Formation	Formation de formateur en métrologie au laboratoire (formation personnalisée en intra entreprise), 4 jours, 21h, 8j de mobilisation.

#### IV. Impact

Activités	Impacts
Etalonnages et/ou vérifications métrologiques des appareils de mesure et locaux d'essais critiques	Crédibilité des résultats d'analyse et d'essais. Respect des exigences normatives, Garant du raccordement des appareils de mesure critiques au Système International des unités et de mesure (SI).
Gestion de la surveillance des enceintes et locaux critiques (Système Cobalt)	Maîtrise des paramètres critiques (température d'incubation, de conservation et de stockage) entrant dans la validation des résultats d'analyses et d'essais. Anticiper les pannes de matériels

SM-DISP	Dispensaire		
Correspondant : <b>Ravoniaina RAMIANDRASOA</b>	Email : <a href="mailto:vaccins@pasteur.mg">vaccins@pasteur.mg</a> Tél : 261 20 22 412 71	Date de rédaction 06/03/2017	
Responsable(s) de l'activité : - <b>William RAKOTOMALALA</b> , Service Médical, <a href="mailto:malala@pasteur.mg">malala@pasteur.mg</a> - <b>Fara Marie Annie RANDRIANARIVONY</b> , Service Médical, <a href="mailto:fmannie@pasteur.mg">fmannie@pasteur.mg</a>			
Mots-clés : <b>Dispensaire, Médecine du personnel, médecine du travail</b>			

## I. Contexte et justification

Le Dispensaire de l'Institut Pasteur de Madagascar 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.

## II. Faits marquants de l'année

La fréquentation du dispensaire pour les consultations générales a connu une hausse de 5% et pour les visites obligatoires légales une augmentation d'environ 27%.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre de différentes consultations et visites

Type de consultations	Nombre de patients
Consultations générales	5 936
Visite systématique	174
Visite d'embauche	215
Visite de reprise	14
Consultation pour accident à l'exposition au sang	2
Consultations pour accident de travail	4

Tableau 2 : Suite des différentes consultations

Suite des différentes consultations	Nombre de cas
Arrêt de travail	790
Repos médical	518
Assistance maternelle	78
Bilans biologiques	833
Examens spécialisés	203
Consultations spécialisées	888
Prélèvement grippe	23
Soins spécialisés	277
Prophylaxie	244
Hospitalisations	62

Tableau 3 : Nombre et Pourcentage des consultants suivant les motifs de consultations

Motifs de consultations	Nb patients	%	Motifs de consultations	Nb patients	%
-------------------------	-------------	---	-------------------------	-------------	---

Respiratoires	838	14,12	Parasitoses	175	2,95
Cardiologie	868	14,62	Neurologie	141	2,38
ORL	729	12,28	Maladies Infectieuses	56	0,94
Gastro-entérologie	445	7,50	Néphrologie	17	0,29
Maladie du système	32	0,54	Fièvre	102	1,72
Gynéco-obstétrique	463	7,80	Suivi d'une pathologie	92	1,55
Chirurgie	29	0,49	TIAC	0	0
Stomatologie	330	5,56	Endocrinologie	45	0,76
Ophthalmologie	270	4,55	Urologie	69	1,16
IST	8	0,13	Cancérologie	15	0,25
Maladies métaboliques	272	4,58	Planning Familial	3	0,05
Dermatologie	211	3,55	Hématologie	12	0,20
Rhumatologie	179	3,02	Appareil locomoteur	29	0,49
Traumatologie	135	2,27	Autres	255	4,30
Allergologie	91	1,53	Neuropsych	19	0,32
TMS	3	0,05	Alcoolisme	3	0,05
			Total	5936	100

# Formation

## Thèses de sciences

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- Lalainaso Odile RIVOARILALA : Détection rapide de quelques espèces bactériennes uropathogènes et de gènes de résistance aux bêtalactames par la technique LAMP; Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Madagascar
- Herilalaina Volasoa ANDRIANOELINA: Dynamique de transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) en néonatalogie; Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Madagascar
- Andriainaina RAKOTONDROSOA: Etude et caractérisation de souches de *Klebsiella pneumoniae* multirésistantes et hypervirulentes en portage humain chez la femme enceinte; Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Madagascar
- Azimidine HABIB : Etude de la prévalence du portage asymptomatique de parasites intestinaux chez des enfants malnutris et normonutris à Antananarivo par approches microscopique et moléculaire; Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Madagascar

### Unité d'Entomologie Médicale

- Adélaïde MIARINJARA. Etude de *Xenopsylla cheopis*, puce vectrice de *Yersinia pestis* à Madagascar: nouvelles perspectives de lutte anti-vectorielle. Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA. Evaluation de l'efficacité des outils de lutte anti-vectorielle à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Thiéry Nirina JEAN JOSE NEPOMICHE. Biologie d'*Anopheles coustani* et implications dans la transmission des Plasmodium et du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar).

### Unité d'Epidémiologie

- Andry Herisoa ANDRIANASOLO, [UNIVERSITE DE BOURGOGNE (Madagascar)]. Déterminants épidémiologique et socio-anthropologique du poids, de la prise en charge et de la prévention du paludisme et des infections respiratoires basses (tuberculose, grippe, pneumocoques) à Madagascar.
- Chiarella MATTERN, [UNIVERSITE DE LOUVAIN (Belgique)]. Les spécificités du marché informel du médicament pharmaceutique industriel à Madagascar, organisation et fonctionnement : du formel à l'informel.
- Hanitriniaina Felana Angella IHANTAMALALA [UNIVERSITE DE LA REUNION]. Modélisation des zones variables à la propagation du paludisme en rapport à la mobilité de la population à Madagascar.
- Hanta Marie Emma RAHARIJAONA, [UNIVERSITE CATHOLIQUE DE MADAGASCAR (Madagascar)]. Déterminants de l'accès aux luttes préventives et thérapeutiques face au paludisme, à la peste et à l'exposition à la rage.
- Marilys Victoire RAZAKAMANANA [ECOLE D'ECONOMIE DE L'UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE-CERDI]. Effets économiques du paludisme et de la pneumonie à Madagascar : analyses micro et macroéconomiques.
- Perlinot HERINDRAINNY, [UNIVERSITE PARIS SACLAY (France)]. Epidémiologie et transmission mère-enfant des bactéries multi-résistantes à Madagascar.
- Rila RATOVOSON, [UNIVERSITE PIERRE MARIE CURIE (Paris VI)], Démographie, mortalité et cause de décès dans le district de Moramanga, zone pilote de Madagascar.

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Ismaël CHAKIR, Le paludisme à Madagascar : suivi de l'impact des mesures de lutte contre le paludisme dans les Hautes Terres Centrales par une analyse des réponses immunes anti-plasmodiales. Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement. Université d'Antananarivo, Madagascar.
- Prisca Annick RAMANDANIRAINY, Exploration de la réponse immunitaire cellulaire au cours de la cysticercose humaine. Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement. Université d'Antananarivo, Madagascar.
- Jessy Marlène GOUPEYOU YOUMSI, *Plasmodium vivax*: spécificité d'interactions avec ses vecteurs majeurs à Madagascar et le rôle de l'antigène Duffy dans l'ineffectivité des *Anophèles*. Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Cameroun.
- Zo Tsiferana Juliana ANDRIAMANANTENA, Etude des réponses immunes muco-sales et systémiques chez les enfants souffrant de malnutrition chronique et du syndrome d'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP). Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement. Université d'Antananarivo, Madagascar.

### Unité des Mycobactéries

- Lucia Rondroarivelo RASOAHANITRALISOA. Etude de polymorphisme des gènes acquis par transfert horizontal chez les souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et recherche de nouvelle cible candidate à l'élaboration de nouvelles générations de médicaments. Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Marie Sylvianne RABODOARIVELO. Détection moléculaire de la résistance de *M. tuberculosis* aux antituberculeux à partir de lames colorées et d'échantillons conservés sur papier filtre à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Noël Harijaona RATOVOVONIRINA. Génotypage et tests moléculaires de résistance de *M.tuberculosis* aux antibiotiques. Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Paulo RANAIVOMANANA. Développement des capacités pour la mise en place d'un site clinique pour des essais vaccinaux en tuberculose. Université d'Antananarivo (Madagascar).

### Unité Peste

- Rado RAKOTONANAHARY, Epidémiologie des rickettsioses à Madagascar, Thèse de doctorat en Sciences, Université d'Antananarivo
- Faniry RAKOTOARIMANANA, Etude de la résistance aux antibiotiques chez *Yersinia pestis*, étude d'une nouvelle molécule antibactérienne, Thèse de doctorat en Sciences, Université d'Antananarivo
- Mercia RASOANORO, Etude des parasites sanguins des chauves-souris de la partie orientale de Madagascar, Thèse de doctorat en Sciences, Université d'Antananarivo
- Sitraka RAKOTOSAMIMANANA, Relations entre accessibilité aux soins et circulation de la peste à Madagascar: Utilisation des services de santé en cas de peste dans les foyers endémiques, impacts des perceptions populaires et de l'accessibilité aux soins sur la circulation de la maladie Thèse de doctorat en Sciences, Université d'Antananarivo et Université de La Réunion.

### Unité de Virologie

- Marie Marie OLIVE, Mécanismes de transmission du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar. Université de Montpellier, Montpellier, France
- Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Epidémiologie moléculaire des virus des hépatites à Madagascar. Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, France
- Vololoniaina RAHARINOSY, Ecologie et évolution génétique des Hantavirus à Madagascar. Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar.
- Hafaliana Christian RANAIVOSON, Ecologie des réservoirs de pathogènes chez les chiroptères de Madagascar. Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar.



### G4 Malaria Group

- Tsiriniaina RAKOTONDRANAIVO, étudiant en 1er année de thèse. Diversité génétique des populations anophéliennes de Marovoay. Université de Mahajanga.

### Centre de Biologie Clinique

- Felana RASOLOFONDRAITSIMBA. Protocole de recherche sur l'effet cicatrisant de l'extrait de feuille de *Paedera Thiouarsiana* en cas de plaie cutanée. du 24 avril 2016 au 31 juillet 2016

### Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- RASOLONJOKINOMENJANAHARY Fransco, thèse de sciences, « Evaluation des éléments traces métalliques des différents compartiments du Lac Marais Masay en vue de la mise en place de test de génotoxicité polymétallique par la méthode RAPD\_PCR. », Unité de recherche en Génie des Procédés et en Génie de l'Environnement, Université d'Antananarivo.

## Thèses d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentisterie)

### Unité d'Epidémiologie

- Avotra Tafitasoa RAZAFIMANDIMBY, [UNIVERSITE D'ANTANANARIVO (Madagascar)]. Le Paludisme et l'anémie chez les femmes en milieu rural, Mananjary".
- Mirella RANDRIANARISOA, [UNIVERSITE D'ANTANANARIVO (Madagascar)]. Déterminants de la malnutrition aigüe modérée chez les enfants de 18 mois à 24 mois à Antananarivo.
- Felana RASOLONJATOVO [Doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, UNIVERSITE D'ANTANANARIVO (Madagascar)] Evaluation de l'utilisation du papier buvard pour le diagnostic moléculaire de l'infection par le virus rabique.

### Unité Peste

- Emmanuel RAMANOHIKANDRAINY, Prévalence de la leptospirose bovine et porcine dans les abattoirs d'Antananarivo et Moramanga. Thèse de Vétérinaire, Université d'Antananarivo.

### Unité de Virologie

- Joelinotahina Hasina RABARISON, Profil épidémiologique et génotypique des hépatites virales B et C parmi les hépatopathies chroniques au sein du CHU-JRB. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar
- Mihajamanana RAKOTOARINORO, Situation post-épizootique (2009-2014) de la Fièvre de la Vallée du Rift des bovins à Madagascar. Faculté de Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar
- Felana Suzah RASOLONJATOVO, Evaluation d'une méthode de diagnostic de la rage à partir de papiers FTA. Faculté de Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar
- Keithly MENSAH, Epidémiologie de l'Immunité contre la Rougeole à Madagascar entre 2010 et 2014. Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard, Lyon, France

### Centre de Biologie Clinique

- Simon Mirana RAKOTOMALALA. Valorisation scientifique d'un remède traditionnel pour le traitement de la diarrhée animale. Faculté de médecine d'Antananarivo, Mention Médecine Vétérinaire. Juin 2016
- Joeliarimalala Tantely ROJOFITIA. Evaluation de la flore bucco-dentaire après usage de Madédentyl bain de bouche. Université de Mahajanga, Institut d'Odonto-Stomatologie Tropicale de Madagascar. Octobre 2016
- Lova Gaetan Antila RANDRIANANTENAINA. Infections respiratoires : profil et évolution de l'antibiorésistance des souches isolées à l'Institut Pasteur de Madagascar sur six ans. Faculté de Médecine d'Antananarivo, Mention Pharmacie. Novembre 2016

## Master 2, Master pro, DEA & equivalent

### Unité d'Entomologie Médicale

- Eliot HURN. Diversity, abundance and prevalence of medically important pathogens of mosquitoes caught during the dry winter season in Madagascar. Master2, London School of Hygiene & Tropical Medicine (Royaume Uni).
- Tojonanahary Jacquard ANDRIAMANASOA.: Bio-efficacité et rémanence du chlorfénapyr à Madagascar: études en cases-pièges. Master2, Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Narindra ANDRIAMASINORO. Identification de l'infection de *Anopheles arabiensis* par *Plasmodium falciparum* par Maldi-tof MS. Master2, Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Antsa Harivolana Ando RAKOTONIRINA. Les puces vectrices de la peste à Madagascar: diversité génétique, flux de gènes et modèles de dispersion. Master2, Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Ravo Niaina RAKOTOBÉ HARIMANANA. Identification de marqueurs moléculaires pour l'étude phylo-géographique de *Xenopsylla cheopis* à Madagascar. Master2, Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Manou Rominah RAHARINIRINA. Développement de techniques de détermination de l'âge des moustiques. de Master2, Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Iavonirina RANDRIANANTENAINA. Biologie des moustiques potentiellement impliqués dans la transmission du virus West Nile dans les écuries malagasy. Master2, Université d'Antananarivo (Madagascar).

### Unité d'Epidémiologie

- Stella HOANG, [ISPED, Bordeaux 2]. Etudes des déterminants et des causes de la mortalité hospitalière et syndrome fébriles à Madagascar –26 Février au 16 Juin 2016
- Fitsinjo ANDRIAMASIHERY, [MISA (Antananarivo)]. Mesure et cartographie des risques dans le SSDS de Moramanga –22 Février 2016 au 22 Décembre 2016
- Fanomezantsoa RANDRIAMAMONJISOA, [MSTGG (Antananarivo)]. Déterminants environnementaux de la distribution des cas de peste dans deux districts des hautes terres centrales de Madagascar : détection de changement. 15 Septembre 2016 au 15 Mars 2017
- Valérie RAMBOLAMANANA, [UNIVERSITE CATHOLIQUE DE MADAGASCAR (Madagascar)]. Développement psychomoteur de l'enfant –17 Octobre au 31 Mars 2017.
- Iavonirina RANDRIANANJANTENAINA [Master 2 d'Entomologie - Université d'Antananarivo] Etude des vecteurs potentiels de West Nile à Madagascar

### Unité Helminthiases

- Azimdine HABIB. Méthodes de diagnostic de la bilharziose à *Schistosoma mansoni* à Madagascar. Master 2 (6 mois), Université d'Antananarivo, Parcours Biochimie-Biodiversité-Santé : Maîtriser les techniques de diagnostic par Kato-Katz, MIF-concentration et Filtration.
- Hodia NIVOARIMANANA. Diagnostic de la bilharziose à *Schistosoma mansoni* à Madagascar, comparaison de la sérologie avec le gold standard. Master 2 (6 mois), Université d'Antananarivo, Parcours Biochimie-Biodiversité-Santé : Maîtriser la technique de diagnostic des parasites des selles par Kato-Katz.
- Onjaniaina Mirantsoa RAMILJAONA. Etude des parasites gastro-intestinaux d'*Hapalemur aureus* du Parc National de Ranomafana. Master 2 (2 mois), Université d'Antananarivo, Parcours Biologie et de la Conservation Animale : Maîtriser la technique de diagnostic des parasites des selles par flottation.

### Unité d'Immunologie des Maladies

- Oria Andrianina DAVIDSON, Développement d'un test moléculaire LAMP de type point-of-care pour le diagnostic de la neurocysticercose. Université d'Antananarivo, Master 2.
- Tahina Sylvie SOLOFOMAMPIONONA, développement de tests de diagnostic sérologique pour la cysticercose porcine : utilisation d'antigènes recombinants de *T. solium*. Université d'Antananarivo, Master 2.

### Unité des Mycobactéries

- Alice MACHADO. Etude de la réponse immune induite par des bactéries associées à la tuberculose extra-pulmonaire, Master 1 Biologie-Santé. Université de Montpellier (France).
- Sandratra ANDRIANTSALAMA. Etude de la production de cytokines après infection de macrophages par *M. tuberculosis*, Master de Sciences. Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Solonanteniana Michaël RAOBELINA. Etude de la diversité génétique des souches cliniques de *M. tuberculosis* associées à un échec thérapeutique anti-TB, Master de Sciences. Université d'Antananarivo (Madagascar).
- Felana Harilanto ANDRIANJAKARIVONY. Variabilité génomique chez *Mycobacterium tuberculosis* : étude in silico du polymorphisme des régions atypiques de *M. tuberculosis* à partir des séquences de génomes complets, Master de Sciences. Université d'Antananarivo (Madagascar).

### Unité Peste

- Alice LANTONIAINA IHARISOA, Etude de la réponse immune contre la peste: mise au point des techniques, Master2, Université d'Antananarivo
- Nadia Joëlle LOVANIAINA, Evaluation sur terrain de l'efficacité de l'épandage d'insecticide versus l'utilisation de boîte de Kartman sur les puces libres et les puces de rongeurs dans le cadre de la lutte contre les vecteurs de la peste, Master2, Université d'Antananarivo
- Mamionah Noro Jully PARANY, Etude des bactéries associées aux petits mammifères malgaches : Mode de transmission et impact dans la santé publique, Master2, Université d'Antananarivo
- Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA, Détection moléculaire de bactéries associées aux ectoparasites de petits mammifères malgaches: mode de transmission et risques potentiels dans la santé publique, Master2, Université d'Antananarivo
- Lovasoa RANDRIANTSEHENO, Mise au point de la technique LAMP pour la détection de *Yersinia pestis* dans les prélèvements biologiques, Master2, Université d'Antananarivo

### Unité de Réalisation d'Etude Clinique

- Dr Antso RAHERINANDRASANA. Pasteur CNAM

### Unité de Virologie

- Aina Harinirina RABEMANANJARA, 27 octobre 2016, Etude de la séroprévalence humaine des hantavirus à Madagascar, Université d'Antananarivo, Master 2.
- Onintsoa Rominah DIARIMALALA, en cours, Etude de la prévalence du rétrovirus HTLV-1 à Madagascar, Université d'Antananarivo, Master 2.
- Liantosa S.A.F. RASOANARIVO, en cours, Mise en place des techniques de détection moléculaire pour la recherche des herpesvirus et des mycoplasma chez les tortues terrestres de Madagascar, Université d'Antananarivo, Master 2.
- Ornella ASSIMINI, en cours, Surveillance des Poliovirus dans l'environnement, Université d'Antananarivo, Master 2.

### G4 Malaria Group

- Solohery Fanomezana RANDRIAMANARIVO, étudiante en M2, Effet de l'huile du neem (*Azadirachta indica*) sur les populations larvaires d'anophèles de Marovoay. Université d'Antananarivo.

- Mihajarilala Rakotoniana TANJONA, étudiant en M2, Université d'Antananarivo sur le thème : Étude des déterminants de la transmission résiduelle du paludisme dans le district de Marovoay. Université d'Antananarivo.

### Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- ANDRIAMAHOLY Lova, Master 2, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar, 12 semaines, « Diversité des espèces d'entérobactéries dans les matrices alimentaires d'intérêt ».
- EUGENE Raïssa, Master 2, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar, 12 semaines, « Diversité des espèces d'entérobactéries dans les matrices alimentaires d'intérêt ».
- FAHADI Youssouf, Master 2, Université d'Antananarivo, 2 semaines, « Techniques de base en microbiologie alimentaire ».
- HARINAVALONA Andriantsitohaina, Master 2, Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo, 2 semaines, « Essais sur l'activité antimicrobienne des extraits de plantes endémiques à Madagascar ».
- RABARIJOANA Ando, Master 2, Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo, 2 semaines, « Essais sur l'activité antimicrobienne des extraits de plantes endémiques à Madagascar ».
- RAKOTONANDRASANA José Valery, Université d'Antananarivo, 12 semaines, « suivi des paramètres physico-chimiques et microbiologiques de l'IKOPA, en période hivernale ».
- RAKOTONIAINA Diony, Master 2, Université d'Antananarivo, 20 semaines, « Suivi de la qualité microbiologique et physicochimique de la rivière IKOPA, en amont et en aval de la Ville d'Antananarivo ».
- RAKOTONIAINA Irina, Master 2, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar, 6 mois, « Dosage des mycotoxines d'intérêt dans les arachides et autres produits dérivés ».
- RANDRIANANTOAINA Prisca, Master 2, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar, 6 mois, « Dosage des mycotoxines d'intérêt dans les arachides et autres produits dérivés ».
- RASOANAMBININA Hajanirina, Master 2, Université d'Antananarivo, 12 semaines, « Impact de la déforestation sur la qualité de l'eau dans le bassin versant d'Ankaratra, Madagascar ».
- RAZAFIMANANTSOA Gaëtan, Master 2, Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo, 2 semaines, « Essais sur l'activité antimicrobienne des extraits de plantes endémiques à Madagascar ».
- SILMA Abdouroïhamane, Master 2, Université d'Antananarivo, 4 semaines, « Techniques de base en chimie des eaux ».
- SOLOFOHENITSOA Nivo, Master 2, Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo, 2 semaines, « Essais sur l'activité antimicrobienne des extraits de plantes endémiques à Madagascar ».

## Internat qualifiant

### Centre de Biologie Clinique

- Tsiriniana RAMAVOSON. 19 mai 2016 au 31 juillet 2016
- Malalanandrianina RAKOTOARISOA. 03 février 2016 au 30 avril 2016
- Hoahy RASOANANDRASANA. 19 mai 2016 au 31 juillet 2016
- Elodie BATAVISOANIATSY. 01 mai 2016 au 30 octobre 2016
- Styvio VELONJARA. 05 août 2016 au 30 octobre 2016
- Aina RAKOTOARISOA. 05 août 2016 au 30 octobre 2016

## Autres stages

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- Lou BROSSSEL, Elève de 1ère année cycle ingénieur à l'Ecole de Biologie Industrielle, Cergy-Pontoise, France. Stage d'observation (2 mois). « Etude et caractérisation de souches de *Klebsiella pneumoniae*

multirésistantes et hypervirulentes en portage humain et inventaire des modes opératoires de l'Unité de Bactériologie expérimentale. »

- Anthonio RAZAFINDRATSIMA, Master 1 Génie Cellulaire, Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées, Université de Poitiers, France. Stage d'observation (3 mois). "Etude moléculaire et phénotypique des entérobactéries résistantes au céphalosporines de troisième génération en milieu communautaire."

### Unité d'Epidémiologie

- Dr Viviane MAHERINIAINA, [DVSSE Madagascar]. Field Epidemiology Training Programme – Ocean Indien FETP-OI. 18/04/2016 au 30/06/2016
- Chantal Rath WENDY, [DVSSE Madagascar]. Field Epidemiology Training Programme – Ocean Indien FETP-OI. 05/07/2016 au 30/09/2016
- Jeanine FAURE [FETP]. Field Epidemiology Training Programme – Ocean Indien FETP-OI. 18/04/2016 au 21/09/2016
- Dr Nivosoa AIMÉE [FETP]. Field Epidemiology Training Programme – Ocean Indien FETP-OI. 06/10/2016 au 31/12/2016
- Dr Nivohanitra RAZAFINDRAIBE [FETP]. Field Epidemiology Training Programme – Ocean Indien FETP-OI. 21/10/2016 au 31/12/2016
- Nirina RAVELOARIJOANA [Doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, UNIVERSITE D'ANTANANARIVO (Madagascar)]. Prévalence, incidence et facteurs de risque associés à la fièvre West Nile chez les chevaux aux alentours d'Antananarivo.
- Miatrana RASAMOELINA [Doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, UNIVERSITE D'ANTANANARIVO (Madagascar)]. Circulation du virus West Nile chez les oiseaux sauvages de Madagascar.
- Soledad CASTANO [Thèse d'université. Université des Antilles et de la Guyane] Modélisation des dynamiques temporelles de populations de Culicoides dans un environnement hétérogène.
- Yannick GRIMAUD [Thèse d'université. Université de la Réunion] Dynamique des populations de Culicoides à l'île de la Réunion, vecteurs d'arboviroses.

### Unité Helminthiases

- Andry Herman RAFALINIRINA. Doctorant en Science (4 mois pour acquérir des techniques de diagnostic par microscopie optique des parasitoses intestinales). Département de Paléontologie et d'Anthropologie Biologique, Université d'Antananarivo : « Etats nutritionnels, alimentations et incidence parasitaire chez la famille des Cheirogaleidae dans le Parc National de Ranomafana ».

### Unité de Recherche sur le Paludisme

- Celestine TISSERAND. Modélisations et Applications mathématiques. Ecole Polytechnique Université Claude Bernard Lyon. Septembre 2016 à Avril 2017
- Vincent JEDAT. Diagnostic du paludisme. Stage d'observation du 18 au 24 janvier 2016
- Arsène INDRIAMBELO. 3 mois de stage sur les plantes médicinales antipaludiques. Avril à Juillet 2016. Université de Toliara
- Viviane MAHERINIAINA. Stage de perfectionnement. 23 au 25 mai 2016
- Chantal RATH. Diagnostic du paludisme et gestion de matières biologique. Stage de perfectionnement. 22 au 28 Août 2016
- Mickaella ANDREAMBELOSON. Diagnostic du paludisme et gestion de matières biologique. 11 au 31 Mai 2016. Université d'Antananarivo

### Unité Peste

- Nicolas BERGER. Confirmation biologique de la peste. Stage B2 de l'Institut Supérieur des Biotechnologies (Sup'Biotech), Paris.

- Viviane MAHERINIAINA, Formation en Epidémiologie de Terrain, COI, Maurice.

### Unité de Virologie

- Ravo Michèle RAZAFIMAHEFA, 07 décembre 2016, 'Circulation des hantavirus à Madagascar et étude de la permisivité à l'infection virale', Institut Pasteur Paris & Le CNAM, Mastère spécialisé Santé Publique. 04 juillet 2016 au 30 novembre 2016. Paris, France

### Centre de Biologie Clinique

- Anita Henintsoa RANDRIANARIVONY. 02/01/2016 au 31/03/2016. Stage Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie - Bactériologie
- Hariniaina Todi Henintsoa Elion RAKOTONIVELO. 01/06/2016 au 31/07/2016. Stage D'observation Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie - Bactériologie
- Fanomezantsoa TSIEBO. 26/10/2015 au 19/02/2016. Stage D'observation Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie - Bactériologie
- Ulaya GOULZAR. 22/02/2016 Au 31/05/2016. Stage d'observation Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie - Bactériologie
- Franck Karim BEN NAAMANE. 23/03/2016 Au 10/06/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Herimanoa RADIMIVOLOLONA. 23/03/2016 au 10/06/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Fanjaniaina Sylvain RIVONOMENJANAHARY. 23/03/2016 au 10/06/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Chan Gebastin MAHEVAZARA. 23/03/2016 au. 10/06/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Sarobidy RAFANOMEZANA. 23/03/2016 au 10/06/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Anjarafanomezana ANDRIAMAMPIANINA. 23/03/2016 au 10/06/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Haingomalala TARATRINIAINA. 23/03/2016 au 10/06/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Ny Aina Andotiana RAKOTOMANANA. 04/04/2016 au 03/07/2016. Stage D'observation De Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie - Bactériologie
- Shabir MAMODRAZA. 11/04/2016 au. 10/07/2016. Stage D'observation Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie - Bactériologie
- Felana Nomena RASOLOFONDRATSIMBA. 25/04/2016 au 31/07/2016. Stage D'observation Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie - Bactériologie
- Jacquit EDINHO. S0271. 17/06/2016. 16/09/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Eva Niriantsoa RAMAROSON. 17/06/2016 au 16/09/2016 IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Hariniaina Miora RANDRIANARISOA. 17/06/2016. au 16/09/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Andrianirina RALITERA. 17/06/2016 au. 16/09/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Andriatsiferana RASAMOELINA. 17/06/2016 au 16/09/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Hanitriniaina RAJAONARISAONA. 17/06/2016 au 16/09/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire

- Tsirava RAHARIMANO HITAFARINA. 17/06/2016 au 16/09/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Norbert EUGENE. 18/07/2016 au 18/08/2016. Stage D'observation Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie - Bactériologieafindralambo Farabodohasina 11/07/2016. au 07/10/2016 Technicien De Laboratoire Biochimie – Hématologie – Bactériologie
- Marco Tiana RAKOTOND RAMIARANA. 06/09/2016 au 06/01/2017. Preparación Licence
- Maholy Norah RAHANTARILALA. 13/10/2016 au 30/12/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Miandrisoa Faminaniana RANDRIANJANAHARY. 13/10/2016. au 30/12/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Felicite RAVAOHANITRINI AINA. 13/10/2016 au 30/12/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Antonella RAVATSY. 13/10/2016 au 30/12/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire Rafenomanantsoa Cathy 13/10/2016. au 30/12/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Tojonirina Alain ANDRIATSI AVELA. 13/10/2016. au 30/12/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Andriamialisoa Joel RAMANANJATOVO. 13/10/2016 au 30/12/2016. IFIRP. Préparation Licence De Technicien De Laboratoire
- Ny Ekena Miharisoa RASOLONIAINA. 07/11/2016 au 02/03/2017. Thésard en Pharmacie de la Faculté de Médecine d'Antananarivo profil et évolution de l'antibiorésistance des souches de *Neisseria gonorrhoeae* isolées à l'Institut Pasteur de Madagascar sur dix ans.

### Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- HUBERT Léopold, Licence, Université Pierre et Marie Curie, 2 semaines, « Techniques de base en chimie des eaux ».
- GRAVILLON Stephen, Diplôme Universitaire et Technique, Institut Universitaire et Technique d'Amiens, 12 semaines, « Etude sur la qualité physico-chimique des yaourts faits maison, Antananarivo, Madagascar ».
- RAHAJASON Josué, Master 1, Université Lille 1, 2 semaines, « Techniques de base en microbiologie alimentaire ».
- RAKOTOND RANTOANINA Brillante, Master 1, Université Athénée Saint Joseph d'Antsirabe, 10 semaines, « Etude de la qualité microbiologiques des beurres d'arachide, Antananarivo, Madagascar ».
- RATSIMBAZAFY Niavo, Master 1, Ecole Supérieure des Sciences Agronomiques, 2 semaines, « Techniques de base en microbiologie alimentaire ».
- MORATOMBO Bachet, Master 1, Université d'Antananarivo, 2 semaines, « Techniques de base en microbiologie alimentaire ».
- RAZAFINIMANANA Miora, 1<sup>ère</sup> année d'ingénieur, Ecole de Biologie Industrielle de Cergy Pontoise, 8 semaines, « Analyse microbiologique et dosage des mycotoxines dans les beurres d'arachide, Antananarivo, Madagascar ».
- RABENORO Andriana, stage post –étude, 6 mois, « Mise en place des techniques de base en chimie des eaux ».
- VALLET Evie, Diplôme Universitaire et Technique, Institut Universitaire et Technique d'Amiens, 12 semaines, « Etude sur la qualité microbiologique des yaourts faits maison, Antananarivo, Madagascar »
- ZIEM A ABAH Jacques, Centre Pasteur du Cameroun, 6 semaines, « Recherche et dénombrement de *Legionella* et *Legionella pneumophila* selon la NFT 90-431 ».

## Accueil de volontaire international

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- Myriam LANDAU, Volontaire Internationale de Monaco sur le projet BIRDY (voir fiche **UBE-BIRDY**)

### Unité d'Epidémiologie

- Mickael CASEY, [PEACE CORPS] –11 Juin 2015 au 10 Juin 2016.
- Myriam LANDAU, [Direction de la Coopération Internationale de Monaco] - 13 Juillet 2016 au 12 Juillet 2017.

## Accueil de missionnaires en collaboration ou de délégations étrangères

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- Pr. Françoise BARRE-SINOUSI, Prix Nobel de Médecine, Accueil et introduction pour sa conférence intitulée « Recherche translationnelle sur le VIH: les succès et les défis du 21ème siècle » le mercredi 9 mars 2016. <http://www.institutfrancais-madagascar.com/antananarivo/recherche-translationnelle-sur-le-vih-les-succes-et-les-defis-du-21eme-siecle-conference/> et participation à la conférence de presse sur Radio France Madagascar (RFM).
- Pr. Barry MARSHALL, Prix Nobel de Médecine, 14 juin 2016.
- Simon Penochet, réalisation du documentaire sur le projet BIRDY à Madagascar du 10 au 13 mai 2016. [Documentaire: <https://www.youtube.com/watch?v=pas02c2HLOA> ].
- Gilles TONELLI, secrétaire d'Etat-Ministre des Affaires Extérieures et de la Coopération de Monaco (26 novembre 2016) et Mr Serge Telle, Ministre des Affaires Extérieures et de la Coopération de Monaco (28 novembre 2016) accompagnés par la Directrice de la Coopération Internationale dans le cadre du projet BIRDY financé par la DCI de Monaco.

### Unité d'Entomologie Médicale

- André LAAS, Bayer AG, décembre 2016.

### Unité d'Epidémiologie

- Hélène GUIZ, [CIRAD]. Epidémiologie des maladies vectorielles zoonotiques ou animales (fièvre West Nile, fièvre de la vallée du Rift et Culicoides-borne orbivirus) et de la rage à Madagascar et dans les îles de l'Océan Indien.
- Sophie MOLIA, [CIRAD].

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Dr. Didier MENARD, Unité d'Epidémiologie Moléculaire du Paludisme, Institut Pasteur du Cambodge. Projet PTR *Plasmodium vivax*: "Analysis of receptor-ligand interactions involved in host cell invasion by *Plasmodium vivax* merozoites: Building the rationale for a blood stage malaria vaccine".

### Unité Peste

- Dave WAGNER, Dawn BIRDSELL (Northern Arizona University): réunion de mise en place du projet «Détection de produit de métabolite volatile (VOCs) indicateur de résistance aux antibiotiques chez *Y. pestis*», et visite terrain à Ankazobe du 07 au 19 Décembre 2016.
- Elisabeth CARNIEL, Wyndham LATHAM (IP Paris): réunion pour élaboration d'un projet d'Unité mixte de recherche sur la peste entre Unité des Yersinia (IP Paris) et Unité Peste (IPM), visite terrain à Manandriana du 21 au 24 Février 2016.

### Unité de Virologie

- Cara BROOK, Effects of bat roosting diversity on pathogen transmission and consequences for human disease in Madagascar (PhD student). Princeton University de Princeton, Princeton, USA.



## Formations données

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- Organisation et coordination du Cours International sur les Approches moléculaires pour la bactériologie médicale en Afrique du 14 au 25 novembre 2016, sous l'égide du Sommet de la Francophonie. <http://www.pasteur.mg/formation/cours-international-de-bacteriologie-medicale/>

### Unité d'Epidémiologie

- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA - Initiation aux systèmes UNIX/Linux et aux scripts d'analyse en Bioinformatique, LFP de l'IPM, Madagascar- Bénéficiaires : Comité Bioinformatique IPM et 2 représentants de chaque Unité IPM - De 9 au 11 Février 2016
- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA - Méthodologie de projet : Analyse statistique, Bénéficiaires : Apprenants INSPC - Lieu : IPM (Madagascar) - De 19 février 2016
- Rila RATOVOSON - Stage d'immersion en Epidémiologie d'intervention : méthodologie de projet – Bénéficiaire : Apprenants INSPC - Lieu : IPM. De 12 février 2016
- Laurence RANDRIANASOLO - Formation des responsables de la surveillance de la grippe au Congo. Lieu : Congo Brazzaville - De 05 novembre 2016 au 13 Novembre 2016
- Perlinot HERINDRAINNY - Connaissances sur les maladies pour améliorer la pratique professionnelle – Bénéficiaires : Apprenants INSPC – Lieu : IPM (Madagascar) – De 15 février 2016
- Fanjasoa RAKOTOMANANA - Intérêt de l'utilisation d'un SIG dans l'investigation ou surveillance d'une maladie, CELSIGS. Bénéficiaires : Apprenants INSPC – Lieu : IPM (Madagascar) – De 22 au 23 février 2016
- Fanjasoa RAKOTOMANANA. Géomatique et risques sanitaires, Master 2 en Sciences et Technique en Géophysique et Géomatique (MSTGG), Juin 2016, Institut et Observatoire de Géophysique Antananarivo (IOGA), Université d'Antananarivo

### Unité Helminthiases

- Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA. Faculté de Médecine d'Antananarivo, Etudiants en 4ème année (première vague), Diagnostics parasitologiques de la bilharziose, 3 heures de temps, 14 étudiants.
- Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA. Faculté de Médecine d'Antananarivo, Etudiants en 4ème année (deuxième vague), Diagnostics parasitologiques de la bilharziose, 3 heures de temps, 15 étudiants.

### Unité des Mycobactéries

- Niaina RAKOTOSAMIMANANA. Outils de base utilisés en Bio-informatique, 9-11 Février 2016, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo.
- Mamy RAHERISON. Formation à la microscopie LED pour les techniciens du PNT des Comores, 18 au 23 juillet 2016, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo (6 techniciens).
- Voahangy RASOLOFO, Niaina RAKOTOSAMIMANANA. Cours international du Réseau International des Instituts Pasteur. « Approches moléculaires pour la bactériologie médicale en Afrique ». 14 - 25 Novembre 2016, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo.
- Voahangy RASOLOFO, Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Anjanirina RAHANTAMALALA, Iony RAZANAJATOVO. Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. Master Biodiversité et Santé. Génie génétique. Cours théorique 28h, travaux dirigés 12h, travaux pratiques 10h (92 étudiants).
- Voahangy RASOLOFO. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. 2<sup>ème</sup> année de Pharmacie. Génétique moléculaire. Cours 20h (25 étudiants).

### Unité Peste

- TD et TP sur «Diagnostic biologique de la peste» dispensé à 4 groupes de 11 Etudiants en 4<sup>e</sup> année de Médecine (16heures)
- TD et TP de Microbiologie : Etudiants en S9 de Chimie Biologie (4 heures)
- TD et TP d'Immunologie et immunodiagnostic, Etudiant en S9 de Biodiversité et Santé (15 heures)
- Dynamique du Parasitisme: Enseignement théorique et dirigé, Master I, Mention Zoologie et Biodiversité Animale, Université d'Antananarivo
- « Généralité sur la peste » dispensé à un groupe de 10 étudiants pluridisciplinaires en 3<sup>e</sup> année de l'Université Catholique de Madagascar (4 heures)
- Formation sur la Lutte contre les rats en milieu carcéral, dispensé aux agents pénitenciers (Majunga du 5 jours : 8 au 12 juillet 2016, Ankazobe : 5 jours du 14 au 18 juillet 2016, Ambatondrazaka : 5 jours : 18 au 22 juillet 2016 et Moramanga : 5 jours : 23 au 27 juillet 2016)

### Unité de Réalisation d'Etude Clinique

- Initiation aux Bonnes pratiques cliniques

### Unité de Virologie

- Claudia FILIPPONE, Centres de Santé de Tamatave et Antsiranana, Madagascar. Formation dans le cadre de la surveillance des arboviroses. Février 2016. 40h. Cours. 10 participants.
- Claudia FILIPPONE, Institut Pasteur, Paris, France. 4th One Health Course (programme ANTIGone - ANTICIPating the Global Onset of Novel Epidemics -). High throughput sequencing and resequencing microarray. Avril 2016. 24h. Travaux Pratiques. 23 participants.
- Claudia FILIPPONE, Hôpital des Seychelles, Victoria, Mahe, Seychelles. Formation sur le diagnostic moléculaire du virus Zika (cours organisé dans le cadre des activités de la COI - Commission de l'Océan Indien -). Mai 2016. 32h. Cours théorique et Travaux Dirigés. 3 participants.
- Claudia FILIPPONE, Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Norosoa RAZANAJATOVO et Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Institut Pasteur de Madagascar. Formation sur le diagnostic de laboratoire. Field Epidemiology Training Program coordonné par la COI (projet SEGA-One Health). Mars 2016. 40h. Cours théoriques et observation des techniques. 4 participants.
- Norosoa RAZANAJATOVO, Congo-Brazzaville. Atelier de formation sur la surveillance de la Grippe organisé par l'OMS AFRO. Novembre 2016. Cours théoriques et Travaux Dirigés. 40h 19 participants.
- Jean-Michel HERAUD, Institut Pasteur, Paris, France. Infectious Disease Outbreak Investigation Course. Avril 2016. 2h. Cours théorique. 20 participants.

### G4 Malaria Group

- Ousmane NDIATH. Cours destinés aux étudiants de Master en Gestion durables des Insectes (Master GDINS), Mention Biologie, Facultés des Sciences et Techniques, Université d'Antananarivo.
  - Module 1 : Biologie des vecteurs (06 heures)
  - Module 2 : Résistance aux insecticides (08 heures)

### Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Formation théorique et pratique en techniques microbiologiques de base pour l'analyse de l'eau, 5 sessions pour un total de 200 heures et 16 apprenants, Eliane RAJAOMAIRISOA.
- Formation théorique et pratique en techniques microbiologiques de base pour l'analyse des aliments, 2 sessions pour un total de 80 heures et 8 apprenants, Eliane RAJAOMAIRISOA.
- Formation en Bonne Pratique d'Hygiène en grande distribution, 1 session de 40 heures et 10 apprenants, Vero RAMANDRASOA.
- Formation à la mise en place de l'ISO 22 000 en entreprise agro-alimentaire, 3 sessions pour un total de 88 heures et 35 apprenants, Hélène Habert.

### Service Qualité

- Tiana RASOLONAVALONA. Métrologie au laboratoire, 23 au 26 août 2016, Groupe STAR Antsirabe
- Tiana RASOLONAVALONA. Bonnes Pratiques de laboratoire (BPL), 14 avril 2016, IPM
- Tiana RASOLONAVALONA. Gestion des déchets, 16/06/2016,)

### Formations reçues

#### Unité de Bactériologie Expérimentale

- Herilalaina Volasoa ANDRIANOELINA, IGDA/INDA, C3BI. « C3BI Hands-on NGS course, Paris 2016 », 21 Novembre 2016 au 02 Décembre 2016, Institut Pasteur à Paris, France
- Andriainaina RAKOTONDROSOA. Bioinformatique, phylogénie moléculaire dans le cadre du projet Kpn (Préparation de bibliothèques pour le séquençage, utilisation des logiciels BIGSdb, Resfinder, RAST (en ligne) et Bionumerics (sur PC) pour le traitement des données) (Stage couvert par une Bourse du Gouvernement Français 2016), 3 Octobre au 30 Décembre 2016, Institut Pasteur à Paris, France.
- Mamitiana Alain Noah RABENANDRASANA. Initiation à la Phylogénie Moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires, 17 au 22 Octobre 2016, Institut Pasteur de Casablanca, Maroc

#### Unité d'Entomologie Médicale

- Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA. Formation sur les techniques d'évaluation, par méthode chimique, de l'efficacité des moustiquaires, 18 au 25 novembre 2016, CDC, Atlanta (USA).
- Thiéry Nirina JEAN JOSE NEPOMICHENE. Cours « Insectes vecteurs et transmission des agents pathogènes », 5 mars au 4 avril 2016, Institut Pasteur, Paris (France).
- Thiéry Nirina JEAN JOSE NEPOMICHENE. stage sur la détermination moléculaire de l'âge des moustiques, 6 juin au 5 août 2016, Institut Pasteur, Paris (France).
- Mireille HARIMALALA & Fara Nantenaina RAHARIMALALA. Initiation aux systèmes Linux et aux scripts d'analyse en bioinformatique, 9 au 11 février 2016, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo (Madagascar).
- Mireille HARIMALALA. Initiation à la phylogénie moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires, 17 au 22 octobre 2016, Institut Pasteur de Maroc, Casablanca (Maroc).

#### Unité d'Epidémiologie

- Feno Manitra Jacob RAKOTOARIMANANA, DU Méthodes et pratique en épidémiologie à l'ISPED-EAD (France) - Formation à distance. De septembre 2016 à juin 2017. Financement : MAE (Projet Malinéo)
- Felana Angella IHANTAMALALA - Concevoir et rédiger un projet scientifique en sciences humaines et sociales, organisé par Université Catholique de Madagascar, Antananarivo (Madagascar) - De 31 mai au 3 juin 2016
- Felana Angella IHANTAMALALA - Ecological and epidemiological modeling in Madagascar, organisé par l'Université de Princeton, Centre ValBio, Ranomafana national park, Madagascar - De 27 novembre au 2 décembre 2016. Financement : Centre ValBio
- Anthonio Hobiniaina RAKOTOARISON - Concevoir et rédiger un projet scientifique en sciences humaines et sociales, organisé par l'INED, Université Catholique de Madagascar, Antananarivo (Madagascar) - De 31 mai au 3 juin 2016.
- Anthonio Hobiniaina RAKOTOARISON -Accès aux données du capteur Sentinelle, organisé par le Comité intersectoriel de la télédétection à Madagascar et l'European Space Agency (ESA), Semaine de la télédétection, Antananarivo (Madagascar) - Du 17-18 Octobre 2016.
- Fanomezantsoa RANDRIAMAMONJISOA - Recherche bibliographique sur Mendeley - De 4 au 11 octobre 2016, à l'IPM. Financement : Institut Pasteur de Madagascar

- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA - E<sup>2</sup>M<sup>2</sup>: Ecological and Epidemiological Modeling in Madagascar, Centre ValBio, Ranomafana National Park (Madagascar) - De 27 Novembre au 3 Décembre 2016
- Rila RATOVOSON - Séminaire de lancement du projet DEMOSTAF (Demography and Statistics in Africa), INED (Institut national d'études démographiques), Paris (France). De 25 au 31 mai 2016
- Rila RATOVOSON - Cartographie et analyse spatiale avec QGIS, INED (Institut national d'études démographiques), Paris (France). 9 juin 2016.
- Rila RATOVOSON - Introduction à la sociologie de la santé, Ecole d'été de santé publique et d'épidémiologie de Bicêtre, Paris (France). De 27 juin au 01 juillet 2016
- Rila RATOVOSON - Journée doctorale St Malo, ED 393 Pierre Louis de Santé Publique, Bretagne (France). De 24 octobre au 26 octobre 2016
- Laurence RANDRIANASOLO - Formation des formateurs à la surveillance de la grippe en Afrique, Congo Brazaville. De 09 septembre 2016 au 10 septembre 2016
- Laurence RANDRIANASOLO - Formation sur la création d'une équipe d'intervention d'urgence pour une réponse aux épidémies - Lieu : Croix Rouge La Réunion - De 28 novembre 2016 au 06 décembre 2016.
- Elliot RAKOTOMANANA - Formation M2 en anthropologie - Université de Bordeaux (France) – De Octobre 2016 à Septembre 2017.
- Andry ANDRIANASOLO – Formation doctorale en Sociologie-Démographie de la Santé, Université de Bourgogne (France)
- Prisca Véga ANDRIANTSALAMA et Maheninasy RAKOTONDRAINIPIANA - Formation sur les bonnes pratiques cliniques effectuées par l'UREC, IPM (Madagascar) –Juillet 2016.
- Ravaka RANDRIAMPARANY, Rado Marice Andrianantenaina et Tseheho Harisoa - Formation en ligne sur les bonnes pratiques cliniques (site Global Health Training Centre)
- Marilyns RAZAKAMANANA - Formation NOPOOR sur « Mesures et analyses des dynamiques de la pauvreté rurale : théories et applications aux données des Observatoires Ruraux », DIAL et IRD, Antananarivo – Du 04-08 novembre 2016.
- Fanjasoa RAKOTOMANANA - atelier de formation sur Global change impact on diseases and alien species expansion”, Cape Town, South Africa, 2-6 Mai 2016.

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Inès VIGAN-WOMAS. Formation : “Science of Eradication : Malaria Leadership Development course”, Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal), Harvard University, The Swiss Tropical and Public Health Institut, 12-18 Juin, Barcelone, Espagne.
- Inès VIGAN-WOMAS. Formation en Management et Leadership. Institut National des Sciences Comptables et de l'Administration d'Entreprises (INSCAE), Antananarivo, Madagascar, 24-28 Octobre 2016.
- Niry RABENINDRINA. Stage à l'Unité Biologie des Spirochètes: Acquisition des techniques de production de l'antigène *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge pour le diagnostic de la Leptospirose à Madagascar. Centre National de Référence de la Leptospirose (CNRL), Institut Pasteur Paris, 17 Septembre - 10 Octobre 2016. Financements : Bourse de stage Calmette et Yersin (Direction Internationale, Institut Pasteur, Paris) et Institut Pasteur de Madagascar.
- Zo Tsiferana Juliana ANDRIAMANANTENA. Formation en Cytométrie : Attune NxT basic Training Course : Base de la cytométrie en flux et utilisation du cytomètre Attune NxT (Thermo Fischer Scientific). Institut Pasteur de Madagascar, Juillet 2016.
- Zo Tsiferana Juliana ANDRIAMANANTENA. Stage de formation à la plateforme de Cytométrie de l'Institut Pasteur, Paris : “Analyse des cellules immunitaires à l'aide d'un cytomètre de flux 8-11 couleurs”. Institut Pasteur Paris, 7 Septembre - 2 Octobre 2016. Financements : Bourse de stage Calmette et Yersin (Direction Internationale, Institut Pasteur, Paris) et Institut Pasteur de Madagascar.

- Jessy Marlene GOUPEYOU YOUMSI. Formations Doctorales : “Journées Entreprise” : Intégrer l’enseignement supérieur (1 jour), séminaire : Communication écrite et orale 3 (1 jour), séminaire : Pratiques managériales – principes généraux (demi-journée). Département de Formation et Carrières de l’Institut de Formation Doctorale (IFD), Octobre 2016, Paris.
- Rado Lalaina RAKOTOARISON. Formation sur l’utilisation du Système QIacube HT (QIAGEN, France), extraction semi-automatisé d’ADN à partir d’échantillons biologiques, Institut Pasteur de Madagascar, 21-25 Mars 2016.

### Unité des Mycobactéries

- Formation Excel avancé pour 3 personnes de l’Unité, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo.
- Formation Mendeleev pour 3 personnes de l’Unité, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo.

### Unité Peste

- Soanandrasana RAHELINIRINA, DU Méthodes statistiques en Santé-ISPED- Bordeaux; 240 jours : Octobre 2015 –mai 2016.
- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, DU Méthodes statistiques en Santé- ISPED- Bordeaux (240 jours : Octobre 2015 –mai 2016), Cours de Bactériologie Médicale- RIIP-IPM (12 jours : 14 au 25 Novembre), Formation aux techniques de bactériologies médicale- CBC- IPM (15 jours)
- Beza RAMASINDRAZANA, Formation sur le « concept One Health », 4th One Health course (IPP/ANSES)
- Rado RAKOTONANAHARY : Cours de base en Bio-informatique (IPM) 16 au 18 février 2016, Unité d’Enseignement Transversal «Leadership» et «Rédaction de projet de recherche et de développement» (Université d’Antananarivo) 03 au 11 mars 2016, MOOC Concepts et Méthodes en Epidémiologie (CNAM, Paris, France) 11 avril 2016 au 22 mai 2016, Séances d’appui aux doctorants (CSFR, Université d’Antananarivo) 14 au 28 septembre 2016, DU Méthodes statistiques de régression en épidémiologie (ISPED Bordeaux), 17 octobre 2016 au 06 juin 2017 (en cours)
- Faniry RAKOTOARIMANANA, Cours de base en Bio-informatique (IPM) 16 au 18 février 2016, MOOC Concepts et Méthodes en Epidémiologie (CNAM, Paris, France du 11 avril 2016 au 22 mai 2016), Séances d’appui aux doctorants (CSFR, Université d’Antananarivo du 14 au 28 septembre 2016), Formation aux techniques de bactériologies médicale (CBC- IPM du 02 AU 13 Mai 2016), Formation et habilitation à manipuler en Laboratoire NSB3 (Unité des mycobactéries : 22 Août au 09 Septembre 2016 et IP Lille 28 Septembre au 28 Décembre), Techniques de bactériologies médicales et expérimentation animale (initiation) (IP Lille du 28 Septembre au 28 Décembre)
- Tous les stagiaires de l’Unité, Formation sur la recherche bibliographique (niveau I et II), Comedoc IPM du 04 octobre au 11 octobre 2016.

### Unité de Virologie

- Norosoa RAZANAJATOVO, Congo-Brazzaville. Formation des formateurs sur la surveillance sentinelle de la grippe au niveau national, organisée par l’OMS AFRO, 4-10 Septembre 2016.
- Norosoa RAZANAJATOVO, University of Siena and the International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases. School of Influenza 2016. Siena, Italy, 11-15 Avril 2016
- Norosoa RAZANAJATOVO, WHO/GISAID. Bioinformatics workshop on influenza. Chicago, USA. 29 Août 2016.
- Hasina Joelinotahina RABARISON, ISPED Bordeaux. DU « Méthodes et pratique en épidémiologie ». Année scolaire 2016-2017
- Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, RIIP. Initiation à la Phylogénie moléculaire pour le suivi épidémiologique des infections virales, bactériennes et parasitaires. Octobre 2016, Casablanca, Maroc
- Helisoa RAZAFIMANJATO, Noguchi Memorial Institute for Medical Research (NMIMR)
- University of Ghana, Legon, Accra, Ghana, African Regional Biosafety Workshop, October 26 – 30, 2015

- Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA, Institut Pasteur Paris (Paris, France). « Infectious Disease Outbreak Investigation » 4 au 15 avril 2016
- Lalaina ARIVONY, Centre ValBio Ranomafana. Ecological and Epidemiological Modeling in Madagascar. 28 Novembre au 02 Décembre 2016.
- Nelson Seta ANDRIAMAMONJY, OMS Différenciation intratypique de la poliovirus version 5.0 Octobre 2016, NICD Johannesburg, Afrique du sud

### Centre de Biologie Clinique

- Clairette RAHARISOLO VOLOLONANTENAINA. Formation annuelle continue en anatomie et cytologie pathologiques. Carrefour Pathologie du 7 au 10 novembre 2016 au Palais des Congrès de Paris.
- Dr Clairette RAHARISOLO VOLOLONANTENAINA. EPU 2016 : « Hématopathologie Ganglionnaire Pratique » organisé par la Société Française de Pathologie.
- Dr Narindra RAKOTONANAHARY. « Cours de janvier de Cytologie » organisé par la Société Française de Cytologie Clinique du 18 au 22 janvier 2016 au Service de Pathologie Hôpital Cochin. Paris.
- Frédérique RANDRIANIRINA, Hariniaina Elisoa RATSIMA, Lovasoa RAMPARANY, Pierrot Aldine NDRASANTSOA RAZANAJATOVO. Formation en ligne. HEMATIMAGE, MYCOIMAGE et PARASITIMAGE
- Frédérique ANDRIANIRINA. Journées Internationales des Biologistes, Juin 2016, Paris
- Harinaina Elisoa RATSIMA. Journées de Biologie Clinique, Janvier 2016, Paris
- Lovasoa RAMPARANY. Journée de la société française d'hématologie, Mars 2016 :
- Pierrot Aldine NDRASANTSOA RAZANAJATOVO. Journées de Biologie Praticienne, Novembre 2016, Paris
- Clairette RAHARISOLO. Congrès international CAREFFOUR PATHOLOGIE de la Société Française de Pathologie Novembre 2016, Paris
- Utilisation et maintenances du capillarys par SEBIA Paris et PROXIMED pour les techniciens du secteur Biochimie, IPM Juin 2016
- Pierrot Aldine NDRASANTSOA RAZANAJATOVO, Bodonirina Tanjona RAHELIARIVAO, Lovasoa RAMPARANY, Hariniaina Elisoa RATSIMA. Interprétation des profils des électrophorèses sur méthode capillaire par SEBIA Paris pour les biologistes et cadres médico-techniques, IPM Juin 2016
- Narindra RAKOTONANAHARY. Cours de Janvier de Cytologie. Société Française de Cytologie Clinique Paris, Janvier 2016
- Haja RAMAHERISON. Cours de Métrologie des équipements et incertitude de mesures, société CT2M IPM 2016

### Service Médical

- Ravoniaina RAMIANDRASOA. Kentia Formation Antananarivo, "Kit Leadership" du 27 au 29 juillet 2016
- William RAKOTOMALALA. INSPC Antananarivo, "TOXICOLOGIE" du 24 au 28 octobre 2016

### Service Qualité

- Tiana RASOLONAVALONA. INSCAE, Management et Leadership, 18 au 22/07/2016
- Eddie RAMANANTSOA, Patrick RAFALIMANANA, Njara RANDRIANARIVONY, Tiana RASOLONAVALONA. Institut Supérieur des Métiers de Madagascar, Excel niveau intermédiaire, 13 au 14 septembre 2016
- Eddie RAMANANTSOA, Patrick RAFALIMANANA, Tiana RASOLONAVALONA. CT2M – Centre des Creusets, Métrologie des équipements et estimation des incertitudes, 6 au 11 octobre 2016 (formation en intra-entreprise)

## Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- Groupe de travail sur l'implémentation de l'initiative GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) de l'OMS à Madagascar. Ce groupe comprend des experts du Ministère (DVSSE), du bureau local de l'OMS et de l'IPM.

### Unité d'Entomologie Médicale

- Fara Nantenaina RAHARIMALALA. Revue Annuelle du Programme Paludisme à Madagascar, 24 au 28 octobre 2016, Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar).
- Fara Nantenaina RAHARIMALALA. Conférence scientifique internationale sur le paludisme à Madagascar, 22 au 25 novembre 2016, Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar).

### Unité d'Epidémiologie

- Laurence RANDRIANASOLO. Mise à jour de la Politique Nationale de la Santé: Groupe Système d'Information Sanitaire (Partenaires Techniques et Financier). Lieu : Antananarivo Du 17 février 2016
- Laurence RANDRIANASOLO. Revue Annuelle du Programme paludisme (Groupe: Suivi Evaluation et Surveillance Epidémiologique) Lieu : Antananarivo - De 24 octobre 2016 au 28 octobre 2016
- Laurence RANDRIANASOLO. Evaluation de la surveillance intégrée électronique des maladies (Groupe: Surveillance électronique) Lieu : Antananarivo - De 21 novembre 2016 au 22 novembre 2016
- Rindra V RANDREMANANA. membre de la plate-forme Scaling-Up Nutrition Chercheur, Madagascar
- Rindra V RANDREMANANA, membre de l'Akademia Malagasy, Section Sciences Appliquées
- Hélène GUI, Plateforme d'épidémiologie surveillance, Groupe Fièvre catarrhale ovine, Ministère de l'Agriculture, France.
- Hélène GUI, Plateforme d'épidémiologie surveillance, Groupe Fièvre West Nile, Ministère de l'Agriculture, France.

### Unité Helminthiases

- Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA. Coalition des Partenaires des Maladies Tropicales Négligées, quatre réunions par an (tous les 3 mois) ;
- Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA. Réseau International Schistosomiasis Environnement Aménagement et Lutte, quatre réunions par an (tous les 3 mois) ;
- Pascaline RAVONIRIMBININA. Réseau International Schistosomiasis Environnement Aménagement et Lutte, quatre réunions par an (tous les 3 mois).

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Inès VIGAN-WOMAS et Anjanirina RAHANTAMALALA. Groupe de travail et d'experts nationaux "Cysticercose Madagascar" : Organisation Mondiale de la santé (OMS) Madagascar, OMS Genève, Ministère de la santé Publique de Madagascar, Ministère auprès de la présidence en charge de l'Agriculture et de l'Elevage de Madagascar, Institut Pasteur de Madagascar.

### Unité des Mycobactéries

- Groupe technique de coordination du programme TB-MR de Madagascar (PNLT, Ministère de la Santé Publique de Madagascar).
- Groupe Technique National de lutte contre la Tuberculose de Madagascar

### Unité Peste

- Groupe Intersectoriel d'Appui à la Lutte contre la Peste (GIALP)
- Enseignant vacataire à l'Université d'Antananarivo

### Unité de Réalisation d'Etudes Cliniques

- Initiation aux Bonnes pratiques cliniques

### Unité de Virologie

- Group 'Task force Zika' IPM - DVSSE (Ministère de la Santé malagasy)
- Comité de pilotage du programme élargi de vaccination
- Comité de lutte contre les pandémies
- Task Force Ebola (équipe de riposte rapide pour le prélèvement)

### Centre de Biologie Clinique

- Comités nationaux de la lutte contre la résistance aux antibiotiques
- Comités nationaux de la validation des algorithmes pour le sérodépistage des HIV.
- Comités nationaux de Biologie contre les IST

### Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Membre du *Codex alimentarius* de Madagascar en charge de l'élaboration des projets de textes réglementaires régissant les produits alimentaires malagasy
- Membre du global foodborne infections network de l'OMS (GFN), impliqué dans la surveillance mondiale des infections d'origine alimentaire.
- Membre du Comité National des mesures Sanitaires et PhytoSanitaires (CNSPS)
- Membre du réseau Ran'Eau fédérant l'ensemble des acteurs du secteur eau et assainissement de Madagascar
- Membre du Comité National Technique du projet Africa Solidarity trust Fund et Food and Agriculture Organization (ASTF/FAO)

### Service Qualité

- Tiana RASOLONAVALONA, Conseil National de Normalisation

## Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- Collard JM. Participation à la réunion du programme PIBnet dans le Réseau International des Instituts Pasteur, 18 et 19 Janvier 2016.
- Collard JM. Participation en tant que rapporteur externe au COMESP (Système d'évaluation des cadres de recherche et d'évolution de leur rémunération), session du 24-26 mai 2016, Institut Pasteur, Paris, France.
- Collard JM. Participation to the EDCTPs Stakeholder meeting on Diarrhoeal Diseases on 5 July 2016, The Hague, The Netherlands
- Collard JM. Participation to the WHO GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) IT platform, 29-30 August 2016, National Institute for Communicable Diseases (NICD), Johannesburg, South Africa.

### Unité d'Entomologie Médicale

- Fara Nantenaina RAHARIMALALA. 7ème Comité Technique Régional SEGA sur la surveillance de la résistance aux insecticides des vecteurs d'arbovirus, 11 au 19 Octobre 2016, Saint-Denis de La Réunion (France).

### Unité d'Epidémiologie

- Rindra V RANDREMANANA, membre associé de la Commission d'Experts du Bureau de l'Océan Indien de l'AUF (juin 2015 jusqu'à ce jour).
- Laurence RANDRIANASOLO, Membre du Comité technique régional Surveillance Epidémiologique et Gestion des Alertes (SEGA)
- Charles RAMAROKOTO – membre de WHO expert group on Ultrasound in Schistosomiasis, Niamey, Niger De 22-26 Octobre 1996 à ce jour.



- Charles RAMAROKOTO – membre de Research Network for Schistosomiasis in Africa (RNSA) Lusaka (Zambia); De Février 2008 à ce jour.
- Charles RAMAROKOTO – membre de WHO (Department of Control of Neglected Tropical Diseases) Informal working group on urogenital schistosomiasis and HIV transmission, Copenhagen (Denmark); De 1–2 Octobre 2009 à ce jour.
- Charles RAMAROKOTO – membre de Tungiasis Expert meeting Berlin, (Germany); De 1-3 Novembre 2012 à ce jour.
- Fanjasoa RAKOTOMANANA, membre du réseau « African Leptospirosis Network » (ALN), depuis 2016

### Unité Helminthiases

- Pascaline RAVONIRIMBININA, Experte de l'OMS en bilharziose et helminthiases transmises par le sol

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Inès VIGAN-WOMAS. "Institut Pasteur International Network Strategic Malaria Initiative".
- Inès VIGAN-WOMAS. Scientific Advisory Board of AFRIBIOTA Project: "Prevalence and pathophysiology of pediatric environmental enteropathy in Sub-Saharan Africa and Madagascar".
- Inès VIGAN-WOMAS, Anjanirina RAHANTAMALALA. "Madagascar One Health Cysticercosis Group", Réseau QualiREG, Océan Indien.
- Inès VIGAN-WOMAS. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network: From basic science to biomarkers & tools in global health, 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris.

### Unité des Mycobactéries

- Voahangy Rasolofo, Niaina Rakotosamimanana, Host-directed therapy network (HDT-NET) consortium

### Unité Peste

- Equipe de Réponse Rapide-OMS Région Afrique
- Membre de l'African Leptospirosis Network

### Unité de Virologie

- Comité technique régional SEGA One Health (Surveillance Epidémiologique et Gestion des Alertes dans la région Océan Indien) COI. Membre
- International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV), Bureau Exécutif.
- African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE), Bureau Exécutif.
- WHO Technical Working Group on Influenza Severity Assessment, Expert Technique.
- International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC), Représentant IPM.

### G4 Malaria Group

- Ousmane NDIATH. Membre du comité des experts Vector Control Working Group/Roll Back Malaria, réunion 2 fois/an
- Ousmane NDIATH. Point focal en Afrique de l'Ouest de la Residual Malaria transmission/Roll Back Malaria, réunion 2 fois/an
- Ousmane NDIATH. Participation à l'élaboration du plan décennal de la lutte antivectorielle 2017-2027 et évaluation de la Residual Malaria Transmission Genève: "Annual general meeting of the Vector Control Working Group (February 3-5th, 2016). <http://www.rollbackmalaria.org/architecture/working-groups/vcwg>."

### Centre de Biologie Clinique

- Membre de la Société Française de Microbiologie (SFM)

## Cours international

Cours de bactériologie médicale	Approches moléculaires pour la bactériologie médicale en Afrique	
Correspondants : - <b>Jean Marc COLLARD</b>	Email : <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	<b>Date de rédaction :</b> 01.03.2017
Responsable(s) de l'activité : - <b>Jean Marc COLLARD</b> , Unité de Bactériologie expérimentale, <a href="mailto:jmcollard@pasteur.mg">jmcollard@pasteur.mg</a>	<b>Lieux des travaux :</b> Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Enseignement, bactériologie médicale, pathogène, antibiotiques, biologie moléculaire, bioinformatique, spectrométrie de masse.</b>		

### Contexte et justification

Les infections bactériennes représentent un problème majeur de santé publique au niveau mondial et en particulier en Afrique. La sensibilisation de la population à ce problème par l'intermédiaire d'un personnel de santé qualifié aide à la mise en place d'une antibiothérapie adaptée, d'une couverture vaccinale élevée (lorsqu'un vaccin existe) et à la prévention via des méthodes d'asepsie adaptées. Le diagnostic et la prise en charge des patients avec un traitement adéquat restent quant à eux un enjeu de société, notamment dans les régions où les ressources sont limitées. De surcroît, certaines bactéries présentent un potentiel épidémique et peuvent dès lors menacer, non plus l'individu, mais des populations entières eu égard les conditions d'hygiène et la surpopulation dans certaines villes du continent africain. Un diagnostic précoce est alors nécessaire pour alerter les autorités de santé publique afin que des mesures soient prises en vue d'endiguer l'étendue de l'épidémie.

### Objectifs

Ce cours théorique et pratique visait à étudier les principales infections bactériennes contagieuses par pathologie d'organes (infections intestinales, respiratoires et méningées) et expérimenter le diagnostic et le typage de bactéries pathogènes prévalentes sur le continent africain et dans l'Océan Indien. Il visait aussi à étudier la résistance bactérienne avec pour objectif de confronter les attitudes thérapeutiques probabilistes et les données de la littérature et de voir ce qu'un diagnostic rapide peut apporter aux cliniciens.

Cette deuxième édition du cours était axée sur le diagnostic moléculaire qui est en plein essor, car souvent plus rapide et plus sensible que les méthodes de diagnostic traditionnel. Outre l'enseignement dispensé au sein d'une infrastructure d'excellence donnant ainsi des outils adaptés pour le diagnostic et la maîtrise des infections bactériennes, cet atelier voulait également permettre aux apprenants de se rencontrer, de dialoguer sur la mise en place opérationnelle des outils moléculaires de diagnostic au niveau de leur laboratoire, de proposer des solutions aux problématiques communes en concertation avec les organisateurs et enseignants du cours.

### Résultats

Le cours, organisé dans le cadre du XVI<sup>ème</sup> sommet de la Francophonie qui s'est tenu à Antananarivo, a réuni pendant deux semaines à l'IPM 20 participants de sept pays africains et malgaches, ainsi que onze enseignants de renommée internationale.

Les apprenants ont:

- appris à pratiquer et utiliser les outils modernes de diagnostic rapide et de typage;

- compris et utilisé les outils de base de la bioinformatique pour conceptualiser des outils de détection de souches pathogènes;
- reçu une connaissance théorique de l'épidémiologie de ces bactéries et des techniques de biologie moléculaire.

### Financements

Ce cours international a pu avoir lieu notamment grâce à l'appui financier de partenaires tels que : « *Association Pasteur International Network* » et le Réseau de veille sanitaire de l'Océan Indien. Il était aussi financièrement appuyé par le Service de Coopération et d'Action Culturel (SCAC) de l'Ambassade de France à Madagascar, la Société Française de Microbiologie et la Société Bruker.

Budget total : 21.929 euros + 4 billets d'avion A/R (France – Madagascar) couverts par le réseau de veille sanitaire de l'Océan Indien.

### Impact

Ce cours a notamment permis de mettre en exergue la nécessité d'implémenter un diagnostic moléculaire dans les institutions n'en disposant pas, et notamment dans le cadre de la surveillance active des maladies à potentiel épidémique. Les expériences théoriques et pratiques de diagnostic de laboratoire au niveau du cours avaient en effet pour objet d'être ensuite transférées et implémentées en fonction de des besoins dans les institutions/pays participants.

### Communication

#### Site web

- <http://www.pasteur.mg/formation/cours-international-de-bacteriologie-medicale/>

#### Couverture médiatique

- 46 journalistes locaux ont couvert l'ouverture officielle du cours. Un dossier de presse contenant un communiqué de presse sur le cours, un fact-sheet IPM et un fact-sheet de l'unité de Bactériologie Expérimentale a été remis aux journalistes présents à l'ouverture officielle.

#### Medias utilisés

- Site web, LinkedIn, Twitter, presse écrite, télévisée et radiophonique.

# Productions scientifiques

## Publications

- 1. A Worldwide Map of *Plasmodium falciparum* K13-Propeller Polymorphisms**  
Menard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, Rahim-Awab G, Barnadas C, Berry A, Boum Y, Bustos MD, Cao J, Chen JH, Collet L, Cui L, Thakur GD, Dieye A, Djalle D, Dorkenoo MA, Eboumbou-Moukoko CE, Espino FE, Fandeur T, Ferreira-da-Cruz MF, Fola AA, Fuehrer HP, Hassan AM, Herrera S, Hongvanthong B, Houze S, Ibrahim ML, Jahirul-Karim, L. Jiang M, Kano S, Ali-Khan W, Khanthavong M, Kreamsner PG, Lacerda M, Leang R, Leelawong M, Li M, Lin K, Mazarati JB, Menard S, Morlais I, Muhindo-Mavoko H, Musset L, Na-Bangchang K, Nambozi M, Niare K, Noedl H, Ouedraogo JB, Pillai DR, Pradines B, Quang-Phuc B, Ramharter M, Randrianariveლოსია M, Sattabongkot J, Sheikh-Omar A, Silue KD, Sirima SBS, C. , Syafruddin D, Tahar R, Tang LH, Toure OA, Tshibangu-wa-Tshibangu P, Vigan-Womas I, Warsame M, Wini L, Zakeri S, Kim S, Eam R, Berne L, Khean C, Chy S, Ken M, Loch K, Canier L, Duru V, Legrand E, Barale JC, Stokes B, Straimer J, Witkowski B, Fidock DA, Rogier C, Ringwald P, Ariey F, Mercereau-Puijalon O.  
*N Engl J Med* 2016; 374(25):2453-64  
IF : 59.55
- 2. An Eco-epidemiological study of Morbilli-related *paramyxovirus* infection in Madagascar bats reveals host-switching as the dominant macro-evolutionary mechanism**  
Melade J, Wieseke N, Ramasindrazana B, Flores O, Lagadec E, Gomard Y, Goodman SM, Dellagi K, Pascalis H.  
*Sci Rep* 2016; 6:23752  
IF : 5.22
- 3. An updated checklist of mosquito species (*Diptera: Culicidae*) from Madagascar**  
Tantely ML, Le Goff G, Boyer S, Fontenille D  
*Parasite* 2016; 23: 20  
IF : 1.78
- 4. Bacterial neonatal sepsis and antibiotic resistance in low-income countries**  
Huynh BT, Padget M, Garin B, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, on behalf of the BIRDY study group.  
*Lancet* 2016; 387(10018):533-4  
IF :44.00
- 5. Bio-guided identification of proteins for the diagnosis of cysticercosis in swine**  
Native P, Rahantamalala A, Ramiandrisoa S, Rasoamampianina V, Duchateau M, Chamot-Rooke J, Guebey R, Rasamoelina-Andriamanivo H, Jambou R.  
*Veterinary Parasitology* 2016; 220:23–7  
IF : 2.24
- 6. Composition and genetics of malaria vector populations in the Central African Republic**  
Ndiath MO, Eiglmeier K, Olé Sangba ML, Holm I, Kazanji M, Vernick KD.  
*Malar J* 2016; 15(1):387  
IF : 3.07
- 7. Current Perspectives on Plague Vector Control in Madagascar: Susceptibility Status of *Xenopsylla cheopis* to 12 Insecticides**  
Miarinjara A, Boyer S.  
*PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(2):e0004414  
IF : 3.94

- 8. Diversity and ecology survey of mosquitoes potential vectors in Belgian equestrian farms: A threat prevention of mosquito-borne equine arboviruses**  
Boukraa S, de La Grandiere MA, Bawin T, Raharimalala FN, Zimmer JY, Haubruge E, Thiry E, Francis F.  
*Prev Vet Med* 2016; 124: 58-68  
IF : 2.18
- 9. Diversity, Host Specialization, and Geographic Structure of Filarial Nematodes Infecting Malagasy Bats**  
Ramasindrazana B, Dellagi K, Lagadec E, Randrianariveლოსია M, Goodman S, Tortosa P.  
*PLoS One* 2016; 11(1):e0145709  
IF : 3.05
- 10. Does habitat disturbance affect stress, body condition and parasitism in two sympatric lemurs?**  
Rakotoniaina JH, Kappeler PM, Ravoniarimbina P, Pechouskova E, Hämäläinen AM, Grass J, Kirschbaum C, Kraus C.  
*Conserv Physiol* 2016:10.1093/conphys/cow034  
IF :
- 11. Effect of temperature and relative humidity on the development times and survival of *Synopsyllus fonquerniei* and *Xenopsylla cheopis*, the flea vectors of plague in Madagascar**  
Kreppel KS, Telfer S, Rajerison M, Morse A, Baylis M.  
*Parasit Vectors* 2016; 9:82  
IF : 3.23
- 12. Effectiveness of insecticidal nets on uncomplicated clinical malaria: a case-control study for operational evaluation.**  
Damien GB, Djènonntin A, Chaffa E, Yamadjako S, Drame PM, Ndille EE, Henry MC, Corbel V, Remoué F, Rogier C.  
*Malar J*. 2016 Feb 19;15:102. doi: 10.1186/s12936-016-1156-2.  
IF : 3.07
- 13. Effectiveness of malaria control interventions in Madagascar: a nationwide case-control survey**  
Kesteman T, Randrianariveლოსია M, Raharimanga V, Randrianasolo L, Piola P, Rogier C.  
*Malar J* 2016; 15:83  
IF : 3.07
- 14. Etiologies, Risk Factors and Impact of Severe Diarrhea in the Under-Fives in Moramanga and Antananarivo, Madagascar**  
Randremanana RV, Razafindratsimandresy R, Andriatahina T, Randriamanantena A, Ravelomanana L, Randrianirina E, Richard V  
*PLoS One* 2016; 11(7):e0158862  
IF : 3.05
- 15. First evaluation of bendiocarb in experimental huts using different substrates in Madagascar**  
Randriamaherijaona S, Nepomichene T, Assoukpa J, Madec Y, Boyer S.  
*Malar J* 2016; 15(1):293  
IF : 3.07
- 16. Functional analysis of monoclonal antibodies against the *Plasmodium falciparum* PfEMP1-VarO adhesin**  
Guillotte M, Nato F, Juillerat A, Hessel A, Marchand F, Lewit-Bentley A, Bentley GA, Vigan-Womas I, Mercereau-Puijalon O.  
*Malar J* 2016; 15:28  
IF : 3.07

**17. Genetic diversity of hepatitis B virus (HBV) in Madagascar**

Andriamandimby SF, Presti AL, Lai A, Olive MM, Angeletti S, De Florio L, Cella E, Razafindramparany M, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Gioffre S, Zehender G, Mottini G, Ciccozzi M, Heraud JM.  
*J Med Virol* 2016; 88(12):2138-44

IF : 1.99

**18. Genomic analysis of local variation and recent evolution in *Plasmodium vivax***

Pearson RD, Amato R, Auburn S, Miotto O, Almagro-Garcia J, Amaratunga C, Suon S, Mao S, Noviyanti R, Trimarsanto H, Marfurt J, Anstey NM, William T, Boni MF, Dolecek C, Tran HT, White NJ, Michon P, Siba P, Tavul L, Harrison G, Barry A, I Mueller, MU Ferreira, N Karunaweera, Randrianarivehojosia M, Gao Q, Hubbart C, Hart L, Jeffery B, Drury E, Mead D, Kekre M, Campino S, Manske M, Cornelius VJ, Mac Innis B, Rockett KA, Miles A, Rayner JC, Fairhurst RM, Nosten F, Price RN, Kwiatkowski DP  
*Nat Genet* 2016; 48(8):959-64

IF : 31.61

**19. Genomic epidemiology of artemisinin resistant malaria**

MalariaGEN Plasmodium falciparum Community Project : Amato R, Miotto O, Woodrow CJ, Almagro-Garcia J, Sinha I, Campino S, Mead D, Drury E, Kekre M, Sanders M, Amambua-Ngwa A, Amaratunga C, Amenga-Etego L, Andrianaranjaka V, Apinjoh T, Ashley E, Auburn S, Awandare GA, Baraka V, Barry A, Boni MF, Borrmann S, Bousema T, Branch O, Bull PC, Chotivanich K, Conway DJ, Craig A, Day NP, Djimdé A, Dolecek C, Dondorp AM, Drakeley C, Duffy P, Echeverry DF, Egwang TG, Fairhurst RM, Faiz MA, Fanello CI, Hien TT, Hodgson A, Imwong M, Ishengoma D, Lim P, Lon C, Marfurt J, Marsh K, Mayxay M, Michon P, Mobegi V, Mokuolu OA, Montgomery J, Mueller I, Kyaw MP, Newton PN, Nosten F, Noviyanti R, Nzila A, Ocholla H, Oduro A, Onyamboko M, Ouedraogo JB, Phyto AP, Plowe C, Price RN, Pukrittayakamee S, Randrianarivehojosia M, Ringwald P, Ruiz L, Saunders D, Shayo A, Siba P, Takala-Harrison S, Thanh TN, Thathy V, Verra F, Wendler J, White NJ, Ye H, Cornelius VJ, Giacomantonio R, Muddyman D, Henrichs C, Malangone C, Jyothi D, Pearson RD, Rayner JC, McVean G, Rockett KA, Miles A, Vauterin P, Jeffery B, Manske M, Stalker J, MacInnis B, Kwiatkowski DP  
*eLife* 2016; 5(pii):e08714.

IF : 8.28

**20. Global Role and Burden of Influenza in Pediatric Respiratory Hospitalizations, 1982-2012: A Systematic Analysis**

Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, Valente F, Booy R, Rahman M, Kitsutani P, Yu H, Guzman G, Coulibaly D, Armero J, Jima D, Howie SR, Ampofo W, Mena R, Chadha M, Sampurno OD, Emukule GO, Nurmatov Z, Corwin A, Heraud JM, Noyola DE, Cojocar R, Nymadawa P, Barakat A, Adedeji A, von Horoch M, Olveda R, Nyatanyi T, Venter M, Mmbaga V, Chittaganpitch M, Nguyen TH, Theo A, Whaley M, Azziz-Baumgartner E, Bresee J, Campbell H, Widdowson MA, Global Respiratory Hospitalizations—Influenza Proportion Positive (GRIPP) Working Group, *Members of the GRIPP Working Group* : Mir Islam Saeed K, Cardoso Y, Khandaker G, Mamun AA, Brooks W, Sturm-Ramirez K, Sar B, Peng Z, Jiang H, Feng L, Adje KH, Nkwembe E, Demissie G, Jasseh M, Tokarz R, Adjabeng M, Broor S, Rai SK, Lal RB, Saha S, Setiawaty V, Berkley JA, Mott J, Njuguna H, Ope M, Kasymbekova K, Phonekeo D, Razanajatovo NH, Aranda-Romo S, Roca A, de Saúde M, Eder V, Burmaa A, Dalhatu I, Cabello MA, Lucero M, Rukelibuga J, Cohen C, Tempia S, Cohen AL, Mwakapeje E, Sriwanthana B, Baggett HC, Olsen SJ, Simoes EA, Kile J, Monze M, Nzussouo NT, Clara AW, Moen A, Gargiullo P, Glew P, Mei S, Suizan Z.

*PLoS Med* 2016; 13(3):e1001977. Correction: *PLoS Med* 2016;13(6):e1002060.

IF : 13.58

- 21. High Prevalence of West Nile Virus in Domestic Birds and Detection in 2 New Mosquito Species in Madagascar**  
Maquart M, Boyer S, Rakotoharinome VM, Ravaomanana J, Tantely ML, Heraud JM, Cardinale E.  
*PLoS One* 2016; 11(1):e0147589  
IF : 3.05
- 22. Histopathological effects of *Aspergillus clavatus* (Ascomycota: Trichocomaceae) on larvae of the southern house mosquito, *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae)**  
Bawin T, Seye F, Boukraa S, Zimmer JY, Raharimalala FN, Ndiaye M, Compere P, Delvigne F, Francis F.  
*Fungal Biol* 2016; 120(4):489-99  
IF : 2.24
- 23. Host-directed therapies for infectious diseases: current status, recent progress, and future prospects**  
Zumla A, Rao M, Wallis R, Kaufmann S, Rustomjee R, Mwaba P, Vilaplana C, Yeboah-Manu D, Chakaya J, Ippolito G, Azhar E, Hoelscher M, Maeurer M, Ntoumi F, Yeboah-Manu D, Rasolofo V, Munderi P, Singh N, Aklillu E, Padayatchi N, Macete E, Kapata N, Mulenga M, Kibiki G, Mfinanga S, Nyirenda T, Maboko L, Garcia-Basteiro A, Rakotosamimanana N, Bates M, Reither K, Gagneux S, Edwards S, Mfinanga E, Abdulla S, Cardona PJ, Russell JB, Gant V, Noursadeghi M, Elkington P, Bonnet M, Menendez C, Dieye, N. T, Diarra B, Maiga A, Aseffa A, Parida S, Wejse C, Petersen E, Kaleebu P, Oliver M, Craig G, Corrah T, Tientcheu L, Antonio M, McHugh TD, Sheikh A, Ramjee G, Churchyard G, Steyn A, Grobusch M, Sanne I, Martinson N, Madansein R, Wilkinson RJ, Mayosi B, Schito M.  
*Lancet Infect Dis* 2016; 16(4):e47-63  
IF : 21.37
- 24. Integrated Analysis of Environment, Cattle and Human Serological Data: Risks and Mechanisms of Transmission of Rift Valley Fever in Madagascar**  
Olive MM, Chevalier V, Grosbois V, Tran A, Andriamandimby SE, Durand B, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Rakotomanana F, Rogier C, Heraud JM.  
*PLoS Negl Trop Dis*, 2016 10(7): p e0004827. Correction: *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(8):e0004976  
IF : 3.94
- 25. Introduction of rubella-containing-vaccine to Madagascar: implications for roll-out and local elimination**  
Wesolowski A, Mensah K, Brook CE, Andrianjafimasy M, Winter A, Buckee CO, Razafindratsimandresy R, Tatem AJ, Heraud JM, Metcalf CJE.  
*J R Soc Interface*, 2016; 13(117):<http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2015.1101>  
IF : 3.81
- 26. Modeling of spatio-temporal variation in plague incidence in Madagascar from 1980 to 2007**  
Giorgi E, Kreppel K, Diggle PJ, Caminade C, Ratsitorahina M, Rajerison M, Baylis M.  
*Spat Spatiotemporal Epidemiol* 2016; 19:125-35
- 27. Molecular detection of six (endo-) symbiotic bacteria in Belgian mosquitoes: first step towards the selection of appropriate paratransgenesis candidates**  
Raharimalala FN, Boukraa S, Bawin T, Boyer S, Francis F.  
*Parasitol Res* 2016; 115(4):1391-9  
IF : 2.02
- 28. Multiple causes of an unexpected malaria outbreak in a high-transmission area in Madagascar**  
Kesteman T, Rafalimanantsoa SA, Razafimandimby H, Rasamimanana HH, Raharimanga V, Ramarosandratana BR, Ratsimbaoa A, Ratovonjato J, Elissa N, Randrianasolo L, Finlay A, Rogier C, Randrianariveლოსია M.  
*Malar J* 2016; 15:57  
IF : 3.07

- 29. *Mycobacterium tuberculosis* exploits the formation of new blood vessels for its dissemination**  
Polena H, Boudou F, Tilleul S, Dubois-Colas N, Lecoïnte C, Rakotosamimanana N, Pelizzola M, Andriamandimby SE, Raharimanga V, Charles P, Herrmann JL, Ricciardi-Castagnoli P, Rasolofo V, Gicquel B, Tailleux L.  
*Sci Rep* 2016; 6.:33162  
IF : 5.22
- 30. Neonatal infections with multidrug-resistant ESBL-producing *E cloacae* and *K pneumoniae* in Neonatal Units of two different Hospitals in Antananarivo, Madagascar**  
Naas T, Cuzon G, Robinson AL, Andrianirina Z, Imbert P, Ratsima E, Ranosiarisoa ZN, Nordmann P, Raymond J.  
*BMC Infect Dis* 2016; 16: 275  
IF : 2.69
- 31. Optimizing of a protein extraction method for *Mycobacterium tuberculosis* proteome analysis using mass spectrometry**  
Rabodoarivelo M, Aerts M, Vandamme P, Palomino J, Rasolofo V, Martin A.  
*J Microbiol Methods* 2016; 131:144–7  
IF : 1.85
- 32. Phylogenomic Analysis Reveals an Asian Origin for African *Burkholderia pseudomallei* and Further Supports Melioidosis Endemicity in Africa.**  
Sarovich DS, Garin B, De Smet B, Kaestli M, Mayo M, Vandamme P, Jacobs J, Lompo P, Tahita MC, Tinto H, Djaomalaza I, Currie BJ, Price EP.  
*mSphere*. 2016 Mar 9;1(2). pii: e00089-15. doi: 10.1128/mSphere.00089-15. eCollection 2016 Mar-Apr.
- 33. Pooled Amplicon Deep Sequencing of Candidate *Plasmodium falciparum* Transmission-Blocking Vaccine Antigens**  
Juliano JJ, Parobek CM, Brazeau NF, Ngasala B, Randrianariveლოსია M, Lon C, Mwandagalirwa K, Tshefu A, Dhar R, Das BK, Hoffman I, Martinson F, Martensson A, Saunders DL, Kumar N, Meshnick SR.  
*Am J Trop Med Hyg* 2016; 94(1):143-6  
IF : 2.45
- 34. Post-deployment effectiveness of malaria control interventions on *Plasmodium* infections in Madagascar: a comprehensive phase IV assessment**  
Kesteman T, Randrianariveლოსია M, Piola P, Rogier C.  
*Malar J* 2016; 15:322  
IF : 3.07
- 35. Production of two entomopathogenic *Aspergillus* species and insecticidal activity against the mosquito *Culex quinquefasciatus* compared to *Metarhizium anisopliae***  
Bawin T, Seye F., Boukraa S., Zimmer JY., Raharimalala FN., Zune Q., Ndiaye M., Delvigne F., Francis F.  
*Biocontrol Scie Technol* 2016; 26(5):617-29  
IF : 0.84
- 36. Review of West Nile virus circulation and outbreak risk in Madagascar: Entomological and ornithological perspectives**  
Tantely ML, Goodman SM, Rakotondranaivo T, Boyer S.  
*Parasite* 2016; 23:49  
IF : 1.78



- 37. Safety of Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) with Sulfadoxine-Pyrimethamine plus Amodiaquine when Delivered to Children under 10 Years of Age by District Health Services in Senegal: Results from a Stepped-Wedge Cluster Randomized Trial.**  
NDiaye JL, Cissé B, Ba EH, Gomis JF, Ndour CT, Molez JF, Fall FB, Sokhna C, Faye B, Kouevijdin E, Niane FK, Cairns M, Trape JF, Rogier C, Gaye O, Greenwood BM, Milligan PJ.  
*PLoS One*. 2016 Oct 20;11(10):e0162563. doi: 10.1371/journal.pone.0162563. eCollection 2016.  
Erratum in: *PLoS One*. 2016 Dec 8;11(12 ):e016842  
IF : 3.05
- 38. Serological Evidence of *Lyssaviruses* among Bats on Southwestern Indian Ocean Islands**  
Melade J, McCulloch S, Ramasindrazana B, Lagadec E, Turpin M, Pascalis H, Goodman SM, Markotter W, Dellagi K.  
*PLoS One* 2016; 11(8):e0160553  
IF : 3.05
- 39. Susceptibility status of *Anopheles arabiensis* (Diptera: Culicidae) commonly used as biological materials for evaluations of malaria vector control tools in Madagascar**  
Randriamaherijaona S, Velonirina HJ, Boyer S.  
*Malar J* 2016; 15:338  
IF : 3.07
- 40. "Tazomoka" is not a problem" Local Perspectives on Malaria, Fever Case Management and Bed Net Use in Madagascar**  
Mattern C, Pourette D, Raboanary E, Kesteman T, Piola P, Randrianariveლოსია M, Rogier C.  
*PLoS One* 2016; 11(3):e0151068  
IF : 3.05
- 41. Temporal Patterns of *Influenza A* and *B* in Tropical and Temperate Countries: What Are the Lessons for *Influenza* Vaccination?**  
Caini S, Andrade W, Badur S, Balmaseda A, Barakat A, Bella A, Bimohuen A, Brammer L, Bresee J, Bruno A, Castillo L, Ciblak MA, Clara AW, Cohen C, Daouda C, de Lozano C, De Mora D, Dorji K, Emukule GO, Fasce RA, Feng L, Ferreira de Almeida WA, Guiomar R, Heraud JM, Holubka O, Huang QS, Kadjo HA, Kiyankbekova L, Kosasih H, Kuszniarz G, Lee V, Lara J, Li M, Lopez L, Mai HP, Pessanha HC, Matute ML, Mironenko A, Moreno B, Mott JA, Njouom R. , Nurhayati, Ospanova A, Owen R, Pebody R, Pennington K, Puzelli S, Quynh Le MT, Razanajatovo NH, Rodrigues A, Rudi JM, Venter M, Vernet MA, Wei AL, Wangchuk S, Yang J, Yu H, Zambon M, Schellevis F, Paget J, *Global influenza B Study* : Gyeltshen S, Euden P, Vernet G, Bustos P, Ellis J, Donatelli I, Rizzo C, Guillebaud J, Randrianasolo L, Nunes B, Pechirra P.  
*PLoS One* 2016; 11(5):e0155089.  
IF : 3.05
- 42. The Bacteriome of Bat Flies (*Nycteribiidae*) from the Malagasy Region: a Community Shaped by Host Ecology, Bacterial Transmission Mode, and Host-Vector Specificity**  
Wilkinson DA, Duron O, Cordonin C, Gomard Y, Ramasindrazana B, Mavingui P, Goodman SM, Tortosa P.  
*Appl Environ Microbiol* 2016; 82(6):1778-88  
IF : 3.82
- 43. Timing of malaria in pregnancy and impact on infant growth and morbidity: a cohort study in Uganda**  
De Beaudrap, E. Turyakira P, Nabasumba C, Tumwebaze B, Piola P, Boum li Y, McGready R.  
*Malar J* 2016; (15):92  
IF : 3.07

**44. Whole Genome Sequencing of Enterovirus species C Isolates by High-Throughput Sequencing:****Development of Generic Primers**

Bessaud M, Sadeuh-Mba SA, Joffret ML, [Razafindratsimandresy R](#), Polston P, Volle R, Rakoto-Andrianarivelo M, Blondel B, Njouom R, Delpeyroux F.

*Front Microbiol* 2016; 7:1294

IF : 4.16

**45. *Xenopsylla brasiliensis* Fleas in Plague Focus Areas, Madagascar**

[Miarinjara A](#), [Rogier C](#), [Harimalala M](#), [Ramihangihajason TR](#), [Boyer S](#).

*Emerg Infect Dis* 2016; 22(12):2207-8

IF : 6.99

**Communications orales**

- **A la marge des offres thérapeutiques officielles, le recours aux soins pour les ménages de la capitale.** [Mattern C](#). 2016. Colloque international « Santé des femmes et des enfants: des soins domestiques aux politiques publiques », Institut Pasteur de Madagascar.
- **A threat of vector control linked to Anopheles adaptation after use of LLINs in Marovoay, Madagascar.** [Rakotondranaivo T](#), [Tanjona M](#), [Tantely L](#) & [Ndiath MO](#). The 3<sup>rd</sup> Institut Pasteur International Network Symposium. November 29<sup>th</sup> to December 2<sup>nd</sup>, 2016. Paris, France.
- **Bacterial meningitis in Niger and sub-Saharan countries.** [Collard JM](#). Journées du Département de Microbiologie. 11-12 April 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Bactéries multi-résistantes : Grande menace de la santé publique à travers les observations du Centre de Biologie Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar (Octobre 2014 - Octobre 2016) : VII Journées de la Société de Pathologie Infectieuse de Madagascar, 15-16 Novembre 2016, Akademia Malagasy Tsimbazaza Antananarivo
- Biologie d'*Anopheles coustani* et implication dans la transmission du Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et du *Plasmodium*. [Nepomichene TNJJ](#). Parlure de l'Institut Pasteur de Madagascar, 3 Novembre 2016. Antananarivo, Madagascar.
- **Business Continuity Planning and Epidemic Intelligence.** [Collard JM](#). Comité technique régional SEGA 2016. 12 au 14 octobre 2016. Tamarun – La Saline les Bains, La Réunion. [Collard JM](#). Initiative of Madagascar to participate to the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. Training for national focal points and data managers. WHO GLASS IT platform. 29-30 August 2016. National Institute for Communicable Diseases (NICD), Johannesburg, South Africa.
- **Characterization of HBV genotypes in Madagascar and main gene fluxes migration throughout the country.** [Andriamandimby SF](#), [Lo Presti A](#), [Lai A](#), [Olive MM](#), [Angeletti S](#), [De Florio L](#), [Cella E](#), [Razafindramparany M](#), [Ravalohery JP](#), [Andriamamonjy S](#), [Gioffrè S](#), [Zehender G](#), [Mottini G](#), [Ciccozzi M](#), [Heraud JM](#). H3Africa. 27-30 October 2016. Maurice.
- **Connaissances actuelles sur les puces vectrices de *Yersinia pestis* à Madagascar.** [Miarinjara A](#). Salon de la recherche au service de l'économie et de l'emploi. 20-21 octobre 2016. Université d'Antananarivo. Antananarivo, Madagascar.
- **Detection and molecular epidemiology of WPVs and VDPVs: VDPV-1 Outbreaks in Madagascar.** [Razafindratsimandresy R](#). Annual Regional Meeting for Polio Laboratory Network. 17-21 October 2016. Douala, Cameroun.
- **Déterminants de la malnutrition chronique à Moramanga, Madagascar.** [Remonja C](#), [Rakotonirainy NH](#), [Mangahasimbola RT](#), [Vigan- Womas I](#), [Piola P](#), [Randremanana RV](#). Congrès Adelf-Epiter Epidémiologie et Santé publique, 7-9 septembre 2016, Rennes, France

- Development and evaluation of Loop mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid detection of four uropathogenic bacteria and CTX-M group 1 resistance gene. Rivoarilala O, Garin B, Collard JM. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. November 29 - December 02, 2016. Paris, France.
- **Dimensions de la vulnérabilité au paludisme dans deux zones de Madagascar. Apports d'une approche mixte.** Andry Andrianasolo. Colloque international « Vulnérabilités et territoires ». 27<sup>ème</sup> journées scientifiques de la Société Écologique Humaine. Université de Bourgogne Franche-Comté.
- **Diversité génétique des populations anophéliennes à Marovoay.** Rakotondranaivo T. Séminaire sur l'état d'avancement des travaux de thèse de L'Ecole Doctorale Génie du Vivant et Modélisation de l'Université de Mahajanga. 19-20 Décembre 2016. Hôtel les Roches rouges, Mahajanga, Madagascar.
- Early biomarkers associated with progression of Latent Tuberculosis Infection to clinically active disease and patients treatment success. Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Doherty MT, Gicquel B, Zumla A, Rasolofo VR. 8<sup>th</sup> EDCTP Forum, 06-09 November 2016, Lusaka Zambia.
- **Echecs dans la lutte contre le paludisme à Madagascar.** Randrianarivehojosia M. Séance plénière. Akademia Malagasy. Mars 2016, Antananarivo, Madagascar.
- **Epidémiologie de l'immunité contre la rougeole à Madagascar entre 2010 et 2014.** Mensah K, Ramamonjiharisoa MB, Razafindratsimandresy R, Metcalf CJ, Heraud JM, Vanhems P. VII<sup>e</sup> Congrès International d'Épidémiologie "Épidémiologie et santé publique". 7-9 Septembre 2016. Rennes, France.
- **Etude de la dynamique de transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) en néonatalogie.** Collard JM, Andrianoelina HV. Mardi de l'HOMI. 17 Mai 2016. Hôpital CENHOSOA, Antananarivo, Madagascar.
- **Evaluate mosquito nets faster and cheaper: Results for Public Health interest.** Randriamaherijaona S, Green M, Beach R, Boyer S. 65th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 13-17 November 2016. Atlanta, USA.
- **Evaluation de l'efficacité des outils de luttés anti-vectorielles à Madagascar.** Randriamaherijaona S. Salon de la Recherche au service de l'Economie et de l'Emploi. 20-21 octobre 2016, Université d'Antananarivo. Antananarivo, Madagascar.
- Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously *Plasmodium* and *Anopheles* biomarkers. Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, Rasoloharimanana T, Rakotomalala E, Raherinjafy R, Randrianasolo L, Domarle O, Perraut R, Mercereau-Puijalon O, Rogier C, Randrianarivehojosia M, Vigan-Womas J. Institut Pasteur International Network Symposium, November 29 - December 2, 2016, Paris, France.<sup>8</sup>
- **Evidence of Multiple Insecticide Resistance Mechanisms in *Anopheles gambiae* Populations in Bangui, Central African Republic.** Olé Sangba ML & Ndiath MO. The 3<sup>rd</sup> Institut Pasteur International Network Symposium. November 29<sup>th</sup> to December 2<sup>nd</sup>, 2016. Paris, France.
- **First serological investigation of hantavirus infection in human population from Madagascar.** Rabemananjara AH, Raharinosy V, Ravalohery JP, Rafisandrantantsoa T, Andriamandimby SF, Rajerison M, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Telfer S, Rogier C, Tordo N, Heraud JM, Filippone C. X<sup>th</sup> International Conference on HFRS, HPS and Hantaviruses. May 31 - June 3, 2016. Colorado State University, Fort Collins, CO, USA.
- **GIS contribution in public health and decision making.** Fanjasoa Rakotomanana. GIS workshop for IPs USAID, June 7th 2016, Antananarivo, Madagascar.

<sup>8</sup> 3 min de présentation orale en séance plénière et un poster. **Prix Robert Deschiens.**  
<https://ipmada.ga/RobDech2016>

- **Interprétation de la Troponine Ultra sensible et la phase pré analytique pour les analyses médicales.** Dr RANDRIANIRINA Frédérique. Mardi de l'HOMI au CENHOSOA en partenariat avec le laboratoire M générique ; Octobre 2016. Rencontre Clinico-biologique en partenariat avec le laboratoire SANOFI ; Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona Décembre 2016.
- **La Rage aujourd'hui.** Journée mondiale contre la Rage. Ravoniaina Ramiandrasoa. 22 octobre 2016, Antananarivo
- **La résistance aux antibiotiques : quels impacts pour notre santé.** Collard JM. Rencontre avec un chercheur. 16 Avril 2016. Institut Français, Antananarivo, Madagascar.
- **Le rôle de la grand-mère dans les soins de la femme enceinte et de l'enfant: un impact sur la croissance de l'enfant ?** Rakotomanana E., 2016. Colloque international « Santé des femmes et des enfants : des soins domestiques aux politiques publiques ». Institut Pasteur de Madagascar.
- **Les Agents communautaires, une figure ambivalente.** Mattern C., Cripps A., 2016. Colloque international « Santé des femmes et des enfants: des soins domestiques aux politiques publiques », Institut Pasteur de Madagascar.
- **Les défis du monde moderne face à la tuberculose.** Rakotosamimanana N. Rencontre avec un chercheur, Institut Français de Madagascar. 10 Sept 2016, Antananarivo, Madagascar.
- **Les enjeux du système de Surveillance sentinelle des fièvres à Madagascar.** Randrianasolo Laurence. Réunion du comité technique du réseau de Surveillance Epidémiologique et Gestion des Alertes – Océan Indien (SEGA-OI). Saint Gilles, La Réunion. Octobre 2016.
- **Limiting the transmission by improving the control of *Xenopsylla cheopis*, the main flea vector of *Yersinia pestis* in Madagascar.** Miarinjara A, Rajohnson MD, Rahelinirina S, Boyer S. 65th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 13-17 November 2016. Atlanta, USA.
- **Macroeconomic analysis of malaria effects in developing countries: the case of Madagascar.** Marilys Victoire Razakamanana. Third European Health Economics Association (EuHEA) PhD student-supervisor and early career researcher Conference, Barcelone, Espagne, 07-09 septembre 2016.
- **Macroeconomic analysis of malaria effects in Madagascar.** Marilys Victoire Razakamanana. Séminaire à l'Université d'Auvergne/CERDI, Clermont-Ferrand 1, France, 02 juin 2016.
- **Mais que pensez-vous que je puisse faire ?!** Andry Andrianasolo. Colloque international « Santé des femmes et des enfants : des soins domestiques aux politiques publiques ». Institut Pasteur de Madagascar, mars 2016
- Médecines « traditionnelle » et « moderne » confrontées à la lutte contre le paludisme, la tuberculose et les infections respiratoires aiguës à Madagascar, une question de points et d'angles de vue. Andry Andrianasolo. Colloque des Doctorants de la Fédération Sciences Sociales Suds, CODOFE 2016, nov 2016
- **Modélisation des zones vulnérables à la propagation du paludisme en rapport avec la mobilité de la population.** Felana Angella Ihantamalala, Gwenaëlle Pennober, C.J.E. Metcalf, Amy Wesolowski, Vincent Herbreteau. Semaine de la télédétection (regroupement RAMI), Ankatso, Antananarivo, 18 - 22 octobre 2016.
- **Operating BSL-3 facilities in low income countries: The experience of Madagascar.** Heraud JM. Expert consultation meeting on the status of Laboratory capacity (BSL-3) in the WHO African Region. 21-24 November 2016. Brazzaville, Congo.
- **Participation à l'initiative au programme GLASS de l'OMS et la surveillance de la résistance aux antibiotiques.** Collard JM. Les troisièmes journées du dispositif en partenariat « One Health – Océan Indien ». 17 et 18 octobre 2016. Tamarun – La Saline les Bains, La Réunion.
- **Plague infection in endemic small mammals in Madagascar.** Soanandrasana Rahelinirina, Sandra Telfer, Voahangy Andrianaivoarimanana, Voahangy Soarimalala, Steven Goodman,

- Minoarisoa Rajerison. 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, October 25 –28, Tbilisi, Georgia.
- **Pneumonic plague outbreak of Mandritsara: the involvement of traditional healers.** Voahangy Andrianaivoarimanana, Rabeviloma, Noro Andriananja, Mamy O. Raveloson, Minoarisoa Rajerison. 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, October 25 –28, Tbilisi, Georgia.
- **Pneumonic plague outbreak of Mandritsara: the involvement of traditional healers.** Voahangy Andrianaivoarimanana, Rabeviloma, Noro Andriananja, Mamy O. Raveloson, Minoarisoa Rajerison. 15<sup>th</sup> Medical Biodefense Conference, April 28, Munich, Germany.
- **Pneumonic plague transmission, Moramanga Madagascar, 2015.** Minoarisoa Rajerison. 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, October 25 –28, Tbilisi, Georgia.
- **Pourquoi le choix de l'automédication, à Madagascar ? Cas de Brickaville et d'Ankazobe.** Andry Andrianasolo. Colloque international « L'automédication en question : Un bricolage socialement et territorialement situé ». Université de Nantes, mai 2016
- Quels sont les principaux déterminants des recours aux soins en cas de fièvre et de toux à Madagascar ? Andry Andrianasolo. Journées Doctorales des Suds. CEPED- Université Paris Descartes, oct 2016
- **Surveillance de la fièvre West Nile chez les chevaux aux alentours d'Antananarivo.** Rakotoharinome V. M., Raveloarjaona B. N., Rasamoelina V. M., Rabarisoa R., Raveloson B., Razafindralambo J. R., Ravaomanana J., Kantorovitch V., Guis H., Lancelot R., Tantely L., Cêtre-Sossah C., Cardinale E., 2016. Journées du DP One Health Océan Indien, La Saline les Bains, La Réunion, octobre 2016.
- **Sympatric *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* in Madagascar prior to ACT and LLIN use.** Andrianaranjaka V, Randriamiarinjatovo D, Casey M, Rabearivony A, Raherinjafy R, Jahevitra M, Ravaoarisoa E, Randrianarivelojosia M. Genomic Epidemiology of Malaria (GEM) conference, June 2016, Cambridge, Hinxton.<sup>9</sup>
- **Virological monitoring of OPV2 withdrawal using Environmental Surveillance: Madagascar experience.** Razafindratsimandresy R. Annual Regional Meeting for Polio Laboratory Network. 17-21 October 2016. Douala, Cameroun.
- **Women's journeys and abortion complications in Madagascar.** Ratovoson R, Pourette D, Mattern C. The African Regional Conference on Abortion: From Research to Policy. 29<sup>th</sup> November – 02<sup>nd</sup> December 2016. Addis-Abeba, Ethiopie.

## Communications affichées

- **A threat of vector control linked to Anopheles adaptation after use of LLINs in Marovoay, Madagascar.** Rakotondranaivo T, Tantely ML, Rakotoniaina M, Ndiath O. Institut Pasteur International Network Symposium. 29 November - 2 December 2016. Paris, France.
- **Activité de l'extrait aqueux de *Gonioma malagasy* (Apocynaceae) contre *Plasmodium falciparum*.** Indriambelo A, Raholimalala EN, René de Roland L, Fatiany R, Rasoavololonjanahary M, Ravaoarisoa E, Randrianarivelojosia M. Symposium International de Chimie Verte, 10-11 Novembre 2016, Antananarivo, Madagascar.
- **Amplification of *Plasmodium vivax* Duffy Binding Protein gene is commonly observed in Cambodia and Madagascar.** Popovici J, Roesch C, Chitnis C, Vigan-Womas I, Menard D. J Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network, 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris.
- ***Anopheles coustani*, an ignored super vector of arbovirus and *Plasmodium*.** Nepomichene TNJJ, Raharimalala FN, Boyer S. 65th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 13-17 November 2016. Atlanta, USA.

<sup>9</sup> 3 min de présentation orale en séance plénière et un poster

- **Building an African Leptospirosis Network.** Jackie Benschop, Kathryn Allan, Ahmed Fayaz, Armanda Bastos, Julie Collins-Emerson, John A. Crump, Gauthier Dobigny, Mohamed El Azhari, Wael F. El-Tras, Jo Halliday, Stephane Kouadio Kof, Johanna Lindahl, Georgies Mgode, Mark Moseley, Benjamin Mubemba, Preneshni Naicker, Soanandrasana Rahelinirina, Fanjasoa Rakotomanana, Pierre-Alain Rubbo, and other members of the African Leptospirosis Network. One Health Eco Health, 4<sup>th</sup> international One Health Congress & 6<sup>th</sup> Biennial Congress of the International Association for ecology and health, 3-7 décembre 2016, Melbourne, Australia.
- Comparison of the TB-LAMP technology with smear microscopy and GeneXpert MTB/RIF for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Madagascar. Rakotosamimanana N, Raharimanga V, Rasolofo VR. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29 Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France
- **Cytokine bio-signatures associated with extra-pulmonary tuberculosis clinical strains.** Ranaivomanana P, Tailleux L, Rasolofo V, Rakotosamimanana N. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29 Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France
- Défiance et défaillance, des stratégies en marge de l'offre de soins publics à Madagascar: recours aux matrones et au marché informel du médicament. Mattern C., Pourette D., 2016. Colloque international « Vulnérabilités et territoires ». 27<sup>ème</sup> journées scientifiques de la Société Écologique Humaine. Université de Bourgogne Franche-Comté.
- **Démographie, mortalité et cause de décès dans l'observatoire de population de Moramanga, Madagascar.** Ratovoson R, Masquelier B, Pison G. Séminaire de l'Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique. 24 au 26 octobre 2016. St Malo. France.
- **Déterminants de la malnutrition chronique à Moramanga, Madagascar.** Remonja C, Rakotonirainy N, Mangahasimbola R, Vigan-Womas I, Piola P, Randremanana R. VII<sup>e</sup> Congrès international d'épidémiologie "Épidémiologie et santé publique". 7-9 septembre 2016. Rennes, France. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 64S (2016) S173–S213 S209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2016.06.105>.
- Development and validation of a Loop-Mediated Isothermal AMPlification (LAMP) assay targeted *T. solium Cox-1* gene to improve the diagnostic of neurocysticercosis using cerebrospinal fluid. Rahantamalala A, Davidson O, Julien Razafimahefa J, Ramandanirainy P, Mahanty S, Rakotondrazaka M, Randrianasolo N, Bisio F, Randrianirina F, Djacoba Tehindrazanarivelo A, Jambou R, Vigan-Womas I. Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre-2 Décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- Diagnostic potential of HBHA-induced IFN- $\gamma$  release assay for detection of latent tuberculosis in African populations with different levels of exposure. Rasolofo V\*, Benabdessalem C\*, Diop D\*, Lecher S, Ouni R, Barbouche MR, Mascart F, Loch C, Riveau G, Gaayeb L, Dirix V, Schacht AM, Mielcarek N and the TB-LaTAS consortium. Scientific Symposium of the Institut Pasteur International Network. 29 Nov-02 Dec 2016, Institut Pasteur, Paris, France.
- Early biomarkers associated with both tuberculosis treatment outcome and progression of a Latent Infection to clinically active disease. Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Doherty MT, Gicquel B, Zumla A, Rasolofo VR. Tuberculosis 2016. 06-09-Sept 2016, Institut Pasteur, Paris, France.
- Epidémiologie moléculaire et caractérisation des souches circulantes de White Spot Syndrome Virus, isolées chez les crevettes et les crabes de Madagascar. Alain Moïse Onihary, Iony Manitra Razanajatovo, Alexandra Bastaraud, Lydia Rabetafika, Voahangy Rasolofo. Salon de la recherche 3ème édition. Université d'Antananarivo, 21-22 octobre 2016
- **Epidemiology of malaria in Madagascar: spatiotemporal distribution of complicated and uncomplicated malaria.** Felana Angella Ihantamalala, C.J.E. Metcalf, Vincent Herbreteau, Jean Marius Rakotondramanga, F.M.J Rakotoarimanana, Gwenaëlle Pennober, Caroline O.

- Buckee, Amy Wesolowski. 2<sup>nd</sup> malaria research conference, Pretoria, Afrique du Sud, 31 juillet au 2 août 2016.
- **Epidemiology of soil-transmitted helminthiasis and taeniasis in rural communities near Ranomafana National Park, Madagascar.** Hakami L, Castle P, Kiernan J, Choi K, [Rahantamalala A](#), [Rakotomalala E](#), [Rakotoarison RL](#), Wright P, [Vigan-Womas I](#), Small PM, Marcos LA. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) Annual meeting, 13-17 November 2016. Atlanta, GA.
  - **Estimating the burden of influenza-like illness in the Malagasy population.** [Razanajatovo NH](#), Guillebaud J, Northover M, Ratsitorahina M, Richard V, Rogier C, Piola P, Heraud JM. Incidence, Severity, and Impact of Infuenza Conference 2016. 21-22 January 2016. Paris, France.
  - **Evaluating long-lasting insecticidal net effectiveness over time using sentinel surveillance network: evidence from Madagascar.** Girond F, Madec Y, [Kesteman T](#), [Randrianariveლოსია M](#), [Randremanana R](#), [Randriamampionona L](#), [Randrianasolo L](#), Hedje J, Cotte A, Rogier C, [Piola P](#). *The American Society of Tropical Medicine & Hygiene* (ASTMH), 65<sup>ème</sup> réunion annuelle, 13-17 Novembre 2016, Atlanta –Etats Unis d'Amérique.
  - Evaluation of the impact of malaria control strategies implemented during 10y in Saharevo, Madagascar: use of a multiplex bead-based serological assay to target simultaneously *Plasmodium* and *Anopheles* biomarkers. Ravaoarisoa E, Rakotondramanga JM, Kesteman T, [Rasoloharimanana T](#), [Rakotomalala E](#), [Raherinjafy R](#), [Randrianasolo L](#), [Domarle O](#), Perraut R, Mercereau-Puijalon O, Rogier R, Randrianariveლოსია M, [Vigan-Womas I](#). Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
  - **Fantaro ny Haromotana.** [Ravoniaina Ramiandrasoa](#). Journée mondiale contre la Rage, 28 Septembre 2016, Antananarivo
  - **First serological investigation of hantavirus infection in human population from Madagascar.** Rabemananjara AH, Raharinosy V, Razafimahefa R, Ravalohery JP, Rafisandrantantsoa JT, Andriamandimby SF, Rajerison M, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Telfer S, Rogier C, Tordo N, Heraud JM, [Filippone C](#). *Institut Pasteur International Network Scientific Symposium*, Institut Pasteur. November 29<sup>th</sup> - December 2<sup>nd</sup>, 2016. Paris, France.
  - **Influenza Vaccination: Are we always fighting (and losing) the last battle?** Guillebaud J, [Heraud JM](#), Razanajatovo NH, Alonso WJ. Options for the Control of Influenza IX. 24-28 August 2016. Chicago, US.
  - Leptospirosis burden in Madagascar: use of *Leptospira fainei* Hurstbridge bacteria as biomarker to analyse by ELISA and lateral flow RDT diagnostic assays the seroprevalence of anti-*Leptospira* antibodies (IgG and IgM). [Rabenindrina NR](#), [Rasoloharimanana TL](#), [Jambou R](#), Garin B, Randremanana R, Rogier C, Bourhy P, [Vigan-Womas I](#). Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre - 02 décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
  - **Mapping areas contaminated by *Taenia solium* eggs: a spatial multi-criteria evaluation approach in Madagascar.** Binti Issa Miradji R., Porphyre V., Andria-Mananjara D. E., [Rakotomanana F.](#), Razakamanarivo R. H., Trap J., [Molia S.](#), Guis H., Tran A. (2016) European Network on Taeniasis/Cysticercosis Cystinet, Paris, France, juin 2016.
  - **Monitoring of *Xenopsylla cheopis* susceptibility to insecticide in Madagascar.** [Miarinjara A](#), [Rajerison M](#), [Boyer S](#). 12th International Yersinia Symposium. 25-28 October 2016. Tiblisi, USA.
  - *Mycobacterium tuberculosis* East African Indian (EAI)- SNP diversity suggests common ancestry for Brazil-Pará and Malawi isolates potentially linked to slave trade. Conceição EC, Olessa-Daragon X, Magdinier Gomes H, Refregier G, Coll F, [Ratovonirina N](#), [Rasolofo-Razanamparany V](#), Lopes NL, Batista Lima KV, Duarte RS, Suffys P, van Soolingen D, Gagneux S, Sola C. 13<sup>th</sup> International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases. Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, 10-13 May 2016.

- **Pediatric Environmental Enteropathy: assessment of candidate biomarkers.** [Etienne A](#), [Vonaesch P](#), [Randremanana R](#) for the [Afribiota investigators](#). Symposium RIIP Biomarkers, Paris, 29 novembre au 02 décembre 2016
- **Potential biomarkers discovery in mosquito vectors with MALDI-TOF MS to enhance the fight against arthropod vectors.** [Raharimalala FN](#), [Andrianinarivomanana TM](#), [Collard J-M](#), [Boyer S](#). Institut Pasteur International Network Symposium. 29 November – 2 December 2016. Paris, France.
- Production and validation of *T. solium* soluble recombinant proteins as biomarkers to improve the serological diagnostic of cysticercosis in Human and swine. [Ramandanirainy P](#), [Rahantamalala A](#), [Nativev P](#), [Randriantsoa DM](#), [Rakotondrazaka M](#), [Randrianasolo N](#), [Ramiandrisoa S](#), [Rabeniary A](#), [Rasamoelina H](#), [Porphyre V](#), [Jambou R](#), [Vigan-Womas I](#). Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 Novembre-2 Décembre 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- **Proteomic analysis of isoniazid resistant and susceptible clinical isolates of *M. tuberculosis*.** [Rabodoarivelo MS](#), [Aerts M](#), [Vandamme P](#), [Devreese B](#), [Palomino JC](#), [Rasolofo V](#), [Martin A](#). 37<sup>ème</sup> Congrès de l' "European Society of Mycobacteriology" (ESM), Catane, Italie, 03 -06 juillet 2016.
- **Reliability of Rapid Diagnostic Tests to assess malaria trends in Madagascar through a sentinel fever surveillance network.** [Laurence Randrianasolo](#), [Elisabeth Ravaoarisoa](#), [Charles Ramarokoto](#), [Léa Randriamampionona](#), [Clémence Rakotoarivony](#), [Judith Hedje](#), [Patrice Piola](#), [Milijaona Randrianariveolosia](#). *The American Society of Tropical Medicine & Hygiene* (ASTMH), 65<sup>ème</sup> réunion annuelle, 13-17 Novembre 2016, Atlanta –Etats Unis d'Amérique.
- **Resistance susceptibility to insecticide of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in six regions of Madagascar.** [Raharimalala FN](#), [Cardinale E](#), [Ngoagouni C](#), [Girod R](#), [Boyer S](#). International Workshop on Insecticide resistance in vectors of emerging arboviruses: challenge and prospects for vector control. 5-8 December 2016. Rio de Janeiro, Brazil.
- **Sentinel network of epidemic – prone diseases.** [Fanjaso Rakotomanana](#) & Cellule surveillance épidémiologique et investigation. Global change impact on diseases and alien species invasion, May 2nd-6<sup>th</sup>, Cape Town, South Africa.
- **Species diversity, population genetic and gene flow of flea vectors of plague in Madagascar.** [Harimalala M](#), [Delatte H](#), [Boyer S](#). 9th meeting of the H3Africa Consortium. 27-31 October 2016. Balaclava, Mauritius.
- Target malaria transmission foci: a sero-epidemiological school-based malaria survey using *Plasmodium* biomarkers to validate use of Health Facility data to guide malaria control strategies in the Central Highlands of Madagascar. [Vigan-Womas I](#), [Wiegand R](#), [Ravaoarisoa E](#), [Harimanana H](#), [Rakotondramanga JM](#), [Hedje J](#), [Cotte A](#), [Zigirumugabe S](#), [Kesteman T](#), [Rasoloharimanana TL](#), [Rakotomalala E](#), [Butts J](#), [Rogier C](#), [Piola P](#), [Randrianariveolosia M](#), [Steinhardt LC](#). Scientific Symposium of the Institute Pasteur International Network. 29 November-2 December 2016. Institut Pasteur, Paris, France.
- The burden of Influenza-associated hospitalization and economic burden in inpatients from two unit wards in Antananarivo, Madagascar. [Guillebaud J](#), [Harimanana A](#), [Rakotonanahary DA](#), [Razakamanana M](#), [Rabarison J](#), [Razanajatovo NH](#), [Rakotoarison D](#), [Ratsitorahina M](#), [Rakotonjanabelo L](#), [Colombini A](#), [Heraud JM](#). 5<sup>th</sup> African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE) Meeting. 9-11 March 2016. Kigali, Rwanda.
- ***Yersinia pestis* susceptibility to antimicrobials and resistance occurrence in Madagascar.** [Faniry Rakotoarimanana](#), [Voahangy Andrianaivoarimanana](#), [Samuel Andrianalimanana](#); [Lila Rahalison](#), [Minoarisoa Rajerison](#). 12<sup>th</sup> International Yersinia Symposium, October 25 –28, Tbilisi, Georgia.





**Institut Pasteur de Madagascar**

B.P. 1274, Ambatofotsikely Avaradoha

101 Antananarivo, Madagascar

Téléphone : (+261 20) 22 412 72

Email : [ipm@pasteur.mg](mailto:ipm@pasteur.mg)

Site web : [www.pasteur.mg](http://www.pasteur.mg)

  @pasteurMG