



.....

Rapport d'activités

2018



Institut Pasteur
de Madagascar

Rapport d'activités 2018

Sommaire

Sommaire	3
Mot du Directeur	7
Célébration du 120^{ème} anniversaire de l'Institut Pasteur de Madagascar. 1898-2018	12
Evènements marquants de l'année 2018	26
Organigramme	28
1. Présentation des entités	29
Direction scientifique	30
Direction Administrative et Financière.....	33
Unité de Bactériologie expérimentale.....	39
Unité d'Entomologie Médicale.....	44
Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique	51
Unité des Helminthiases.....	63
Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses	65
Unité des Mycobactéries.....	71
Unité Peste	75
Unité de Recherche sur le Paludisme.....	79
Unité de Virologie.....	83
Centre de Ressources Biologiques.....	89
Centre de Biologie Clinique	91
Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement	94
Service Médical.....	97
Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement	98
Service Communication.....	100
2. Activités de recherche	102
Entomo-coustani-squamosus	103
Entomo-flea-bio.....	105
Entomo-flea-phylo.....	107
Entomo-flea-port.....	109
Entomo-flea-syst.....	111
Entomo-maldi	113
Entomo-M2Moka	115

Entomo-Peste-Kartman	117
Entomo-resist	119
Entomo-WN	122
EPI-RC-AfriBiota	124
EPI-RC-ALERRT	127
EPI-RC-ASIDE.....	129
EPI-RC-DEMARE	131
EPI-RC-EDRaS	133
EPI-RC-GeoSanté.....	135
EPI-RC-HDSS.....	138
EPI-RC-LEPTOPLUS.....	140
EPI-RC MALINEA	142
EPI-RC-NéoVac II.....	144
EPI-RC-PECADOM +	146
EPI-RC-Peste clinique.....	148
EPI-RC-Peste post-épid	150
EPI-RC-PREMA KANGO	153
EPI-RC-RAGE CTAR.....	155
EPI-RC-RAGE TROI.....	158
EPI-RC- RCT PESTE.....	160
EPI-RC-SENTFI BIO	162
EPI-RC-VIH MDM	165
HELM-MDA-Ifanadiana.....	167
IMI-AFRIBIOTA-ImmunoHealth	169
IMI-Cysti-Antanifotsy.....	172
IMI-Cysti-Ifanadiana I	175
IMI-Cysti-Ifanadiana II	178
IMI-LeptoDiag	181
IMI-PaluVivax.....	185
Palu-TET	189
Peste-Eval-Diagnostic	192
Peste-Filmarray.....	194
Peste-IRBA	196

Peste-LEPTOBETAIL.....	198
Peste-LEPTO-MILEU CARCERAL	200
Peste-PRIZM	202
Peste-RICK	204
Peste-VOCs	206
TB-DROP	208
TB-DROTs.....	211
TB-HINT.....	214
TB-KIDS	216
TB-MTBVAC	219
TB-WGS-OXF	221
UBE-BCG post doc.....	223
UBE-BIRDY 2	225
UBE-CHILD's PLAY.....	228
UBE-Kpn.....	232
UBE-Microbiote Afribiota	236
UBE-PERILIC	239
Viro-Emogrippe.....	242
Viro-FaniVir	244
Viro-Grippe-TB.....	246
Viro-Hanta-MadOI	248
Viro-Switch-VPOb	250
Viro-ViReSy	255
3. Activités de Santé Publique	257
Entomo-net-bioefficacy.....	258
HELM-LCB	260
Peste-CCOMS.....	262
Peste-LCP	264
Peste-EPI-RC PesteSurv	266
TB- CNRM	270
TB-MR	272
Viro-SurvIRA.....	275
Viro-SurvGIR	277

VIRO-EPI-RC-SurvRo.....	280
Viro-SurvRage	284
Viro-SurvPolioPFA.....	286
Viro-SurvArbo	289
SM-CTAR	291
4. Laboratoires de services et CVI	293
CBC.....	294
CBC-LACP	301
LHAE.....	306
SM-CVI	308
5. Services Supports	309
CRB-IPM.....	310
HSQE-HSE.....	313
HSQE-MET.....	315
HSQE-QUAL.....	317
SM-DISP	318
6. Formations et expertises	319
Thèses de sciences.....	320
Thèses d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentiste)	322
Master 2, Master pro, DEA et équivalents	322
Internat qualifiant.....	324
Autres stages	324
Formations données.....	326
Formations reçues	328
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux.....	333
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux.....	334
7. Missions scientifiques accueillies à l'Institut Pasteur de Madagascar et conférences	336
Missions scientifiques accueillies ou de délégations étrangères	337
Conférences de l'IPM en 2018.....	339
8. Production scientifique.....	341
Publications	342
Communications orales	348
Communications affichées	353

Mot du Directeur

L'Institut Pasteur de Madagascar

Présent à Madagascar depuis 1898, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a célébré en 2018 son 120^{ème} anniversaire au service de la santé des populations de Madagascar à travers différentes manifestations décrites un peu plus loin.

L'IPM fait partie du Réseau international des Instituts Pasteur. C'est un établissement scientifique privé malagasy reconnu d'utilité publique dont le fonctionnement est régi par une convention datant de 1961 qui lie l'Institut Pasteur à Paris et l'Etat Malgache.

Au 31 décembre 2018, l'IPM comptait 614 personnes dont 97% de nationalité malgache. Parmi elles, 24 sont des chercheurs statutaires nationaux, et, plus de 30 médecins, pharmaciens ou ingénieurs, ont une activité dans le domaine de la recherche. Treize personnes étaient détachées du Ministère de la santé publique. Parmi les expatriés, cinq sont des experts techniques internationaux (ETI) du Ministère français de l'Europe et des affaires étrangères, un est un ETI d'Expertise-France, quatre sont du personnel mis à disposition par l'Institut Pasteur à Paris, et deux sont des chercheurs du CIRAD (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement).

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...). En 2018, les activités de recherche ont été valorisées par 51 articles publiés par des scientifiques affiliés à l'IPM dans des revues internationales référencées à comité de lecture dont 27 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 10 centres de référence qu'ils hébergent :

- le Centre collaborateur OMS pour la peste ;
- reconnu par l'OMS, le centre national de référence pour la grippe et les laboratoires nationaux de référence pour (i) la poliomyélite, (ii) et pour la rougeole et la rubéole ;
- les centres nationaux de référence pour (i) le choléra, les salmonelles et les shigelles, et (ii) 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
- le Centre biologique national de référence de la surveillance aux antibiotiques (CBNR-AMR).

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.

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 2017, 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. En 2018, l'IPM a été le terrain de stage pour 153 étudiants (dont 9 employés de l'IPM). Parmi eux 134 étaient de nationalité malgache. Parmi les 27 thésards en sciences, 25 étaient malgaches et 9 des employés de l'IPM.

Faits marquants de l'année 2018

Célébration du 120^{ème} anniversaire de l'Institut Pasteur de Madagascar

Différents événements ont été organisés pour célébrer le 120^{ème} anniversaire de l'IPM (journées scientifiques, célébration officielle...). Cet anniversaire fait l'objet d'un volet spécifique de ce rapport.

Création de l'Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique (EPI-RC) le 1er janvier 2018

En accord avec recommandations du Conseil scientifique de l'Institut Pasteur de Madagascar (2017), l'Unité d'Epidémiologie et l'Unité de Réalisation des Etudes Cliniques (UREC) ont été réunies le 1^{er} janvier 2018 au sein d'une seule entité l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique. Ce regroupement doit permettre à la nouvelle entité de développer un système plus efficace de soutien au montage d'études cliniques couvrant toutes les étapes clés de ce type de projets en incluant celles situées bien en amont de la seule phase de réalisation. Cette nouvelle organisation devrait assurer une optimisation des ressources, limiter les duplications et offrir aux chercheurs de l'UREC un cadre de travail ne les cantonnant plus à des activités de service mais leur permettant de développer leurs propres activités de recherche.

Le soutien aux recherches impulsées par les autres unités de l'IPM reste une mission essentielle de la nouvelle structure.

Visite du Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Le 8 janvier, l'Institut a eu l'honneur et le plaisir d'accueillir, le Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Dr Tedros ADHANOM GHEBREYESSES, et la Directrice Régionale de l'OMS Afrique, Dr MATSHIDISO Rebecca MOETI, accompagnés par le Professeur Lalatiana ANDRIAMANARIVO, Ministre de la santé de Madagascar.

La visite faisait suite à l'épidémie de peste pulmonaire qui a sévi à Madagascar, de la fin du mois d'août à début novembre 2017. Durant cette épidémie l'IPM s'était fortement mobilisé au travers notamment de l'Unité d'épidémiologie et de l'Unité Peste qui est Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la peste.

Cette visite leur a permis d'échanger avec les membres de différentes équipes, mais également de découvrir le laboratoire de production des tests de diagnostic rapide et les différents volets d'expertises mobilisés au cours des épidémies : diagnostic biologique de la maladie, surveillance épidémiologique des cas de peste déclarés, études des rongeurs réservoirs de la peste, et des puces vectrices de cette maladie.

Fondation Rotary : Action Paludisme Madagascar 2017-2018

Dans le cadre de la lutte contre le Paludisme, l'IPM a reçu officiellement le 04 avril 2018 les dons de la Fondation Rotary. Cette « Action Paludisme Madagascar 2017-2018 » au profit de la recherche et de la formation permettra à l'IPM de poursuivre son implication dans la lutte contre le Paludisme et de guider efficacement la mise en œuvre des stratégies nationales de lutte contre le paludisme.

Depuis 2008, les Clubs Rotary du District 1660 (Paris et Ile-De-France Ouest) et le Rotary International sont en partenariats avec l'Institut Pasteur (Direction Internationale) pour soutenir la recherche contre le paludisme à travers les Réseaux des Instituts Pasteur. Cette « Action Paludisme Madagascar 2017-2018 » a été menée, organisée et coordonnée par le Dr Inès VIGAN-WOMAS, chef de l'Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses de l'IPM. Elle a permis, outre l'acquisition de matériel, la formation de scientifiques et d'acteurs de la lutte dans le domaine du paludisme.

La cérémonie de remise officielle des dons s'est déroulée en présence de la délégation du Rotary International de Paris menée par Madame Françoise DURAND.

6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE)

Cette manifestation internationale qui s'est tenu au Carlton Madagascar du 19 au 21 mars, placée sous le haut patronage du Ministère de la Santé de Madagascar a été coorganisée par le bureau exécutif d'ANISE, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), la faculté de Médecine d'Antananarivo et les Centers for Disease Contrôle and Prevention (CDC), le tout sous la présidence du Dr Jean-Michel HERAUD, chef de l'Unité de Virologie de l'IPM et co-présidé par le Pr Francis HUNALD, vice-doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo. Plus de 160 biologistes, épidémiologistes, responsables de la santé publique, cliniciens, vétérinaires, chercheurs, et étudiants issus de 38 pays d'Afrique, d'Europe et des Etats-Unis d'Amérique ont participé à ces trois jours de conférence. Les thématiques qui ont été abordées durant cette conférence étaient notamment : les capacités de surveillance de la Grippe en Afrique, la dynamique de la circulation du virus de la grippe dans les pays tropicaux, le fardeau de la grippe au niveau communautaire en Afrique, les disponibilités des vaccins et mise en œuvre de la vaccination dans les pays Africains, le virus de la grippe à l'interface homme-animal : Approche One-Health.

Epidémie de rougeole de grande ampleur ayant débuté en septembre 2018

L'année 2018 a été marquée par la survenue de la première épidémie majeure de rougeole depuis la mise en place de la vaccination anti-rougeoleuse par le Programme Elargie de la vaccination en 2004. La dernière épidémie de rougeole datait de 2003.

Selon l'OMS, du 3 septembre 2018 au 11 mai 2019, 145 136 cas ont été enregistrés dont 19 302 cas compliqués, 1 349 cas avec IgM positifs. La létalité était de 0,63%.

La confirmation biologique des cas est assurée par le Laboratoire national de référence OMS de l'Unité de virologie de l'IPM qui est le seul laboratoire en capacité de réaliser le diagnostic biologique de la rougeole.

Fin du groupe à 4 ans en entomologie « G4 Malaria Group » le 30 septembre 2018.

Le 30 septembre 2018 a pris fin le « G4 Malaria Group » de M. Ousmane NDIATH dont l'objectif était l'étude de la compétence et de la capacité vectorielle des anophèles. Ce G4 avait été mis en place initialement à l'Institut Pasteur de Bangui en 2014. Compte tenu de la situation dans le pays qui rendait difficile les enquêtes entomologiques, il avait été décidé d'implanter cette structure à l'IPM. Le groupe avait bénéficié d'une prolongation de 12 mois en 2017.

Accréditation initiale du Centre de Biologie Clinique (CBC)

Accréditation de ce laboratoire d'analyses médicales selon la norme NF EN ISO 15189 : 2012 et la certification ISO 9001 pour une période de quatre ans à compter du 1^{er} décembre 2018. Ce beau résultat vient couronner le travail important effectué depuis plusieurs années par le personnel de ce laboratoire, notamment des médecins biologistes, et celui du Service Hygiène, sécurité, qualité et environnement. Il s'agit à notre connaissance du premier laboratoire d'analyses médicales accrédité au sein du RIIP.

Extension de l'accréditation du Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE)

Le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement est accrédité COFRAC depuis juin 2007. Il poursuit actuellement son 3^{ème} cycle d'accréditation qui devrait se terminer en 2022 (portée disponible sur www.cofrac.fr). L'audit en mars 2018 a vu confirmer l'accréditation des analyses physico-chimiques de l'eau, et des nouvelles versions des méthodes de recherche pour *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes* et *Cronobacter spp.*

Dysfonctionnement des systèmes informatiques

Une panne informatique de grande ampleur liée à un problème de matériel et pénalisant l'utilisation de la messagerie a eu lieu au cours de l'été 2018. Dans les suites, un audit a été mené permettant de détecter les sources de défaillances afin d'y remédier. Cette défaillance vient s'ajouter à différents problèmes récurrents (lenteur d'accès internet...) qui font de ce sujet un chantier important de l'IPM qui devrait nécessiter des investissements conséquents.

Finances de l'Institut

Après 3 années de résultats négatifs de 2014 à 2016 et un résultat à l'équilibre en 2017, l'IPM renoue en 2018 avec un résultat positif (245 679 €).

La situation de l'IPM reste fragile et notamment sa trésorerie qui est interdépendante de nombreux facteurs : évolution de l'activité et paiements des fournisseurs en euros et par anticipation, préfinancement des projets de recherche de certains bailleurs, financement sur fonds propres des investissements, volatilité de la devise ariary, part de l'Etat dans la composition des créances, charges de l'IPM au profit de la santé publique (CTAR, investigations épidémiques...).

Le modèle économique de notre Institut reste trop tributaire de ses recettes sur fonds propres et, celui-ci 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.

Pour conclure

Comme la lecture des pages suivantes le démontre les activités de l'Institut en 2018 ont été intenses. Ainsi donc, après 120 ans de présence sur la Grande Ile, l'Institut Pasteur de Madagascar, membre du Réseau International des Instituts Pasteur, poursuit ses missions, fidèle à la tradition pasteurienne avec compétence et dévouement au profit de la science et toujours au service de la santé des populations de Madagascar.

Dr André SPIEGEL

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



Célébration du 120^{ème} anniversaire de l'Institut Pasteur de Madagascar. 1898-2018

Créé en 1898, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a célébré en 2018, ses 120 années au service de la science et de la santé de la population malgache. Dans ce cadre, différents évènements ont été organisés, parmi lesquels : des journées scientifiques (28 - 30 mai), une journée de célébration (31 mai) et un repas regroupant l'ensemble des personnels de l'IPM



Journées scientifiques des 120 ans (28 – 30 mai 2018)

Les journées scientifiques des 120 ans se sont tenues du 28 au 30 mai et ont constitué un moment important de cette célébration au cours de laquelle ont été abordées quelques-unes des thématiques de l'Institut en invitant certains de nos principaux partenaires, notamment ceux de Madagascar.

La première thématique abordée au cours de ces journées était la peste, tout un symbole de par son importance « historique ». En effet, la peste a été introduite à Madagascar en 1898, date de création de l'IPM et elle constitue toujours aujourd'hui un problème de santé publique qui s'est révélé sous un aspect sans précédent au cours du dernier trimestre 2017. Autres préoccupations parmi les sujets de santé publique, les maladies émergentes, la résistance aux antimicrobiens et aux insecticides ont été abordées au cours des sessions suivantes, dont une consacrée aux nouvelles technologies qu'il nous avait semblé important d'aborder dans un pays du Sud comme Madagascar où la recherche et la santé publique doivent pouvoir bénéficier des évolutions techniques les plus modernes afin de les mettre à la disposition des scientifiques et des populations de la grande Île.

Enfin, une session sur les grandes endémies à Madagascar a été organisée à travers des communications communes entre les personnels de l'IPM et ceux du Ministère de la Santé Publique, afin de mettre en exergue les partenariats et les collaborations qui sont menées depuis des années entre ces deux institutions. Dernier symbole, cette dernière session s'est déroulée à l'Académie Nationale Malgache grâce à l'aimable autorisation de son Président Monsieur Raymond RANJEVA. Cette session organisée à l'Académie a démontré les liens tissés au fil des années entre l'Académie et notre Institut dont cinq scientifiques en sont membres.

Cette session à l'Académie Malgache a été honorée par la présence du Pr Stewart COLE, Directeur général

de l'Institut Pasteur à Paris et dont c'était le premier déplacement dans le Réseau international des Instituts Pasteur et du Dr Marc Jouan, Directeur International de ce même Institut. Ils avaient été reçus, le matin même, accompagnés par Son Excellence Mme Véronique VOULAND-ANEINI, Ambassadeur de France à Madagascar et le Directeur de l'Institut Pasteur Madagascar, par Monsieur le Président de la République, Son Excellence Monsieur Hery RAJAONARIMAMPIANINA.



L'abstract pour les journées scientifiques



L'assistance à la salle de Conférence



Pr Elisabeth CARNIEL



Pr Mamy Jean-de-Dieu RANDRIA



Dr Rindra RANDREMANANA



Dr Inès VIGAN-WOMAS



Dr Minoarisoa RAJERISON



L'assistance à l'Académie Malgache



Raymond RANJEVA



Audience auprès de Son Excellence Hery RAJAONARIMAMPIANINA

De gauche à droite : Docteur Marc JOUAN, Directeur International de l'Institut Pasteur - Pr Stewart COLE, Directeur Général de l'Institut Pasteur - Président Hery RAJAONARIMAMPIANINA, Président de la République de Madagascar – Mme Véronique VOULAND-ANEINI, Ambassadeur de France à Madagascar – Pr André SPIEGEL, Directeur de l'Institut Pasteur Madagascar.

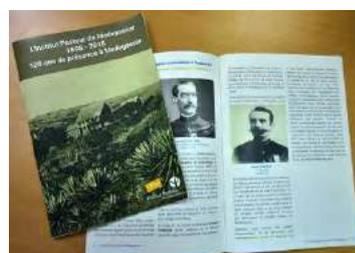
Célébration officielle du 31 mai 2018

La célébration officielle des 120 ans s'est tenue le jeudi 31 mai dans les locaux de l'IPM en présence de nombreuses personnalités dont le Pr Latiana ANDRIAMANARIVO, Ministre de la Santé Publique, le Pr Stewart COLE, Directeur Général de l'Institut Pasteur, le Pr Charlotte NDIAYE, Représentante Résidente de l'OMS à Madagascar, Monsieur Bruno ASSERAY, Premier Conseiller de l'Ambassade de France, Docteur Marc JOUAN, Directeur International de l'Institut Pasteur ainsi que différents représentants des Ministères, d'Organismes internationaux, des Universités et des Hôpitaux.

Conférence historique, discours des anciens directeurs et des autorités

La célébration officielle fut organisée dans le restaurant du personnel qui avait été spécialement aménagé par le service des Moyens généraux. Le Dr Frédérique RANDRIANIRINA, Responsable du Centre de Biologie Clinique, fit office de maître de cérémonie lors de la matinée du 31 mai assurant un déroulé impeccable de cette cérémonie réunissant plus de 200 personnes.

Le livret historique des
120 ans de l'IPM





Vue de l'assistance lors de la célébration

Conférence : l'IPM 120 ans de présence à Madagascar

Le Pr André SPIEGEL, Directeur de l'IPM et le Dr Voahangy RASOLOFO Directrice scientifique de l'IPM ont retracé au cours d'une conférence la riche histoire de l'Institut (production de vaccin contre la variole avant même son inauguration permettant l'éradication de la variole à Madagascar en 1917, mise au point d'un vaccin contre la peste en 1932, mise au point de différents tests de diagnostic dont celui de la peste, activités de santé publique dans différents domaines dont celui de la rage...) et présenté les activités actuelle (plus de 500 personnes dont plus de 60 scientifiques, médecins, pharmaciens, vétérinaires, ingénieurs de l'Institut, 9 unités de recherche, 10 centres ou laboratoires de référence..).



Pr André SPIEGEL, Directeur
de l'Institut Pasteur de
Madagascar



Dr Voahangy RASOLOFO, Directrice Scientifique
de l'Institut Pasteur de Madagascar

Interventions des anciens Directeurs de l'IPM

La parole a ensuite été donnée aux directeurs des vingt dernières années. Le Pr Jean-Félix-ROUX (Directeur de 1991 à 1999) n'ayant pu être présent avait fait parvenir un texte très touchant que le Dr Noëlon RASOLOFONIRINA, qui avait été Adjoint au Directeur de 1988 à 2004, donc pendant tout le temps du mandat du Pr ROUX, a pu lire avec beaucoup d'émotion.

Le Dr Philippe MAUCLERE (Directeur de 1999 à 2005), le Dr Vololomboahangy RAVAOALIMALALA (Directrice adjointe et Directrice par intérim de 2009 à 2011) et le Pr Christophe ROGIER (Directeur de 2011 à 2015) prirent alors successivement la parole faisant revivre quelques moments forts de l'IPM à travers des témoignages aussi émouvants qu'imprégnés d'un attachement toujours aussi fort envers l'Institut.



Dr Noëlon
RASOLOFONIRINA
RALAMBOARISATA



Dr Philippe MAUCLERE



Pr Christophe ROGIER



Dr Vololomboahangy
RAVAOALIMALALA

Discours des autorités

Lors de la dernière partie de la cérémonie, des allocutions très chaleureuses ont été prononcées, d'abord par le Pr Stewart COLE, Directeur Général de l'Institut Pasteur à Paris qui a rappelé l'importance de l'IPM au sein du Réseau International des Instituts Pasteur et ensuite par le Pr Mamy Lalatiana ANDRIAMANARIVO, Ministre de la Santé Publique qui a quant à lui souligné le rôle important joué par l'Institut dans le domaine de la santé publique et les relations très étroites nouées depuis des années avec le Ministère de la Santé.



Pr Stewart COLE, Directeur Général de
l'Institut Pasteur



Pr Lalatiana ANDRIAMANARIVO,
Ministre de la Santé Publique

Ouverture officielle de l'Exposition des 120 ans

Cette cérémonie étant terminée, les participants se dirigèrent vers la Salle de Conférence de l'Institut pour l'ouverture officielle de l'Exposition des 120 ans.

Cette exposition retraçait dans la salle de conférence mais aussi dans les jardins de l'Institut, l'histoire de l'IPM et présentait, au travers de 56 posters, ses différentes activités de recherche, santé publique, formation et services.

L'Ouverture officielle de cette exposition fut réalisée par Monsieur le Pr Mamy Lalatiana ANDRIAMANARIVO, Ministre de la Santé Publique et le Pr Stewart COLE, Directeur Général de l'Institut Pasteur à Paris.



Ouverture officielle de l'Exposition des 120 ans

(de gauche à droite : Dr Marc JOUAN, Directeur International de l'Institut Pasteur - Pr André SPIEGEL, Directeur de l'IPM - Pr Stewart COLE, Directeur Général de l'Institut Pasteur - Pr Lalatiana ANDRIAMANARIVO, Ministre de la Santé Publique - Dr Charlotte NDIAYE, Représentant résident de l'OMS à Madagascar - Mr Bruno ASSERAY, Premier Conseiller de l'Ambassade de France à Madagascar)

Garden party

Tout en profitant de cette exposition, les invités participèrent à une « garden party » animée par les danses exécutées par le personnel de l'Institut et purent échanger entre eux et le personnel de l'IPM, et enfin partager un gâteau d'anniversaire.



De gauche à droite : Pr André SPIEGEL, Directeur de l'IPM - Pr Christophe ROGIER, Ancien Directeur de l'IPM - Dr Voahangy RASOLOFO, Directrice Scientifique de l'IPM - Pr Stewart COLE, Directeur Général de l'Institut Pasteur - Dr Vololomboahangy RAVAOALIMALALA, Ancien Directeur Adjoint - Dr Philippe MAUCLERE, Ancien Directeur de l'IPM - Dr Noëlon RASOLOFONIRINA, Ancien Directeur Adjoint



120 ans de l'IPM : les invités lors de la célébration



Danse des personnels de l'IPM



Photo des personnels de l'IPM prise avec un drone

Déjeuner anniversaire du personnel de l'IPM (12 octobre 2019)

Les manifestations de la célébration du 120^{ème} anniversaire étaient plutôt dirigées vers nos partenaires car cet anniversaire était une opportunité pour leur faire connaître l'histoire et leur présenter les nombreuses activités menées par l'Institut. De plus, le nombre d'invités ne permettait pas d'associer pleinement à ces manifestations le personnel de l'IPM.

Afin que le personnel puisse participer à cette célébration, la conférence sur l'IPM, qui avait été présentée le 31 mai, fut reconduite 3 fois au cours des trois semaines qui suivirent afin que tous les personnels intéressés puissent y assister en tenant compte des besoins du service.

L'exposition de poster resta également en place un mois pour les mêmes raisons.

Un « quiz », série de questions sur l'IPM dont les réponses pouvaient être trouvées à la lecture « très attentive » des posters fut organisé le 3 au 5 octobre, et les trois pasteuriens ayant donné les meilleures réponses furent récompensés.

Enfin, pour clôturer cette année de célébration, le vendredi 12 octobre, un grand déjeuner réunissant les personnels de l'IPM fut organisé. Pour l'occasion, un grand chapiteau permettant d'accueillir plus de 500 convives a été installé sur la pelouse du bâtiment Dodin. Ce moment, animé par l'Association du Personnel de l'Institut Pasteur de Madagascar, fut un moment de partage et de joie et venait récompenser les efforts de la part de nombreux pasteuriens qui avaient permis de célébrer dignement le riche passé de notre Institut.



Danse des personnels de l'IPM



Découpage du gâteau d'anniversaire des 120ans

Programme des journées scientifiques

Lundi 28 mai 2018

Institut Pasteur de Madagascar, Avaradoha

08h30 – 09h00 Accueil des participants

09h00 – 09h30 Discours d'ouverture

SESSION 1 - LA PESTE

Modérateurs : Christophe Rogier, Annick Robinson

09h30 – 10h00 La peste: de son émergence à nos jours

Elisabeth Carniel

10h00 – 10h15 Surveillance épidémiologique de la peste à Madagascar, selon les notifications entre 2012 et 2017

Maherisoa Ratsitorahina

L'épidémie de peste à Madagascar en 2017

Modérateurs : Christophe Rogier, Annick Robinson

10h15 – 10h30 L'épidémie de peste pulmonaire à Madagascar en 2017

Rindra V. Randremanana

10h30 – 10h45 Particularités cliniques et difficultés constatées dans la prise en charge hospitalière lors de l'épidémie de peste de 2017

Mamy Jean-de-Dieu Randria

10h45 - 11h00 L'appui des partenaires techniques et financiers dans la riposte à la flambée de peste pulmonaire urbaine à Madagascar

Lamina Arthur Rakotonjanabelo

11h00 - 11h15 Approche anthropologique de la peste : comment la méthodologie Photovoice peut aider à l'analyse post-épidémique des perceptions de la peste ?

Chiarella Mattern

11h15 - 11h30 Questions-réponses

11h30 - 11h45 **Pause-café**

Pourquoi la peste persiste-elle à Madagascar ?

Modérateurs : Mamy Jean de Dieu Randria, Elisabeth Carniel

11h45 – 12h00 Le rôle des réservoirs dans le maintien de la peste à Madagascar

Soanandrasana Rahelinirina

12h00 – 12h15 Biologie et génétique des puces vectrices de la peste à Madagascar

Mireille Harimalala

12h15 – 12h30 The persistence of plague in Madagascar

David M Wagner

12h30 – 12h45 Climatologie des zones pesteuses de Madagascar et analyse climatique de l'épidémie de 2017

Nirivololona Rahoijao

12h45 – 13h00 Questions - Réponses

13h00 – 14h00 **Déjeuner**

SESSION 2 - MALADIES EMERGENTES ET RE-EMERGENTES

Modérateurs: Charlotte NDIYAE, Jean-Michel HERAUD

14h00 – 14h50	Emergence Virale en Afrique Centrale : Nouveaux Rétrovirus Humains et Importance des Transmissions Inter-espèces des Singes aux Hommes lors de la chasse Antoine Gessain
14h50 – 15h25	Le concept “une seule santé” dans l’Océan Indien ; un concept en mouvement ! Eric Cardinale
15h25 – 15h45	Hantavirus de Madagascar : distribution et exposition des populations humaines aux infections Claudia Filippone
15h45 - 16h00	Pause-café
16h00 – 16h45	Plasticité génétique, évolution et émergence des virus à ARN positif : l'exemple des entérovirus à Madagascar Francis Delpeyroux
16h45 – 17h05	La Leptospirose à Madagascar : maladie négligée et problème émergent de Santé Public ? Ines Vigan-Womas
17h05 – 17h25	Mécanisme d'émergence du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar Soa Fy Andriamandimby
17h25 – 17h45	Ecologie de la transmission du virus de la fièvre West Nile à Madagascar : une revue des vecteurs majeurs Luciano Michaël Tantely

Mardi 29 mai 2018

Institut Pasteur de Madagascar, Avaradoha

SESSION 3 - RESISTANCE AUX ANTIMICROBIENS ET AUX INSECTICIDES

Modérateurs: Marson RAHERIMANDIMBY, Voahangy RASOLOFO

09h00 – 09h45	Keynote : L'émergence et la dissémination de clones bactériens résistants aux antibiotiques Philippe Glaser
09h45 – 10h00	Situation de la multirésistance aux antituberculeux à Madagascar Niaina Rakotosamimanana
10h00 – 10h15	Acquisition des EBLSE par les nouveau-nés : une cohorte en milieu communautaire à Madagascar Perlinot Herindrainy
10h15 – 10h30	Résistance aux antilépreux, génotypage et épidémiologie moléculaire de <i>Mycobacterium leprae</i> à Madagascar Luc Samison
10h30 – 10h45	Prélèvements et agents pathogènes prioritaires : où en est-on ? Elisoa Ratsima
10h45– 11h15	Pause-café

Modérateurs : Jean Rubis ANDRIANTSOA, Lalao RAVAOMANARIVO

11h15– 11h35	Données récentes sur la résistance de la puce du rat <i>Xenopsylla cheopis</i> aux insecticides à Madagascar Romain Girod
11h35 – 11h55	Résistance aux insecticides des moustiques vecteurs de paludisme et d'arboviroses Thiery Jean José Jean Nepomichene
11h55 – 12h15	Surveiller l'émergence de <i>Plasmodium</i> résistant à l'artémisinine en Afrique dans un esprit de veille Milijaona Randrianariveლოსია
12h15 – 12h35	Résistances aux antirétroviraux et considérations thérapeutiques à Madagascar Mihaja Raberahona
12h35 – 14h00	Déjeuner

SESSION 4 - NOUVELLES TECHNOLOGIES AU SERVICE DE LA LUTTE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES

Modérateurs: Charles ANDRIANJARA, Antoine GESSAIN

14h00 – 14h45	Applications de nouvelles technologies dans le diagnostic et la surveillance Christophe Batejat
14h45 – 15h05	Le système SHERPADES : une technologie innovante de sérologie en multiplex pour un diagnostic et une surveillance multi-pathogènes Inès Vigan-Womas
15h05 – 15h25	Aperçu sur l'utilisation de la technologie LAMP dans le domaine du paludisme Elisabeth Ravaoarisoa
15h25 – 15h45	Les Tests de Diagnostic Rapide pour la peste et le cholera... Minoarisoa Rajerison
15h45 - 16h00	Pause-café
16h00 – 16h20	Identification de moustiques vecteurs d'agents pathogènes par spectrométrie de masse MALDI-TOF Faranantenaina Raharimalala
16h20 – 16h40	Les technologies 'Next Generation Sequencing' dans l'évaluation de la surveillance et la transmission des maladies infectieuses Jean-Marc Collard
16h40 – 17h00	La géomatique, outil d'aide à la décision dans le domaine de la Santé Publique Fanjasoa Rakotomanana
17h00 – 17h20	Utilisation des Drones en Santé et dans la Lutte aux Maladies Infectieuses – Initiatives Malgache et Internationale Simon Grandjean Lapierre

Mercredi 30 mai 2018
Académie Malgache, Tsimbazaza

08h30 – 09h00	Accueil des participants
09h00 – 09h30	Discours des officiels André Spiegel, Raymond Ranjeva

SESSION 5 - LES GRANDES ENDEMIES A MADAGASCAR

Modérateurs: Stewart Cole, Arsène Ratsimbasoa

09h30 – 10h00	Les grands enjeux de santé publique à Madagascar Arsène Ratsimbasoa
10h00 – 10h30	La bilharziose à Madagascar : hier, aujourd'hui et demain Armand Rafalimanantsoa
10h30 – 11h00	La rage: situation et position de Madagascar par rapport à l'élimination Glenn EDOSOA, Ravo Ramiandrisoa
11h00 – 11h30	La tuberculose à Madagascar et le rôle du centre national de référence des Mycobactéries Mamy Serge Raherison, Niaina Rakotosamimanana
11h30 – 11h45	Pause-café
11h45 – 12h15	Téniase/cysticercose/neurocysticercose : situation actuelle, outils de diagnostic et stratégies de lutte "One Health" Julien Razafimahefa, Sylvia Ramiandrasoa, Vincent Michel Rakotoharinome, Anja Rahantamalala
12h15 – 12h45	Le paludisme Mauricette Andriamananjara, Milijaona Randrianarivelosia, Ousmane Ndiath
12h45 – 13h00	Mots de clôture des journées scientifiques Voahangy Rasolofo
13h00	Cocktail

Discours du Pr Stewart COLE
Directeur Général de l'Institut Pasteur
Célébration du 120^{ème} anniversaire de l'IPM, 31 mai 2018

Excellence, Monsieur le Ministre de la Santé,
Excellence, Monsieur le Ministre de la Recherche,
Excellence, Madame l'Ambassadeur de France
Excellence, Monsieur les représentants des universités
Messieurs les directeurs
Distingués invités, Mesdames et Messieurs,

Je suis très heureux et honoré d'être parmi vous pour célébrer le 120^{ème} anniversaire de l'Institut Pasteur de Madagascar, année où l'Institut Pasteur célèbre également son 130^{ème} anniversaire. L'histoire récente de nos 2 instituts ne peut nous laisser insensibles tant leurs missions se rejoignent comme se rejoignent celles de la trentaine d'autres établissements membres du Réseau international

Cette année marque, en effet, une période clé de l'évolution de cet Institut au service de Madagascar et de sa population. Grâce à l'engagement de ses différents directeurs et la mobilisation de l'ensemble du personnel, l'Institut Pasteur de Madagascar a connu, depuis sa création, différentes phases de rénovation et de modernisation pour répondre au mieux aux enjeux de la santé et de la recherche,

En 1891, Louis Pasteur a souhaité faire de l'Institut Pasteur le symbole de la recherche et de la science au service des populations les plus vulnérables. Déjà conscient, au XIX^{ème} siècle que les problèmes posés par les maladies infectieuses devaient être résolus au-delà des frontières, il a -dès l'origine- encouragé la création d'instituts Pasteur dans le monde convaincu que la réponse aux problèmes posés, notamment par les maladies infectieuses, reposait sur le développement de la connaissance au cœur même des pays touchés par ces fléaux et devait s'appuyer sur ce que nous nommons aujourd'hui la coopération scientifique internationale.

Inventeur avant l'heure du concept de « santé mondiale », Louis Pasteur par sa vision, a créé les conditions de création et du développement d'un Réseau international unique au monde.

Ce réseau comprend aujourd'hui une trentaine d'instituts répartis sur les 5 continents. Il réunit des instituts partageant les mêmes valeurs éthiques et scientifiques, une même culture. Tous œuvrent -quelles que soient les contraintes locales, les environnements sanitaires et économiques- à la lutte contre les maladies infectieuses en étroite relation et au service des Ministères de la santé dans chaque pays.

Appui à la surveillance, recherche et formation sont ainsi développés par le Réseau international. Ce Réseau s'engage auprès de chacun de ses membres en soutenant de nombreux programmes scientifiques et enseignements internationaux. En tant que partenaire, il appuie l'OMS et les pays signataires dans la mise en œuvre du Règlement Sanitaire international et dans la réponse aux épidémies.

L'Institut Pasteur de Madagascar est l'un des fleurons de ce réseau,
Il se consacre depuis 120 ans, à la recherche biomédicale en lien étroit avec la santé publique. Il ambitionne de répondre aux priorités définies par le Ministère de la santé en matière de lutte contre les maladies infectieuses, en mobilisant son expertise scientifique et ses plateformes technologiques.

Qu'il s'agisse des pathologies inscrites aux objectifs du Millénaire (tuberculose, paludisme, santé materno-infantile), de pathologies infectieuses touchant les populations les plus vulnérables (diarrhée, hépatites virales, fièvres hémorragiques virales, poliomyélite), ou de maladies émergentes, l'Institut Pasteur de Madagascar est aujourd'hui engagé auprès du Ministère de la santé dans des programmes de recherche et d'appui à la santé dans de nombreux programmes de veille microbiologique.

Car il s'agit bien ici de l'amélioration de la santé des populations dont nous parlons et à laquelle contribue l'Institut Pasteur de Madagascar, en permettant un accès au diagnostic de proximité, contribuant à la compréhension des évolutions épidémiologiques pour mieux guider les politiques de santé nationales, développant une capacité de réponse en temps réel face aux situations épidémiques : la mobilisation sans précédent de l'IPM lors de l'épidémie de peste de 2017 en est la parfaite illustration : compétence locale mise à disposition du ministère de la santé à la quelle, mobilisation du Réseau international en appui dans sa tradition de solidarité scientifique.

Pour réaliser ces missions, 2 conditions essentielles doivent être réunies : des équipements technologiques de pointe et des ressources humaines qualifiées, de grande qualité.

Le Docteur George Girard arrive en 1922 à Madagascar et va diriger cet institut pendant 20 ans. Sa vision de scientifique et d'humaniste va profondément révolutionner et permettre le développement de cet Institut. Les travaux de modernisation ont, depuis, marqué la volonté de l'IPM de mettre à disposition de l'état de Madagascar et sa population l'excellence d'infrastructures, aux normes internationales soucieux de la protection des personnes et de l'environnement.

L'IPM, comme le Réseau international, a su au cours de son développement s'ouvrir aux partenariats et je voudrais saluer ici nos partenaires malgaches universités, les acteurs de la santé ainsi que les institutions françaises et internationales, l'Agence Française de Développement, l'USAID, l'OMS, qui collaborent étroitement à ces projets. Je voudrais également remercier le soutien fidèle et constant apporté depuis de nombreuses années par le Ministère de l'Europe et des affaires étrangères et sans lequel nous ne pourrions réaliser cette formidable aventure humaine qu'est l'Institut Pasteur de Madagascar

Je voudrais souligner l'engagement du personnel de l'Institut Pasteur de Madagascar qui sous la houlette de son directeur, le Professeur André Spiegel, poursuit un travail remarquable pour le développement de l'Institut et pour mener à bien ce projet.

Au-delà des années, au-delà des murs et ces bâtiments qui nous abritent ce sont ces « héros silencieux » passés et présents qui œuvrent chaque jour dans les laboratoires et sur le terrain à qui je souhaite rendre un vibrant hommage. Pour les lettres de noblesses qu'ils donnent à la Science, pour le bien être qu'ils apportent eux aussi aux populations.

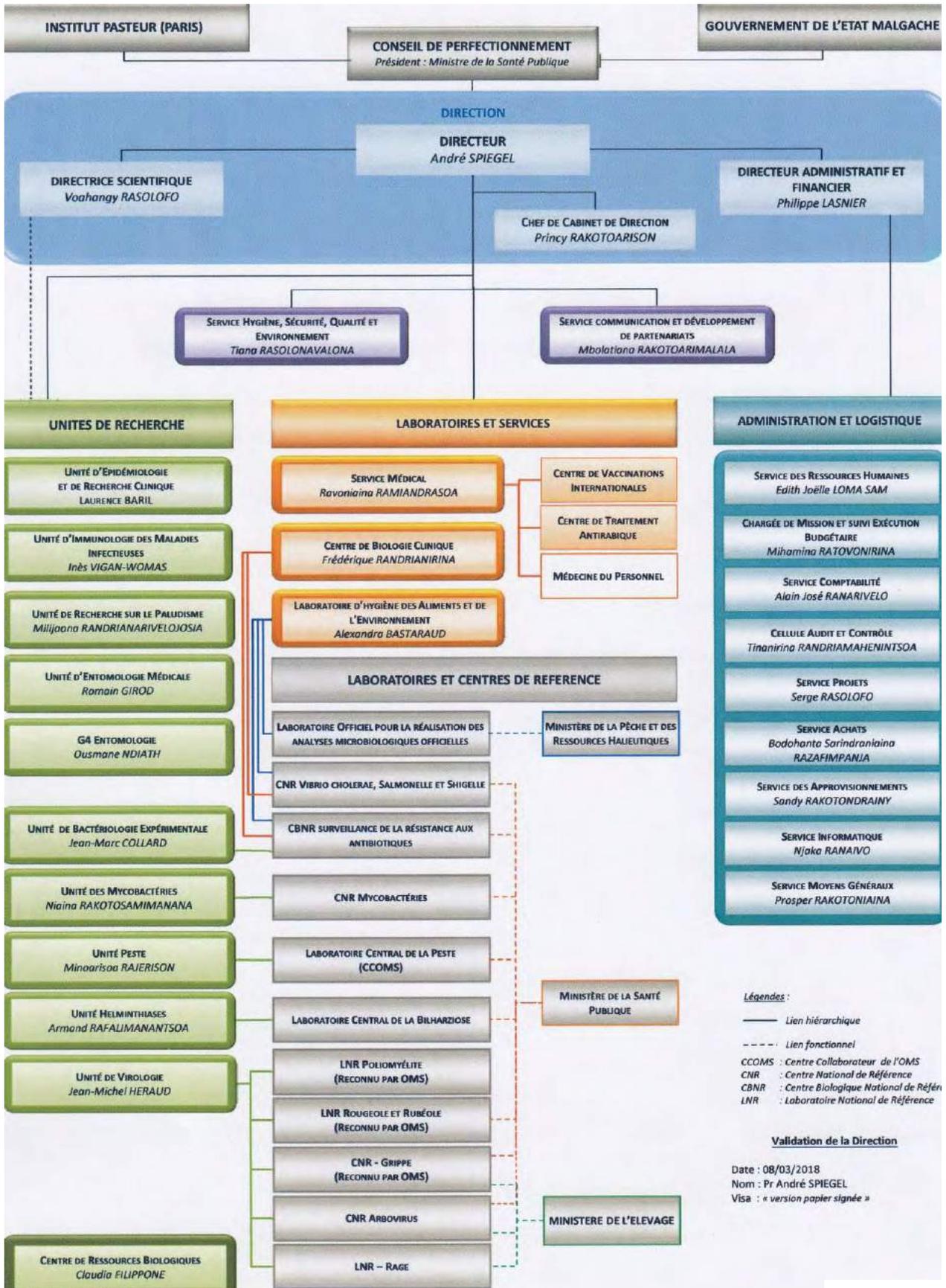
Je vous remercie.

Evènements marquants de l'année 2018

08 janvier	Visite du Directeur Général de l'OMS Genève, Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, de la directrice régionale du Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Dr Rebecca MOETI et du Ministre de la santé, Pr Mamy Lalatiana ANDRIAMANARIVO
09 février	Lancement du programme des donateurs de l'IPM
14 et 15 février	Restitution des résultats du projet BIRDY
20 février	Visite de Mr Herivelo ANDRIAMANGA, Directeur Général du Trésor et de ses collaborateurs à l'IPM
1^{er} mars	Visite du Deputy Director de l'USAID, Mr Mark BILLERA
12 mars	Visite du Dr Charlotte DEZE de l'Ambassade de France
13 mars	Conférence et Séminaire : Amélioration de l'Accès aux Soins par les Drones
19 mars	Visite de Mme Amal Amélia LAKRAFI, députée de la 10 ^{ème} circonscription des Français établis hors de France
19 au 21 mars	6 ^{ème} conférence du Réseau Africain de Surveillance et d'Epidémiologie de la Grippe (ANISE) au Carlton Anosy
27 mars	Visite de Mr Mohamed Ali OUEZAR, Directeur National du PIVOT et Andres GARCHITORENA
31 mars au 05 avril	Action Paludisme Madagascar 2017-2018 : Cérémonie de remise officielle des dons par la Fondation Rotary
10 avril	Visite de Mr Jérôme BERTRAND-HARDY, Directeur de l'AFD à Madagascar
11 avril	Visite de l'Ambassadeur de la Grande Bretagne, Mr Philippe BOYLE
13 avril	Visite du préfet de La Réunion, Mr Amaury de SAINT QUENTIN
18 mai	Visite de la Directrice Générale Déléguée de l'IRD, Mme Elisabeth BARBIER
28 au 30 mai	Journées scientifiques à l'IPM et à l'Académie Malagasy
30 mai	Visite du Dr Marc JOUAN, Directeur International de l'Institut Pasteur et du Pr Stewart COLE, Directeur Général de l'Institut Pasteur à l'occasion de la célébration des 120ans de l'IPM Audience auprès de Son Excellence Hery RAJAONARIMAMPIANINA, au palais présidentiel d'Iavoloha, du Pr André SPIEGEL, de Mme Véronique VOULAND-ANEINI, Ambassadeur de France à Madagascar, du Dr Marc JOUAN et du Pr Stewart COLE
31 mai	Célébration des 120 ans de l'IPM
31 mai	Conseil de perfectionnement
07 au 21 juin	Visite de Mme Odile GELPI, Directrice des Affaires Médicales et Santé publique de l'IPP
15 juin	Visite de Mr Jacques FABRE, Mr Jean-Paul CAUBERE, Mme Véronique TEYSSIE de la Fondation PIERRE FABRE
11 au 22 juin	Cours essais cliniques du Réseau International des Instituts Pasteur : Méthodologie des essais cliniques et réalisation pratique

26 au 30 août	Visite du Pr Eric VALADE et Mme Elisabeth CHOURAKI du Service de santé des Armées, Institut de Recherche Biomédicale des Armées et Expertise France
27 août	Visite du Pr Richard ROACH et des étudiants de Western Michigan University
06 et 07 septembre	Participation de l'IPM au Salon de la recherche à l'Université d'Antananarivo
08 au 11 septembre	Participation de l'IPM à la fête de la science au Lycée Français de Tananarive
14 septembre	Remise de médailles de Commandeur de l'ordre national, d'Officier de l'ordre national, de Chevalier de l'ordre national et de médaille du travail aux personnels de l'IPM
19 septembre	Visite de Mr Patrick PEREZ, Conseiller de Coopération et d'action culturelle et Directeur de l'IFM
03 au 05 octobre	Participation des personnels au Quiz des 120 ans de l'IPM qui est une série de questions sur l'histoire et les activités de l'IPM
12 Octobre	Déjeuner festif des personnels pour la célébration des 120 ans de l'IPM
15 au 26 octobre	Cours du Réseau International des Instituts Pasteur : Les techniques de l'Immunologie, 2 ^{ème} édition
15 octobre	Visite de Mme Lisa BALDWIN, Health team leader de l'USAID
26 octobre	Visite de Mr Alain FORTIN, Consul de France à Madagascar
12 au 16 novembre	Atelier de formation sur le Diagnostic du Paludisme
20 Novembre	Visite de la délégation dirigée par le Pr Zoller du Bunderswehr Institut of Microbiology
30 novembre	Journée des doctorants de l'IPM
11 au 14 décembre	Formation sur les diagnostics de la peste dans le cadre de la mise en œuvre des recommandations de la Revue Après Action de la réponse à l'épidémie de peste pulmonaire de 2017

Organigramme



1. Présentation des entités

Direction scientifique

Créée en août 2015, la Direction scientifique a en charge la réflexion sur l'orientation stratégique de la recherche à l'IPM, l'animation scientifique, l'évaluation et la formation scientifique, la valorisation scientifique, ainsi que la relation avec les partenaires scientifiques malgaches et internationaux. Depuis mai 2017, le directeur scientifique de l'IPM est assisté dans ses fonctions par une chargée de mission.

Accompagnement de la recherche

En 2018, 8 projets de recherche (dont 4 projets de thèse de sciences) ont été soumis pour avis au Comité Projet qui a été mis en place à l'IPM en septembre 2017 afin (i) de s'assurer que les projets de recherche menés entrent bien dans la stratégie scientifique de l'IPM, (ii) pour apporter un soutien aux chercheurs dans le domaine de la méthodologie et de l'éthique, et (iii) afin de renforcer la transversalité entre les différentes unités de recherche.

Pour assurer la coordination et la transversalité des différents projets ainsi que renforcer la collaboration entre les unités de l'institut, quatre groupes thématiques (paludisme, peste, rage, antibiorésistance) ont été créés ou réorganisés à l'IPM. Ceux-ci se réunissent de façon périodique.

Le Comité d'éthique animale de l'IPM avait été créé en septembre 2012, avec pour mission d'évaluer la qualité éthique des protocoles d'études utilisant des animaux vertébrés vivants. Suite au départ de différents membres de cette commission et la création de la Direction scientifique, la composition de ce comité a été revue.

Formation scientifique 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 malgaches. 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 2018, l'IPM a accueilli 145 stagiaires provenant d'institutions supérieures malgaches ou étrangères (tableau 1). De plus, 9 salariés permanents de l'IPM sont inscrits en thèse de science dont 3 à la faculté de sciences d'Antananarivo, 5 dans des universités étrangères et 1 en cotutelle.

Tableau 1 : Stagiaires accueillis à l'IPM en 2018

Types de stage	Etudiants Malgaches	Etudiants Etrangers
Chercheurs post-doctorants	0	3
Thèse de sciences	18	1
Master 2 de sciences	19	6
Thèse d'exercice (méd. humaine, vét. pharm.)	9	
Master 1	2	4
Licence	9	
Internat qualifiant	7	
Ingénieur	2	
Paramédical	25	
Stage d'observation	13	
Formations diverses	21	
Autres stages	1	5
Total	126	19

La Direction scientifique organise la sélection et le suivi des stagiaires. En 2018, deux sessions de sélection pour les stages en Master 2 et thèse d'exercice ont été organisées. Sur 36 étudiants ayant passé les épreuves de sélection, 11 ont été retenus et ont pu bénéficier d'une bourse durant leur stage à l'IPM.

De même, l'IPM attribue des bourses dénommées "Bourses Girard" aux étudiants malgaches préparant une thèse de science (PhD) à l'IPM et inscrits dans des universités malgaches. En 2018, 8 doctorants en ont bénéficié et 2 nouveaux doctorants boursiers Girard ont été sélectionnés.

Quatre stagiaires ou salariés de l'IPM ont soutenu leur doctorat en science (PhD) au cours de l'année 2018 : 1 de l'Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, 1 de l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, 1 de l'Unité des Mycobactéries et 1 de l'Unité de Virologie.

En matière de développement des compétences à l'IPM, un soutien aux personnels a été apporté dans le domaine de la bioinformatique et des biostatistiques à travers l'inscription à des cursus de niveau Master et doctorat PhD dans des universités étrangères et/ou de stages effectués dans des laboratoires étrangers.

Valorisation des activités de recherche

En termes de valorisation et de formation des étudiants stagiaires en recherche, la Direction scientifique organise des conférences internes, les « Parlures », durant lesquelles les stagiaires présentent leurs travaux de recherche. En 2018, 29 parlures ont été faites par 2 stagiaires en Master 1, 15 stagiaires en Master 2, 3 en thèse de médecine, 6 en thèse de science et 3 chercheurs post-doctorants.

Durant la journée des doctorants de l'IPM (30 novembre), 12 étudiants doctorants ont présenté leurs travaux de thèse.

Des « Conférences de l'IPM » ouvertes sont également organisées : 21 conférences de l'IPM ont été données par des scientifiques étrangers en visite à l'IPM en 2018.

Dans le cadre de la valorisation scientifique des travaux de recherche menés à l'IPM, la Direction scientifique recueille et effectue une analyse bibliométrique des publications des chercheurs de l'IPM (figures 1 et 2). En 2018, les chercheurs de l'IPM ont publié 51 articles scientifiques dans des revues internationales dont 24 ayant un Impact Factor >3. Vingt-neuf articles ont été publiés par les chercheurs de l'IPM en premier ou dernier auteur. Par ailleurs, 68 communications orales (dont 4 présentations invitées) et 52 communications affichées ont été présentées à des conférences nationales ou internationales.

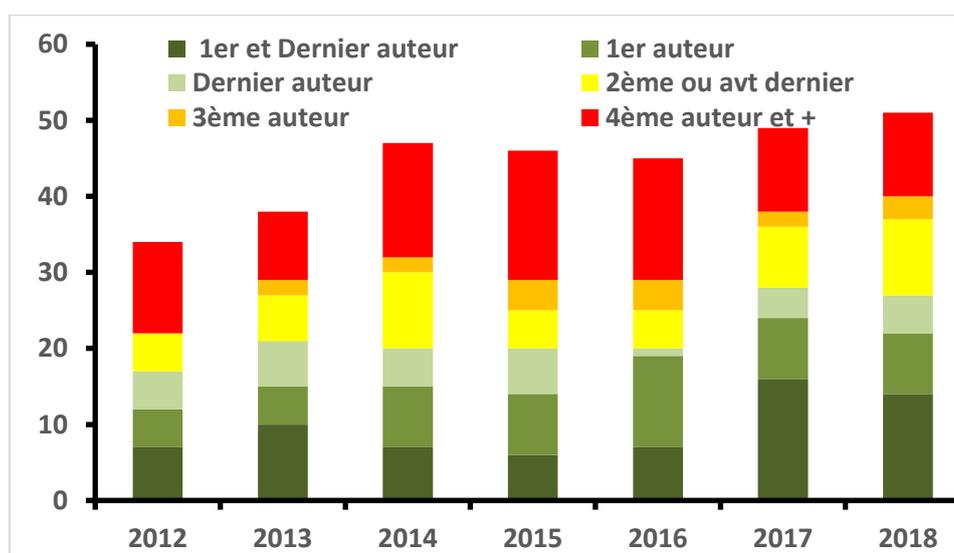


Figure 1 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2012-2018) et du rang d'auteur

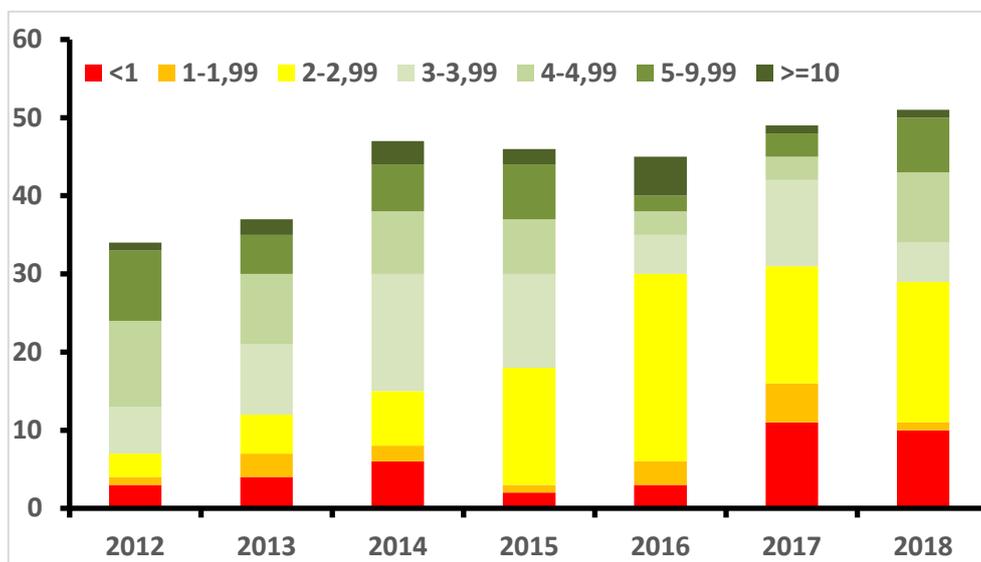


Figure 2 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2012-2018) et l'impact facteur de la revue

120 ans de l'IPM

La Direction scientifique a organisé les Journées Scientifiques des 120 ans de l'IPM du 28 au 30 mai 2018 (Cf. Programme p.20-23). Elle a participé à la préparation des 49 posters scientifiques qui ont été exposés à cette occasion, portant sur les maladies infectieuses, problèmes de santé publique à Madagascar.

La directrice scientifique de l'IPM a participé à la délégation des membres de l'Académie Malgache lors de la « Séance conjointe Académie des sciences d'outre-mer – Académie Malgache » les 27 et 28 septembre 2018 à Paris, et y a présenté les 120 ans de lutte de l'IPM contre les grandes endémies.

Divers

La Direction scientifique a accompagné l'organisation de divers événements : réunion sur « Amélioration de l'accès aux soins par les drones », co-organisée avec le Ministère de la santé publique et l'Université de Stony Brook (13 mars) ; cours du RIIP « Méthodologie des essais cliniques et réalisations pratiques (11-22 juin) organisé par l'unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique ; atelier sur la Peste lors de la Fête de la science organisée par le Lycée Français de Tananarive (11 octobre).

Pour renforcer ou initier des collaborations entre les chercheurs de l'IPM et les partenaires internationaux, la Direction scientifique a organisé les visites de chercheurs de l'institut Pasteur à Paris.

Enfin d'un point de vue infrastructure, la Direction scientifique a emménagé dans de nouveaux bureaux.

Perspectives pour 2019

La Direction scientifique participera à l'élaboration d'un plan stratégique institutionnel 2019-2024, afin de définir les activités de recherche prioritaires à mener à l'IPM dans les 5 ans à venir.

Personnel de la DS

Marie-Chrystine SOLOFOHARIVÉLO

Chargé de mission, PhD



Voahangy RASOLOFO RAZANAMPARANY

Directrice scientifique PhD, HDR

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 des services, les prestations et le soutien nécessaire à leurs activités.

I. Activités

I.1. Activités coordonnées par l'entité

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

- 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 continue et a la charge de la paie.
- Service Comptable et Financier (SCF), qui couvre la comptabilité générale, la comptabilité fournisseurs, la comptabilité clients, la comptabilité analytique, la trésorerie.
- Service Projet (SP), assure le suivi de l'ensemble des projets scientifiques pour tout ce qui concerne la gestion administrative, financière et documentaire en étroite collaboration avec les PI1 de chaque projet et les project manager des Unités de recherche.
- Service des Achats (SAC), dont le rôle est de rationaliser, optimiser les achats et sécuriser les procédures et le Service des Approvisionnement (SAP) qui assure l'ensemble des approvisionnements, le traitement des bons de commande et les opérations de réceptions et d'envois ainsi que la gestion des magasins. Il est également responsable de l'ensemble des opérations douanières et de transit pour les produits et matériels importés.
- 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 et réparations locatives, suivi technique des contrats de prestation techniques, hygiène et entretien général du campus et des locaux, service d'accueil et de sécurité, suivi du linge, gestion de l'espace restauration, 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. Cette cellule coordonne également le développement des applications de gestion.
- Cellule Audit et Contrôle : chargée à la fois du 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) ; du contrôle de gestion par la modélisation efficace de la gestion de l'information économique et la réalisation et le suivi de tableaux de bord dynamiques.
- 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.

¹ Principal Investigateur

I.2. Missions

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

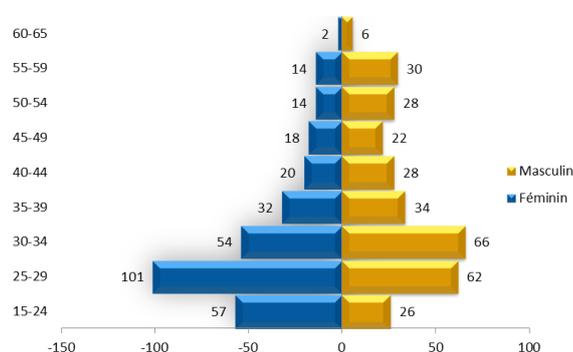
- veiller à la bonne gestion administrative et financière de l'Institut en respectant les normes juridiques, comptables et fiscales en vigueur ; les règles et décisions définies par le statut ou transmises par les autorités de tutelle ; les règles définies par les bailleurs.
- assurer la transparence des comptes et d'optimiser les ressources de l'Institut.
- 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 ensemble IPM

-Ressources humaines IPM : effectifs au 31/12/2018 et pyramide des âges

STATUT	Effectifs au 31/12/2018	%
Salariés locaux		
CDD	226	37%
CDI	293	48%
Sous-total	519	85%
Détaché Ministère de la Santé		
Bilharziose	7	1%
Peste	5	1%
Epidémiologie	0	0%
Mycobactéries	1	0%
Sous-total	13	2%
Autre Statut		
Prestataires / Vacataires / Tacherons	27	4%
Stagiaires Malagasy	21	3%
Stagiaires Etrangers	6	1%
Bourses DEA	9	1%
Bourses Girard	6	1%
Expatriés	13	2%
Sous-total	82	13%
TOTAL	614	100%

Au 31/12/2018, l'effectif de l'IPM est de 614 personnels tous statuts confondus, répartis comme suit : 519 salariés locaux dont 56% en CDI, 13 personnels détachés Ministère de la Santé, 82 autres statuts et 13 expatriés (4 IPP, 5 MAE, 1 EI, 1 VI, 1 IRD, 1 CIRAD)



La population de l'Institut Pasteur de Madagascar est constituée de :

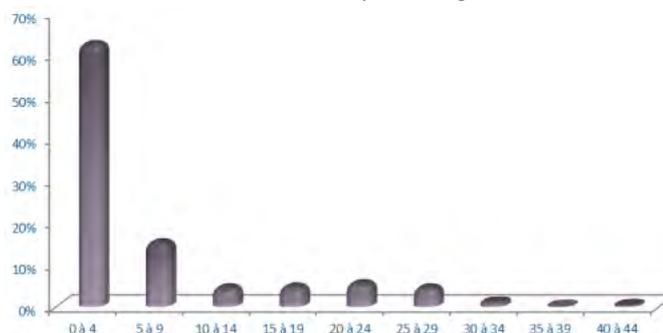
- 60 % de 18 à 34 ans
- 32 % de 35 à 54 ans
- 8 % de plus de 55 ans

**La moyenne d'âge
est de 36 ans**

-Ressources humaines IPM : ancienneté des salariés

Ancienneté	2018	%
0 - 4 ans	385	62,7%
5 - 9 ans	94	15,3%
10 - 14 ans	29	4,7%
15 - 19 ans	30	4,9%
20 - 24 ans	35	5,7%
25 - 29 ans	29	4,7%
30 - 34 ans	8	1,3%
35 - 39 ans	1	0,2%
40 - 44 ans	3	0,5%
TOTAL	614	100%

Au 31/12/2018, 78% des personnels salariés de l'IPM ont une ancienneté de service inférieure à 9 ans. Près de 63% des personnels salariés ont une ancienneté inférieure à 4 ans. La moyenne d'âge est de 36 ans.



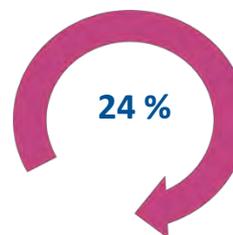
- Ressources humaines IPM : Répartition Homme/Femme



Au 31/12/2018, 51% de la population salariée de l'IPM est féminine contre 49% masculine.

-Ressources humaines IPM : Mobilité des salariés

Mobilité 2018	
Recrutements initiaux	99
Fin de contrat CDD	99
Démissions	19
Licenciement	9
Retraite	8
Essai non concluant	3
Disponibilité	3
Décès	1
Total	241
<i>Effectif au 01/01/2018</i>	<i>509</i>



Taux de turn-over = [(Nombre de départs au cours de l'année N + Nombre d'arrivées au cours de l'année N)/2] / Effectif au 1er janvier de l'année

$$N = [(99+19+9+8+3+3+1+99)/2] / 509 = 23.6 \%$$

Mobilité interne 2018	
Renouvellements contrat	137
Titularisations	41
Mutations internes	4

Ce taux est de 5.5% chez le personnel titulaire d'un CDI et de 46.1% pour le personnel titulaire d'un CDD. Dans ce dernier groupe, il est de 27% pour les salariés employés « hors projet de recherche » et de 61% pour ceux recrutés sur projet.

Au cours de l'année 2018, l'Institut Pasteur de Madagascar a procédé à 180 recrutements afin de remplacer les personnels partant et de renforcer les laboratoires et services, notamment dans le cadre des projets de recherche.

Par ailleurs, fidèle à sa mission de formation, au cours de l'année 2018, l'Institut Pasteur de Madagascar a accueilli 89 étudiants et stagiaires du niveau BAC à BAC+5 en plus des 15 étudiants boursiers (9 étudiants en thèse de sciences et 6 doctorants) ainsi que 28 stagiaires étrangers.

-Ressources humaines : plan de formation

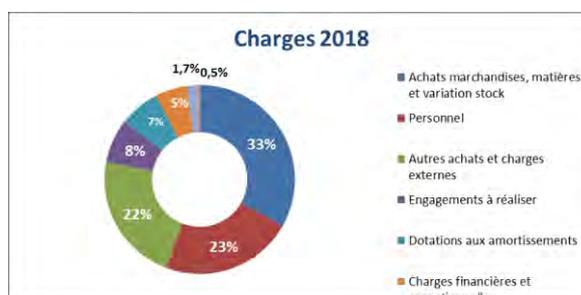
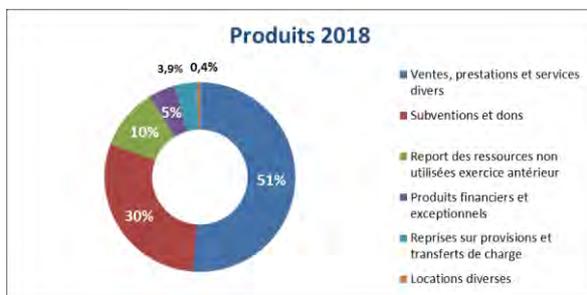
215 formations ont été dispensées en 2018 pour un montant total de 80.729 €. Le tableau ci-dessous récapitule les formations par type :

Plan de formation 2018		
Type de formation	Nombre de personnes formées	Coût
INTERNE	106	5 226 €
MADAGASCAR	54	3 557 €
ETRANGER	32	62 214 €
UNIVERSITE	19	6 598 €
CORRESPONDANCE	4	3 135 €
Total général	215	80 729 €

En 2017, l'IPM avait recruté un professeur de français afin de permettre au plus grand nombre de personnels de suivre ces cours organisés sur le temps de travail.

En 2018, sur 30 personnels présentés aux examens, 29 ont réussi : DALF² C1 (3), DALF C2 (4), DELF B1 (14), DELF B2 (8).

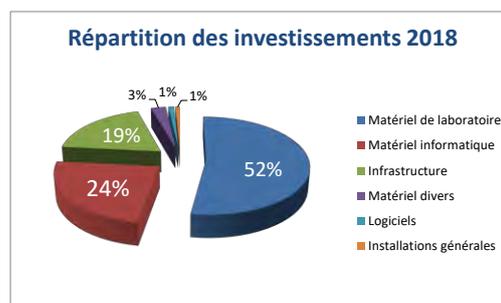
-Budget - Finances



-Investissements : Montant et répartition

En 2018, le montant des investissements réalisés par IPM est de 459.686 € répartis comme présentés dans les tableaux et graphiques ci-dessous :

Investissements 2018 en €	
Matériel de laboratoire	241 688,00
Matériel informatique	110 419,00
Infrastructure	87 003,00
Matériel divers	12 298,00
Logiciels	4 785,00
Installations générales	3 493,00
Total	459 686,00



-Investissements : Focus « 120 ans »

Dans le cadre de l'opération « 120 ans » de l'IPM, plusieurs aménagements et équipements ont été réalisés à titre pérenne : aménagement modulaire cantine en salle de conférence, moyens vidéo projection et sonorisation, estrade, pupitre, grilles d'expositions, tentes...

² DALF : Diplôme approfondi de langue française – DEFL : Diplôme d'études en langue française.



Cantine aménagée en salle de conférence



Exposition posters devant bâtiment Girard

III. Faits marquants de l'année - Direction Administrative et Financière

-3 personnels de la DAF ont reçu leur diplôme d'ingénieur :

- 1 ingénieur en Management d'Entreprise, option logistique avec le sujet suivant : « *Accompagnement et développement du service des approvisionnements, à travers son système de gestion de stock, dans un établissement en pleine croissance* ».

- 2 ingénieurs en Management d'Entreprise, option Créateur de projet et d'activité avec les sujets suivants : « *Fiabilisation des prévisions budgétaires* » et « *Le système d'information de gestion de projet : une évaluation en vue d'une redynamisation des outils* »



-Activités : quelques chiffres...

<p>56.987</p> <p>Ecritures comptables</p> 	<p>16.981</p> <p>Bons de commande vérifiés</p> 	<p>1.845</p> <p>Traitements CSEB de modifications budgétaires</p>	<p>27</p> <p>Nouveaux projets de recherche</p>
<p>570</p> <p>Missions nationales</p>	<p>136</p> <p>Missions internationales</p> 	<p>10.024</p> <p>Traitements de courriers « arrivée »</p> 	<p>600</p> <p>Avenants modification budgétaire projets</p>
<p>306.682</p> <p>Articles en sortie du Magasin IPM</p>	<p>490</p> <p>Dossier Douanes traités</p> 	<p>18.146</p> <p>Visiteurs à l'accueil IPM</p> 	<p>5 Tonnes</p> <p>De linge traité à la lingerie</p> 
<p>6 Tonnes</p> <p>De déchets incinérés</p> 	<p>3.438</p> <p>Bons de voiture</p> 	<p>214.851</p> <p>Km parcourus</p> 	<p>232</p> <p>Documents gérés</p> 
<p>405</p> <p>Bons de travaux</p> 	<p>70.954 m²</p> <p>D'espaces vert et gris traités par les jardiniers</p>	<p>81.748</p> <p>Repas servis Cantine</p> 	<p>11.455</p> <p>Opérations en caisse</p> 

IV. Perspectives pour 2019

-Evolution des applications de gestion

- Création de l'E-Boutik (boutique en ligne) permettant aux Unités et Services de commander en ligne leurs produits auprès du magasin IPM avec un suivi budgétaire en temps réel.
- Création de l'application « TE-Indrana » sur la gestion des prêts de matériels et le suivi des salles de réunion.
- Création de l'application « Ti-Asa » relative au traitement informatisé des bons de travaux et leur valorisation dans le cadre de la refacturation interne.
- Création de l'application « iRéclam » permettant de recueillir et traité les réclamations ou dysfonctionnements des divers services DAF.
- Création d'une application relative à la gestion de projets

Toutes ces applications permettent en outre la traçabilité des actions ainsi que la génération automatique des bases de données exportables sous Excel afin de procéder à des analyses approfondies et prospectives

- Restructuration ensemble approvisionnement et concentration au magasin général de tous les consommables et produits mutualisés (à l'exception des produits et réactifs de laboratoires) puis fusion des services achats et approvisionnement.
 - Suppression dépôt de stockage au niveau des unités, rationalisation des produits et utilisation plus conséquentes des achats via IPP et restructuration des prix de ventes en interne des produits
 - Réalisation du manuel des achats
- Restructuration, mises aux normes et divers :
 - Cafétéria – dispensaire – CTAR – CIV
 - Dernière étage bâtiment MONOD
 - Agrandissement CBC pour la création de 4 postes de secrétariats supplémentaires
 - Réhabilitation du bâtiment LAVERAN (à étudier)
 - Réalisation d'un dépliant sur la gestion des déchets à l'IPM
- Recrutement de compétences spécifiques :
 - incendie (Pompier)
- Intensification des opérations de Fundraising
- Appui extérieur pour l'accompagnement dans la réflexion sur la cartographie des métiers, emplois clé, emplois sensibles et évolutions éventuelles des grilles salariales

V. Personnel de l'entité

161 personnels, répartis par service et cellule, contribuent à la bonne marche de la direction administrative et financière.

Service ou Cellule	Nombre
DAF	1
Service Projets	2
Service des Ressources Humaines	14
Service Achats	3
Service des Approvisionnements	17
Service Comptabilité	11
Service Informatique	8
Service des Moyens Généraux	96
Cellule Audit et Contrôle	5
Cellule de Suivre de l'Exécution Budgétaire	4
Total	161



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 deux études sur des enfants malnutris chroniques ou malnutris aigus modérés.

I. Activités

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

- BIRDY 2 (Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low income countries): fiche **UBE-BIRDY 2**
- Role of intestinal carriage in the global emergence of multidrug resistant and hypervirulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: a population biology approach: fiche **UBE-Kpn**
- Evaluation d'un test moléculaire d'amplification isotherme (LAMP) pour le diagnostic rapide des bactériémies chez l'enfant: fiche **UBE-Child's Play**
- Caractérisation moléculaire des facteurs impliqués dans l'expression et la dissémination de la résistance aux antibiotiques : fiche **UBE-BCG Post Doc**
- Pertussis Immunization programs in Low Income Countries: fiche **UBE-PERICIL**
- Analyse du microbiome et du portage asymptomatique de pathogènes chez l'enfant malnutri chronique à Antananarivo : fiche **UBE-Microbiote Afribiota**

I.2. Activités de recherche coordonnées par d'autres équipes de l'IPM ou externes à l'IPM

- Malnutrition et Infections des Enfants en Afrique : fiche **EPI-RC-Malineia**
- Etude de la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques entre l'homme et l'animal. Etude collaborative entre le CIRAD, Saint Denis, La Réunion, La Direction des Services Vétérinaires malgaches, Antananarivo, et l'Unité de Bactériologie Expérimentale dans le cadre du projet intitulé Traquer les Risques sanitaires dans l'Océan Indien avec une approche « One Health » (projet TROI) sur un Financement CIRAD-Interreg de 17.816€ : pas de fiche projet car activités coordonnées par N. Gay du CIRAD hébergée du 13 février au 31 octobre 2018 à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).
- Co-Responsable scientifique de l'étude sur l'Évaluation qualitative sur la notion de prématurité en communauté et le recours à la méthode kangourou pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés à Antananarivo, Moramanga et Manakara : fiche **EPI-RC-PREMA KANGO**
- Cadre scientifique du Centre de Ressources Biologiques : fiche **CRB**.

II. Faits marquants de l'année

- Participation à la réunion PIBnet, du 30 janvier au 1^{er} février 2018, Institut Pasteur à Paris, Paris, France.
- Accueil des représentants du programme PERILIC (Institut Pasteur à Paris) et visite des sites de recrutement. Du 5 au 8 février 2018, Antananarivo, Madagascar.
- Organisation de l'« Atelier de restitution des résultats du programme BIRDY Madagascar, Cohorte pédiatrique ». Du 14 au 15 février 2018, Antananarivo, Madagascar.
- Participation au Colloque « Challenges and new concepts in antibiotics research ». Du 19 au 21 mars 2018, Institut Pasteur à Paris, Paris, France.
- Participation au Comité d'organisation des journées scientifiques (fin mai) pour les 120 ans de l'IPM.

- Participation au 2^{ème} Congrès International de la Drépanocytose dans l'Océan Indien. Du 13 au 15 juin 2018, Antananarivo, Madagascar.
- Rédaction et soumission (16 juin 2018) d'une demande de financement à GC Africa AMR Innovation Seed and Full Grants de 100K\$ intitulé Implementation of LAMP technology for the detection of urinary pathogens and resistances to 3rd generation of cephalosporins in hospitals in Madagascar : non retenue à l'étape de sélection finale.
- Rédaction et soumission (16 novembre 2018) d'une demande de financement à l'Ambassade de France à Madagascar (sur le financement à l'aide alimentaire – 1^{er} trimestre 2019 -) pour une Etude des relations entre **Microbiote intestinal-Parasites Intestinaux et Malnutrition (MIPIM)** : une étude nichée dans le projet FSP MALINEA.
- Obtention d'un financement de 630.000 euros pour le programme BIRDY 2 (387.500 euros pour l'IPM) soutenu par la Direction de la Coopération Internationale de Monaco.

III. Perspectives pour 2019

- Défense de 3 thèses doctorales
- Dépôt de 4 projets collaboratifs de recherche (1 JPI-AMR, 2 PTR, 1 Grand Challenge Gates).

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Jean-Marc COLLARD, Chef d'Unité, PhD
- Pierrette SIMO TCHUINTE, post-doctorante (Bourse Calmette-Yersin), PhD

Le personnel permanent	Le personnel non permanent	Les stagiaires
- Project-Manager: 1	- Coordinatrice Laboratoire : 1	- Thèse de sciences : 3
- Surveillante (M2) : 1	- Coordinatrice clinique : 1	- Thèse d'exercice MedVet : 2
	- M2 : 1 (en thèse)	- Autres : 3
	- VI et assistante de projet: 1	
	- Techniciens : 3 (1 en thèse)	
	- Assistante administrative : 1	
	- Superviseur : 1	
	- Enquêtrices : 5	
	- Contrôleur de saisie : 1	
	- Chauffeurs : 2	

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonates: a community based cohort in Madagascar.** Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, de Lauzanne A, Ndir A, Kermorvant-Duchemin E, Piola P, Garin B, Collard JM, Guillemot D, Huynh BT, Delarocque-Astagneau E. *PLoS One* 2018; 13(3):e0193325. IF : 2,766
- **Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014.** Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Herindrainy P, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Herisioa E, Hariniaina-Ratsima E, Raheliarivao T, Ndir A, Piola P, Randrianirina F, Garin B, Collard JM, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E. *Emerg Infect Dis* 2018; 24(4):710-717. IF: 7,422
- **Combating global antibiotic resistance: Emerging One Health concerns in lower- and middle-income countries.** Nadimpali M, Delarocque-Astagneau E, Love DC, Price LB, Huynh BT, Collard JM, Lay KS, Borand L, Ndir A, Walsch TR, Guillemot D. *Clin Infect Dis* 2018; 66(6):963-969. IF : 9,117
- **Identification of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola* and Related Phylogroups by MALDI-TOF Mass Spectrometry.** C. Rodrigues, V. Passet, A. Rakotondrasoa, S. Brisse. *Front Microbiol* 2018; 9:3000. doi: 10.3389/fmicb.2018.03000. IF : 4,019
- **Identifying the etiology and pathophysiology 1 underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project.** Vonaesch P, Randremanana R, Gody JC, Collard JM, Giles-Vernick T, Doria M, Vigan-Womas I, Rubbo PA, Etienne A, Andriatahirintsoa EJ, Kapel N, Brown E, Huus K, Duffy D, Finlay BB, Hasan M, Hunald FA, Robinson A, Manirakiza A, Parfey LW, Vray M, Sansonetti P; for the Afribiota Investigators. *BMC Pediatr* 2018; 18(1):236. IF: 2,042
- **Melioidosis in the western Indian Ocean and the importance of improving diagnosis, surveillance and molecular typing.** Rakotondrasoa A, Issack MI, Garin B, Biot F, Valade E, Wattiau P, Allou N, Belmonte O, Bibi J, Price EP, Collard JM. *Trop Med Infect Dis* 2018; 3(1). pii: E30.
- **Rapid in vitro detection of CTX-M groups 1, 2, 8, 9 resistance genes by LAMP assays.** Rivoarilala OL, Garin B, Andriamahery F, Collard JM. *PLoS One* 2018; 13(7):e0200421. IF: 2,766
- **Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa.** Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, Huus K, Naharinanirina T, Godje BP, Nigatoloum SN, Vondo SS, Kandou K, Randremanana R, Rakotondrainipiana M, Mazel F, Djore SG, Gody JC, Finlay BB, Rubbo PA, Parfrey LW, Collard JM, Sansonetti P for the Afribiota Investigators. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(36):E8489-E8498. IF: 9,504

V.2. Communications orales

- ***Klebsiella pneumoniae* carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, risk factors and genomic diversity.** B. Huynh, V. Passet, A. Rakotondrasoa, L. Panunzi, A. Kerleguer, A. De Lauzanne, P. Piola, P. Herindrainy, A. Ndir, T. Diallo, A. Seck, E. Delarocque-Astagneau, D. Guillemot, L. Borand, R. Bercion, M. Vray, J.M. Collard, S. Brisse. "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. November 15-16, 2018. Institut Pasteur, Paris, France.
- **High prevalence of ESBL producing enterobacteriaceae fecal carriage within the community in Cambodia: results of the BIRDY and PEEC NIC studies.** A. De Lauzanne, N. Sreng, T. Sok, E. Foucaud, T. Chon, C. Yem, V. Hak, S. Heng, S. Meng, M. Nadimpalli, S. Le Hello, MAN. Rabenandrasana, JM. Collard, M. Gouali, P. Piola, A. Kerléguer, E. Delarocque-Astagneau, BT. Huynh, L. Borand, S. Bernabeu, P. Long, S. Born, M. Inghammar, T. Naas. "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. November 15-16, 2018. Institut Pasteur, Paris, France.
- **Neonatal infections in low income countries: incidence, etiology, risk factors and outcomes - Evidence from a multicentric community-based cohort study in Madagascar, Senegal and Cambodia.** Huynh B and the BIRDY team. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. October 28 – November 1, 2018. New Orleans, USA.
- **Revue de la littérature et état des lieux sur l'AMR à Madagascar.** Collard JM, Rafetrarivony L. Atelier Pharma de l'Association des Pharmaciens de Madagascar. 10 Octobre 2018. Motel Anosy, Antananarivo, Madagascar.
- **Revue de la littérature et état des lieux sur l'AMR à Madagascar.** Atelier sur le Plan d'Action National sur la lutte contre l'AMR. Rafetrarivony L, Collard JM. 31 Juillet au 2 Août 2018. Académie Malagasy Tsimbazaza, Antananarivo, Madagascar.
- **Les technologies NGS dans la surveillance et la transmission des maladies infectieuses.** Collard JM. Journées scientifiques de l'IPM. Mardi 29 mai 2018.
- **Emergence et dissémination de la résistance aux antibiotiques.** Collard JM. Atelier de restitution des résultats du programme BIRDY Madagascar, 14 & 15 février 2018.
- **Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar.** Filippone C, Collard JM. Réunion PIBnet. 30 janvier - 01 février 2018. Institut Pasteur, Paris, France

V.3. Communications affichées

- **Phenotypic and molecular characterization of clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar.** Simo Tchuinte PL, Rabenandrasana MAN, Kowalewicz C, Andrianoelina V, Rakotondrasoa A, Enouf V, Ratsima Hariniaina E, Randrianirina F, Collard JM. The 59th ITM Colloquium. Antibiotic Resistance; From Research to Action. 5-7 December 2018, Phnom Penh, Cambodia.
- **One health approach of Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing Enterobacteriaceae in human, animal and drinking water in small breeder households, Madagascar, 2018.** Gay N, Ramahatafandry I, Rabenandrasana N, Rakotonindrina F, Panandiniaina H, Collard JM, Cardinale E. The 59th ITM Colloquium. Antibiotic Resistance; From Research to Action. 5-7 December 2018. Phnom Penh, Cambodia.
- ***Klebsiella pneumoniae* carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, risk factors and genomic diversity.** Huynh B-T, Passet V, Rakotondrasoa A, Panunzi L, Kerleguer A, De Lauzanne A, Piola P, Herindrainy P, Ndir A, Diallo T, Seck A, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Borand L, Bercion R, Vray M, Collard JM, Brisse S. "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. November 15-16, 2018. Institut Pasteur, Paris, France.
- **WGS-based characterization of third-generation cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in Madagascar of human and water origins.** Rakotondrasoa A, Rabenandrasana M, Passet V, Huynh B-T, Bastaraud A, Brisse S, Collard JM. "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. November 15-16, 2018. Institut Pasteur, Paris, France.

- **Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia* isolated in a neonatology unit in Antananarivo, Madagascar.** M.A.N. Rabenandrasana, V. Andrianoelina, M. Bonneault, P. Herindrainy, B. Garin, E. DelarocqueAstagneau, Z.Z. Andrianirina, V. Enouf, B.T. Huynh, L. Opatowski, J.M.Collard. "Combating Resistance: microbes and vectors" symposium, November 15-16, 2018. Institut Pasteur, Paris, France.
- **The intestinal microbiota of stunted children in two countries of Sub-Saharan Africa.** Vonaesch P, Morien E, Huus K, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, HanJ, Brochers C, Randremanana R, Djore SG, Finlay BB, Rubbo PA, Parfrey LW, Collard JM, Sansonetti P for the AfriBiota Investigators. Keystone Conference. March 2018. Banff, Canada.
- **Molecular characterization of carbapenem-resistant strains isolated in Madagascar.** Simo Tchuinte P L, Rabenandrasana MAN, Kowalewicz C, Andrianoelina V, Rakotondrasoa A, Herindrainy P, DelarocqueAstagneau E, Huynh BT, Enouf V, Ratsima Hariniaina E, Randrianirina F, Collard JM. Challenges and new concepts in antibiotics research. 19-21 March 2018. Paris, France.

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

Néant

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

VI.1. Formations et enseignements

- **Formation RESER.** 1 cours dispensé par JM Collard et 1 cours dispensé par JM Collard et MAN Rabenandrasana. Institut Pasteur, Paris. Du 19 au 26 novembre 2018 (Cf. Liste des formations).

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

(Cf. Listes Appartenance à groupe d'experts)

- Institut Pasteur - Paris - France; CIRAD ; DVSSE - MINSAN – Madagascar; DSV– Madagascar; Fondation Mérieux ; Biomanéo ; Université de Limoges ; OMS; SEGA-One Health - Océan Indien ; Expertise France.
- Membres du Comité multisectoriel de coordination de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens et finalisation du plan national d'action (PAN) contre la résistance aux antimicrobiens (RAM).
- Expert externe pour le Comité de pilotage du projet TB-Kids (Evaluation des nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose introthoracique de l'enfant dans trois villes d'Afrique subsaharienne : Abidjan, Yaoundé et Antananarivo) financé par la fondation TOTAL.

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, appliquées 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 modalités. L'accent est mis sur les moustiques vecteurs du paludisme et d'arboviroses telles que la fièvre de la Vallée du Rift, la fièvre West Nile, 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 et déterminants, 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 moustiques et des puces et d'évaluation de l'efficacité des outils et méthodes de prévention et de lutte antivectorielle 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. Rappel des grandes missions de l'entité.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

- Caractérisation des mécanismes biochimiques et moléculaires responsables de la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs de maladies dans la zone sud-ouest de l'Océan Indien : Fiche **Entomo-resist**
- Utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF pour la détermination de l'âge des moustiques vecteurs de maladies : Fiche **Entomo-maldi**
- Etude des moustiques vecteurs de la fièvre West Nile dans les écuries de Madagascar : Fiche **Entomo-WN**
- Cartographie et modélisation de la distribution et de la dynamique des moustiques vecteurs d'arbovirus et des risques de maladies associées à Madagascar : Fiche **Entomo-M2Moka**
- Rôle d'*Anopheles coustani* et d'*A. squamosus* dans la transmission du paludisme à Madagascar : diversité intraspécifique et compétence vectorielle : **Entomo-coustani-squamosus**
- Etude du cycle de développement des puces *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei* : Fiche **Entomo-flea-bio**
- Génétique des populations et phylogéographie de la puce *Xenopsylla cheopis* : Fiche **Entomo-flea-phylo**
- Puces vectrices et risques de diffusion de la peste dans les îles du sud-ouest de l'Océan Indien : Fiche **Entomo-flea-port**
- Systématique et phylogénie des puces de Madagascar : Fiche **Entomo-flea-syst**
- Evaluation de l'efficacité de la boîte de Kartman dans la lutte anti-réservoir et anti-vecteur de la peste : Fiche **Entomo- peste-Kartman**

II.2. Activités de santé publique/services

Activités coordonnées par l'entité

- Evaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action à Madagascar : Fiche **Entomo-net-bioefficacy**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Surveillance sentinelle et indicateurs de risque d'apparition de la peste à Madagascar: réservoirs et vecteurs : Fiche **Peste-Entomo-Surv**.

II. Faits marquants de l'année

- Recrutement en mars 2018 d'un chargé d'étude responsable de la Cellule d'appui à la lutte antivectorielle
- Fin de l'accueil au sein de l'UEM de la Cellule opérationnelle biobanque, actuel CRB (février 2018). Fin d'accueil également du G4 dirigé par le Dr Ndiath (septembre 2018) et intégration de l'étudiant en stage doctoral (Mr Rakotondranaivo) au sein de l'UEM. Accueil régulier du Dr Bourgoïn dans le cadre des programmes menés en collaboration
- Mise en place d'une nouvelle thèse de doctorat (Mme Andrianinarivomanana), portant à trois le nombre d'étudiants en stage doctoral au sein de l'UEM, accueil de trois stagiaires M2 et obtention des bourses Girard correspondantes. Obtention d'une bourse STIAS pour soutenir l'activité de recherche du Dr Raharimalala (stage de deux mois en Afrique du Sud) et d'une bourse BGF pour la réalisation d'un stage de trois mois à l'IP Lille de Mr Rafalimanana (étudiant en thèse)
- Maintenance des cases-pêges + insectarium de Moramanga et préparation d'un nouveau projet sur site intéressant la société Sumitomo. Contrat de recherche signé en toute fin d'année 2018
- Implication toujours soutenue dans les réunions, ateliers, séminaires organisés par les acteurs de santé publique et bailleurs de fonds (MSP, OMS, USAID-PMI, PSI Madagascar, Abt Associates etc...)
- Proposition de nouveaux axes d'étude à USAID-PMI (étude du rôle vecteur d'*Anopheles coustani*, évaluation des indicateurs de risque de peste en zones d'endémie, en lien avec l'Unité Peste)
- Finalisation du programme de suivi des indicateurs du risque pesteux à Antananarivo, soutenu par l'OMS et initié fin 2017, en lien avec l'Unité Peste. Programmation de nouvelles études à la demande de l'OMS (indicateurs de risque en milieu urbain)
- Préparation d'un projet et obtention de fonds DFID pour la réalisation d'études sur les boîtes de Kartman en lien avec l'Unité Peste, démarrage du projet coordonné par le Dr Népomichène
- Finalisation des travaux prévus dans le cadre de l'ACIP-Résistance pilotée par le Dr Raharimalala et du projet EntomoWN (fonds CIRAD) piloté par le Dr Tantely
- Accord pour le financement du projet déposé au Wellcome Trust par Dr Tantely, travaux préliminaires et démarrage effectif du projet
- Poursuite des échanges avec l'IRD pour une contribution de l'UEM au projet TIS-Aedes-OI accepté pour financement par l'UE (fonds INTERREG)
- Dépôt d'un projet au NIH pour la poursuite des travaux menés par le Dr Bourgoïn sur la plateforme d'Andriba et à la Royal Society pour la continuité des travaux de Dr Raharimalala
- Participation des membres de l'UEM à quatre congrès internationaux, aux journées scientifiques des 120ans de l'IPM, à d'autres journées et conférences: au total, 24 communications orales ou affichées.

III. Perspectives pour 2019

III.1. La recherche

En 2019, les études sur la résistance des *Aedes* aux insecticides et de ses mécanismes, poursuivies en 2018 dans le cadre de l'ACIP menée en collaboration avec l'IP Guyane et l'IP Bangui et reprises dans le cadre du programme TROI porté par le CIRAD seront finalisées et valorisées. Ces travaux seront approfondis, soutenu par la bourse STIAS obtenue par le Dr Raharimalala, qui permettra également d'étudier l'impact de la résistance sur la biologie des espèces. Les travaux relatifs à l'application de la spectrométrie de masse Maldi-Tof à l'entomologie médicale (évaluation de l'âge des moustiques, de l'infection plasmodiale etc...) seront poursuivis. Une collaboration avec l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) s'est mise en place sur cette

thématique. L'orientation des travaux vers l'application de cette technologie à la détection de la résistance aux insecticides reste un objectif majeur. Des demandes de financement devront être déposées en ce sens. L'étude de la résistance aux insecticides et de ces mécanismes sera également étendue aux puces dans le cadre d'un programme soutenu par l'OMS et en collaboration avec la NAU et le NIH-NIAID.

Le Dr Harimalala poursuivra en 2019 ses travaux sur la biodiversité spécifique, la génétique des populations et la phylogéographie des puces. Une grande quantité d'informations, obtenues dans le cadre des activités menées avec l'appui de l'AREF, reste à traiter et valoriser. Les travaux prévus dans le cadre du programme TROI et s'intéressant notamment à la puce du rat *Xenopsylla cheopis* et au risque de diffusion de la peste dans la région sud-ouest de l'Océan Indien seront poursuivis et finalisés. Les travaux sur la biologie des puces vectrices, initiés en 2018 dans le cadre d'une thèse de science, seront poursuivis. Une nouvelle orientation de recherche sera prise: l'étude de la compétence vectorielle des puces vectrices vis-à-vis de *Yersinia pestis*. La collaboration initiée avec l'IP Lille fin 2018 sera confortée. A cet effet, une ACIP sera déposée. L'objectif en 2019 est de transférer au sein de l'UEM des compétences dans le domaine des infections artificielles de puces et de développer une recherche s'intéressant en particulier au rôle des puces vectrices dans la persistance de la peste bubonique à Madagascar.

Les travaux concernant la taxonomie, la biologie et l'écologie des moustiques de Madagascar seront poursuivis par le Dr Tantely. Les recherches initiées en collaboration avec le CIRAD sur la bio-écologie et le rôle vecteur des moustiques impliqués dans la transmission du virus West-Nile seront valorisés. Mais surtout le programme M2Moka, soutenu par le WellCome Trust va pouvoir démarrer concrètement avec les premières missions de terrain prévues dès le début de l'année 2019. Plusieurs projets viendront s'adosser à ce programme pluri-annuel. L'UEM s'est en effet engagée dans les activités liées au programme PreEmpt, soutenu par DARPA, piloté par l'IP et s'intéressant à l'émergence arbovirale à Madagascar. L'UEM sera également partenaire d'un PTR qui sera soumis par l'IP s'intéressant également au virome des moustiques de Madagascar. Enfin, des travaux s'intéressant aux moustiques *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, initiés dans le cadre de stages de Master2 en 2018, devraient pouvoir prendre une dimension nouvelle dans le cadre du programme TIS-AEDES-OI, piloté par l'IRD et soutenu par les fonds INTERREG.

L'UEM poursuivra également sa contribution aux programmes de recherche pilotés par le Dr Bourguin. Le projet soumis au NIH en 2018 sera révisé et redéposé en 2019. Les techniques d'infection expérimentale d'anophèles seront transférées dans le cadre de la thèse initiée fin 2018 s'intéressant à la diversité intraspécifique et à la compétence vectorielle d'espèces d'anophèles dont le rôle dans la transmission du paludisme est probablement négligé.

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

En 2019, l'UEM poursuivra les travaux soutenus par USAID-PMI et portant sur l'évaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées distribuées dans le cadre du programme national de lutte contre le paludisme à Madagascar. Mais aussi, une étude sur le rôle vecteur d'*Anopheles coustani* sera mise en œuvre. Ces programmes seront pilotés par le Dr Népomichène. Enfin, un programme de recueil d'indicateurs de risque dans plusieurs zones d'endémie pesteuse, incluant des tests de résistance des puces aux insecticides, co-piloté par le Dr Harimalala est prévu au cours de la saison pesteuse, en lien avec l'Unité Peste. L'année 2019 sera celle de la fin de l'appel d'offre 2013-2019 d'USAID-PMI et une réflexion sera menée sur l'implication de l'UEM dans le prochain appel d'offre.

La surveillance des indicateurs de risque de peste est aussi soutenue par l'OMS et un programme de recueil et de traitement de données de surveillance en milieu urbain sera mené en 2019, toujours co-piloté par le Dr Harimalala en collaboration avec l'équipe de l'Unité Peste.

Le projet visant à évaluer l'efficacité des boîtes de Kartman pour la lutte contre les puces, soutenu par DFID, sera poursuivi et mené à son terme en 2019 par le Dr Népomichène, en lien avec l'Unité Peste.

Enfin, l'évaluation de l'efficacité de la formulation à base de clothianidine proposée par la société Sumitomo pour la lutte contre les anophèles vecteurs du paludisme à Madagascar sera pilotée par le Dr Népomichène au niveau des cases-pièges de la station expérimentale de l'UEM située à Moramanga.

En matière de formation, l'UEM accueille actuellement trois étudiants en thèse dont deux sont encadrés par ses membres. En 2019, seuls de nouveaux stages de Master2 ou de Licence3 seront proposés.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

Les cadres scientifiques

- Romain GIROD, Chef d'Unité, PhD
- Fara Nantenaina RAHARIMALALA, Assistante de recherche, Adjointe au Chef d'Unité, PhD
- Michael Luciano TANTELY, Assistant de recherche, PhD
- Mireille HARIMALALA, Assistante de recherche, PhD
- Thierry Nirina JEAN JOSE NEPOMICHENE, Chargé d'études (depuis le 19/03/18), PhD

Le personnel permanent

- Project Manager: 1
- Secrétaire : 1
- Surveillant : 1
- Techniciens : 5
- Aide technicien : 2
- Agent d'entretien : 1

Le personnel non permanent

- Techniciens: 7
- Aide-Technicien: 1
-

Les stagiaires

- Thèse de sciences : 3
- Master 2 : 3

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Diverse novel resident *Wolbachia* strains in Culicine mosquitoes from Madagascar.** Jeffries CL*, Tantely LM*, Raharimalala FN*, Hurn E, Boyer S, Walker T. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 17456. doi: 10.1038/s41598-018-35658-z. IF: 4,122.

- **Novel *Wolbachia* strains in *Anopheles* malaria vectors from Sub-Saharan Africa.** Jeffries CL, Lawrence GG, Golovko G, Kristan M, Orsborne J, Spence K, Hurn E, Bandibabone J, Tantely ML, Raharimalala FN, Keita K, Camara D, Barry Y, Wat'senga F, Manzambi EZ, Afrane YA, Mohammed AR, Abeku TA, Hedge S, Khanipov K, Pimenova M, Fofanov Y, Boyer S, Irish SR, Hughes GL, Walker T. version 2. *Wellcome Open Research*. 2018 Nov 27. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14765.2. eCollection 2018. IF: N/A.
- **Testing bio-efficacy of insecticide-treated nets with fewer mosquitoes for enhanced malaria control.** Boyer S, Pothin E, Randriamaherijaona S, Rogier C, Kesteman T. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 16769. doi: 10.1038/s41598-018-34979-3. IF: 4,122.
- **Risk of maritime introduction of plague from Madagascar to Mayotte.** Rahelinirina S, Harimalala M, Margueron T, Ramihangihajason T, Mansotte F, Rajerison M, Pagès F, Boyer S. *Acta Trop*. 2018; 187: 140-143. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.07.029. IF: 2,509.
- **Vector competence of *Culex antennatus* and *Anopheles coustani* mosquitoes for Rift Valley fever virus in Madagascar.** Nepomichene TNJJ*, Raharimalala FN*, Andriamandimby SF, Ravalohery JP, Failloux AB, Heraud JM, Boyer S. *Med Vet Entomol*. 2018; 32(2):259-262. doi: 10.1111/mve.12291. IF: 1,688.
- **Species diversity and phylogeny of fleas of small terrestrial mammals in the forests of the Central Highlands of Madagascar.** Harimalala M, Miarinjara A, Duchemin J-B, Ramihangihajason T, Boyer S. *Zootaxa*. 2018; 4399(2): 181-196. doi: 10.11646/zootaxa.4399.2.3. IF: 0,931.

V.2. Communications orales

- **Insecticide susceptibility status and activity of detoxifying enzymes in larvae and adult *Aedes albopictus* from six regions of Madagascar.** Raharimalala FN, Epelboin Y, Rakotomanga M, Vololoniaina AO, Dusfour I, Ngoangouni C, Girod R. Second WIN international conference on "Integrated approaches and innovative tools for combating insecticide resistance in arbovirus vectors". October 01- 03, 2018. Singapore.
- **Données récentes sur la résistance de la puce du rat *Xenopsylla cheopis* aux insecticides à Madagascar.** Miarinjara A, Randriamaherijaona S, Raharimalala FN, Harimalala M, Girod R. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Etat des connaissances sur la résistance aux insecticides des moustiques vecteurs de paludisme et d'arboviroses à Madagascar.** Nepomichene TN, Raharimalala FN, Randriamaherijaona S, Girod R. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Identification de moustiques vecteurs d'agents pathogènes par spectrométrie de masse MALDI-TOF.** Raharimalala FN, Andrianinarivomanana TM, Rakotondrasoa A, Collard JM, Boyer S. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Biologie et génétique des puces vectrices de la peste à Madagascar.** Harimalala M, Rafalimanana R, Rakotobe Harimanana R, Girod R. Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 Mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Ecologie de la transmission du virus de la fièvre West Nile à Madagascar: une revue des vecteurs majeurs.** Tantely ML, Guis H, Andriamandimby SF, Raharimalala FN, Filippone C, Héraud JM, Girod R. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Situation entomologique du paludisme dans différents districts des Hautes Terres Centrales, Madagascar.** Nepomichene TN, Raharimalala FN, Randriamaherijaona S, Girod R. Conférence scientifique de la journée mondiale du paludisme. 25 avril 2018. Antananarivo, Madagascar.

- **Entomological risk assessment of malaria transmission during the winter in Antananarivo and its surroundings, Central Highlands of Madagascar.** [Raharimalala FN](#), [Nepomichene TN](#), [Randriamaheriijaona S](#), [Randrianambinintsoa FJ](#), [Tantely ML](#), [Boyer S](#), [Girod R](#). Seventh Multilateral Initiative on Malaria Pan African Conference. April 15-20, 2018. Dakar, Senegal.
- **Risque épidémique de fièvre West Nile et de fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar: intérêt d'une surveillance entomologique.** [Tantely ML](#), [Guis H](#), [Andriamandimby SF](#), [Raharimalala FN](#), [Filippone C](#), [Heraud J](#), [Girod R](#). Réunion de la section « sciences fondamentales et appliquées » de l'Académie malgache. 15 mars 2018. Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Insecticide susceptibility status and activity of detoxifying enzymes in adult *Aedes albopictus* from six regions of Madagascar.** [Raharimalala FN](#), [Epelboin Y](#), [Rakotomanga M](#), [Vololoniaina AO](#), [Dusfour I](#), [Ngoangouni C](#), [Girod R](#). Institut Pasteur International Network Symposium "Combating resistance: microbes and vectors". November 15-16, 2018. Paris, France.
- **Evidence of insecticide resistance to pyrethroids and bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano (Marovoay district), Madagascar.** [Rakotondranaivo T](#), [Randrianarivehojosia M](#), [Ndiath O](#). Institut Pasteur International Network Symposium "Combating resistance: microbes and vectors". November 15-16, 2018. Paris, France
- **Entomological pattern of malaria transmission in the Highland Fringes of Madagascar: results from a longitudinal entomological survey.** [Nepomichene TN](#), [Randriamaheriijaona S](#), [Boyer S](#), [Girod R](#). 67th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. October 28 - November 1, 2018. New Orleans, Louisiana, USA.
- **Genetic structure and phylogeography of *Xenopsylla cheopis*, the flea vector of plague in Madagascar.** [Harimalala M](#), [Martin DP](#), [Delatte H](#), [Girod R](#). 67th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. October 28 - November 1, 2018. New Orleans, Louisiana, USA.
- **Moon phase effect on mosquito vectors of West Nile virus in Madagascar: biodiversity, abundance, host attractiveness and feeding rates.** [Tantely ML](#), [Guis H](#), [Raharinirina MR](#), [Randriananjantenaina I](#), [Cardinale E](#), [Garros C](#), [Girod R](#). 67th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. October 28 – November 1, 2018., Nouvelle Orléans, Louisiana, USA.
- **Integrating entomological covariates in a predictive model of malaria incidence in Farafangana (Madagascar): limitations and benefits.** [Mader R](#), [Guis H](#), [Rakotondramanga JM](#), [Rakotomanana F](#), [Girod R](#), [Raharimalala FN](#), [Baril L](#). European Congress of Epidemiology, July 4-6, 2018. Lyon, France.
- **The ecological, socioeconomic, and spatial mechanisms behind malaria transmission in rural Madagascar in the face of land use change.** [Arisco NJ](#), [Golden CD](#), [Rice BL](#), [Tantely ML](#), [Girod R](#), [Randriamady HJ](#). The second Planetary Health Annual Meeting. May 29-31, 2018. Edinburgh, UK.
- **Insectes vecteurs et maladies associées à Madagascar.** [Andrianaivolambo L](#), [Tantely ML](#), [Girod R](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Cartographie et modélisation de la distribution et de la dynamique des moustiques vecteurs d'arbovirus et des risques de maladies associés à Madagascar.** [Tantely ML](#), [Girod R](#), [Guis H](#), [Filippone C](#), [Tran A](#), [Walker T](#), [Héraud JM](#), [Rasolofo V](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar., 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Etudes et expertises en appui à la lutte anti-vectorielle à Madagascar: les programmes de l'IPM soutenus par USAID-PMI.** [Raharimalala FN](#), [Randriamaheriijaona S](#), [Nepomichene TN](#), [Girod R](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar

- **Biologie évolutive des puces à Madagascar.** [Harimalala M](#), [Rakotobe Harimanana R](#), [Ramihangihajason TR](#), [Girod R](#). Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Les cases-pièges expérimentales de l'IPM: un dispositif pour l'évaluation de la lutte anti-vectorielle à Madagascar.** [Nepomichene TN](#), [Randriamaherijaona S](#), [Raharimalala FN](#), [Girod R](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Preliminary studies for the implementation of a novel One Health surveillance of arboviruses in the Indian Ocean.** [Guis H](#), [Tantely ML](#), [Boucher F](#), [Raharimirina MR](#), [Cêtre-Sossah C](#), [Grimaud Y](#), [Cardinale E](#), [Garros C](#), [Girod R](#). Congrès international ISESSAH-InnovSur 2018. 14 au 18 mai 2018. Montpellier, France.
- **Bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action distribuées pendant la campagne de masse 2015.** [Nepomichene TN](#), [Randriamaherijaona S](#), [Randrenjarison R](#), [Girod R](#). Conférence scientifique de la journée mondiale du paludisme. 25 avril 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **A next IRS combination product containing clothianidin and deltamethrin for the control of malaria vectors: results from experimental hut trials in Madagascar.** [Randriamaherijaona S](#), [Randrenjarison R](#), [Lass A](#), [McBeath J](#), [Girod R](#). Seventh Multilateral Initiative on Malaria Pan African Conference. April 15-20, 2018. Dakar, Senegal.

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

- [Ivonirina RANDRIANANJANTENAINA](#), 1^{er} mars 2018, Inventaire et comportement trophique des moustiques potentiellement impliqués dans la transmission du virus West Nile dans les écuries des Hautes Terres Centrales de Madagascar. Université d'Antananarivo, Faculté des sciences, mémoire de Master2.

Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique

En 2018, les Unités d'Épidémiologie et l'Unité de Réalisation d'Études Cliniques ont fusionné afin de mieux partager les différentes compétences et savoir-faire.

L'Unité mène de multiples activités en épidémiologie, en recherche clinique, en sciences sociales et en géomatique / télédétection afin d'appuyer les programmes de santé publique prioritaires à Madagascar. L'Unité est aussi très impliquée dans les activités de formation.

Ses principales activités dans le cadre de la recherche biomédicale sont :

- i) études épidémiologiques et opérationnelles y compris la recherche clinique avec des études interventionnelles (de la rédaction de protocole jusqu'à l'analyse des données et la publication des résultats) y compris dans le cadre de projets transnationaux,
- ii) modélisations spatio-temporelles utilisant des Systèmes d'Information Géographique (SIG) ainsi que les données de télédétection appliquée à la santé pour mieux comprendre les écosystèmes,
- iii) surveillance de santé et démographique au sein d'un observatoire en population dans le district de Moramanga (71,000 personnes, environ 17,000 ménages) qui est unique à Madagascar,
- iv) socio-anthropologie de la santé permettant des études qualitatives enrichissant la connaissance des résultats de nos problématiques de recherche,
- v) approche une seule santé (« One Health ») intégrant santé humaine et animale ainsi que l'ensemble des composantes environnementales,
- vi) la surveillance syndromique sentinelle des fièvres a évolué vers une surveillance biologique renforcée qui se met en place en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique et,
- vii) les investigations d'épidémie en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique qui se font dans un cadre multidisciplinaire.

La diversité des compétences au sein de l'Unité est riche y compris grâce à l'accueil de chercheurs du CIRAD (Département ASTRE) et de l'IRD (Département MIGEVEC) ce qui nous permet de développer les projets type « One Health » et les questions environnementales et sociétales. Par ailleurs, notre unité travaille en très étroites collaborations avec les Départements ESPECE-DEV, CEPED et NUTRIPASS de l'IRD. L'équipe a le soutien d'une équipe de gestion de projets qui assurent le montage et le suivi des aspects budgétaires, administratifs, ressources humaines et logistiques des projets. Ceci 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 (médecine, pharmacie, vétérinaire) 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 était un des sites d'accueil des stagiaires FETP (« Field Epidemiological Training Program ») formés dans le cadre réseau SEGA de l'Océan Indien. Cette activité a été en suspens en 2018 et devrait reprendre en 2019. Un cours de recherche clinique du RIIP avec Institut Pasteur de Dakar et Institut Pasteur (Paris) a été organisé à l'IPM en Juin 2018. Deux colloques ont eu lieu à l'IPM : une sur la recherche clinique avec l'Université d'Oxford dans le cadre du projet EDCTP ALERRT (Juillet 2018) et sur l'éthique avec Western University au Canada (Octobre 2018).

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). Un axe important concerne les populations vulnérables (femmes enceintes, détenus, populations vivant dans des zones d'accès difficiles, migrants à l'intérieur du pays). L'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique apporte son expertise méthodologique et technique à de nombreux projets et bénéficie du support des structures de laboratoire de recherche au sein de l'Institut Pasteur de Madagascar. L'unité coordonne plusieurs projets qui impliquent d'autres Unité de de l'Institut Pasteur de Madagascar.

I. Activités

En 2018, les activités de recherche de l'unité suivantes se sont poursuivies :

- Physiopathologie du syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo (Madagascar) : fiche **EPI-RC-AFRIBIOTA**
- Étude des Déterminants du Recours aux Soins des femmes enceintes et des enfants de moins de 5 ans : fiche **EPI-RC-EDRaS**
- Système de suivi démographique et sanitaire à Moramanga (Madagascar) : fiche **EPI-RC-HDSS**
- Étude des cas incidents et facteurs de risque de la leptospirose et de l'infection au virus West Nile parmi les patients hospitalisés au CHRR d'Ambatondrazaka : fiche **EPI-RC-LEPTOPLUS**
- Nutrition, Malnutrition et Infections des Enfants en Afrique : fiche **EPI-RC-MALINEA**
- Paludisme, Prise en charge à domicile du Paludisme à Mananjary : fiche **EPI-RC-PECADOM+**
- Évaluation post épidémique des cas de peste pulmonaire survenus à Antananarivo : fiche **EPI-RC-Peste PostEpidémique**
- Surveillance épidémiologique et biologique de la peste : fiche **EPI-RC-Peste Surv**
- Analyses des données sur la surveillance et la prophylaxie de la rage humaine à Madagascar : fiche **EPI-RC-RAGE CTAR**
- Réseau sentinelle des fièvres et des maladies à potentiel épidémique à Madagascar : fiche **EPI-RC-SENTFI**
- Système de suivi démographique et sanitaire à Moramanga (Madagascar) : fiche **EPI-RC-HDSS**.

Les nouveaux projets qui ont débuté en 2018 sont :

- Contribution au projet EDCTP « African coalition for Epidemic Research, Response and Training » : fiche **EPI-RC-ALERRT**
- Contribution au projet du RIIP « Alerting and Surveillance for Infectious Disease Epidemics » : Fiche **EPI-RC-ASIDE**
- Étude observationnelle des infections humaines par le virus de la dengue à Toamasina : **EPI-RC-DEMARE**
- Géographie de la Santé sur l'accès aux hormones de synthèse par les éleveurs de porcs à Madagascar : **EPI-RC-GeoSanté**
- Étude anthropologique des perceptions des séquelles de l'infection par le virus de l'Hépatite B : Fiche **EPI-RC-NéoVac II**
- Caractérisation clinique et diagnostic microbiologique des patients admis aux centres de traitement de la peste avec suspicion de peste pulmonaire dans l'épidémie de peste de Madagascar en 2017 : fiche **EPI-RC-Peste Clinique**
- Évaluation qualitative sur la notion de prématurité en communauté et le recours à la méthode Kangourou pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés à Antananarivo, Moramanga et Manakara : fiche **EPI-RC-PREMA KANGO**
- Évaluations socio-anthropologique des stratégies de contrôle des maladies et leur adoption : la rage à Madagascar : fiche **EPI-RC-RAGE TROI**

- Essai ouvert de non-infériorité et de l'innocuité de la ciprofloxacine par rapport à la streptomycine + ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique : fiche **EPI-RC-RCT Peste**
- Transition du réseau de surveillance sentinelle des fièvres vers le réseau de surveillance biologique référent (CSB_R) à Madagascar : fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**
- Recherche anthropologique sur les ruptures de traitement ARV des personnes vivant avec le VIH à Madagascar : **fiche EPI-RC-VIH-MDM**

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

II. Faits marquants de l'année

Le fait marquant de l'année 2018 est la fusion de l'Unité d'Épidémiologie et l'Unité de Réalisation d'Études Cliniques suite à la recommandation du Conseil Scientifique (Mai 2017).

Projets :

- 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 maintenant 32 sous projets définis sur 6 ans (jusqu'en Septembre 2019). Le plan de travail a été actualisé de façon à intégrer les nouvelles activités liées à la survenue de l'épidémie de peste pulmonaire en 2017 et d'autres activités en lien avec le paludisme et la santé mère enfant. Les thématiques principales sont maintenant la surveillance épidémiologique, les étiologies des fièvres, la malnutrition, la santé materno-infantile, le paludisme dont l'entomologie médicale et des activités de surveillance et recherche clinique liées à l'épidémie de peste pulmonaire de 2017. Le Grant a été reconduit jusqu'en Septembre 2019 ;
- L'épidémie de peste pulmonaire a marqué un fort rapprochement avec l'Unité Peste et plusieurs projets ont été développés sur la surveillance et de recherche clinique en période post-épidémique (Financement obtenu Wellcome Trust /DFID n° 211309/Z/18/Z). Un colloque international sur la peste a été organisé en partenariat avec l'Institut Pasteur, Paris en Juillet 2018 afin de définir les principaux axes de recherche. Une proposition d'essai thérapeutique sur la peste a commencé en partenariat avec l'Université d'Oxford, les infectiologues malgaches et le Ministère de la Santé Publique ;
- Des thématiques importantes ont été reprises comme la leptospirose (projet TROI Inter-REG avec le CIRAD), la dengue (projet DEMARE avec UNIGE, financement Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique), la multi-résistance pour la tuberculose et la rage (projet TROI Inter REG et projet interne pour la surveillance) ;
- Un projet multidisciplinaire sur la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH/SIDA chez les détenus des établissements pénitentiaires a été accepté par Expertise France/Initiative 5% (n° 18SANIN2016) a été acceptée. Il a été développé avec différents partenaires malgaches et internationaux, le Ministère de la Santé Publique et le Ministère de la Justice ;
- L'implication de l'équipe dans le cadre du projet ASIDE (n° IDSEP 140020-01-00) dans le cadre du RIIP continue à être forte et une réunion a eu lieu à Washington (USA) en Septembre 2018 pour évoquer le renouvellement de ce Grant ;
- Le renforcement de l'appui technique à la Santé Publique à Madagascar et dans la région de la COI.
- En dehors des colloques et cours RIIP, l'Unité a accueillie de nombreux missionnaires dans le cadre de ses projets

Structure et Ressources humaines :

- Différents groupes (et leurs coordonnateurs) ont été identifiés au sein de l'Unité en appui aux activités de d'épidémiologie et recherche clinique :
 - Groupe Surveillance et Investigations

- Groupe Observatoire des Populations de Moramanga
- Groupe Géomatique et Télédétection (SaGeo) avec des compétences pour les projets « One Health » et un renforcement des personnels (dont 3 CDI)
- Groupe Santé et Sciences Sociales (SaSS)
- Groupe de gestion de données (GDM)
- Groupe Biomathématiques et Biostatistiques (G2B)

Les activités de recherche clinique sont coordonnées par les PSRL avec l'appui des opérations cliniques.

- Jusqu'à 120 personnes ont été employées ou en stage dans l'Unité d'Épidémiologie en 2018 en fonction des besoins des activités du terrain. La très grande majorité des personnels sont rémunérés sur projets y compris les personnels en CDI ou PSRL.
- Le plan de développement en fonction des postes a été défini avec l'inscription de différents membres de l'équipe à des formations diplômantes (financement sur projets).

III. Perspectives pour 2019

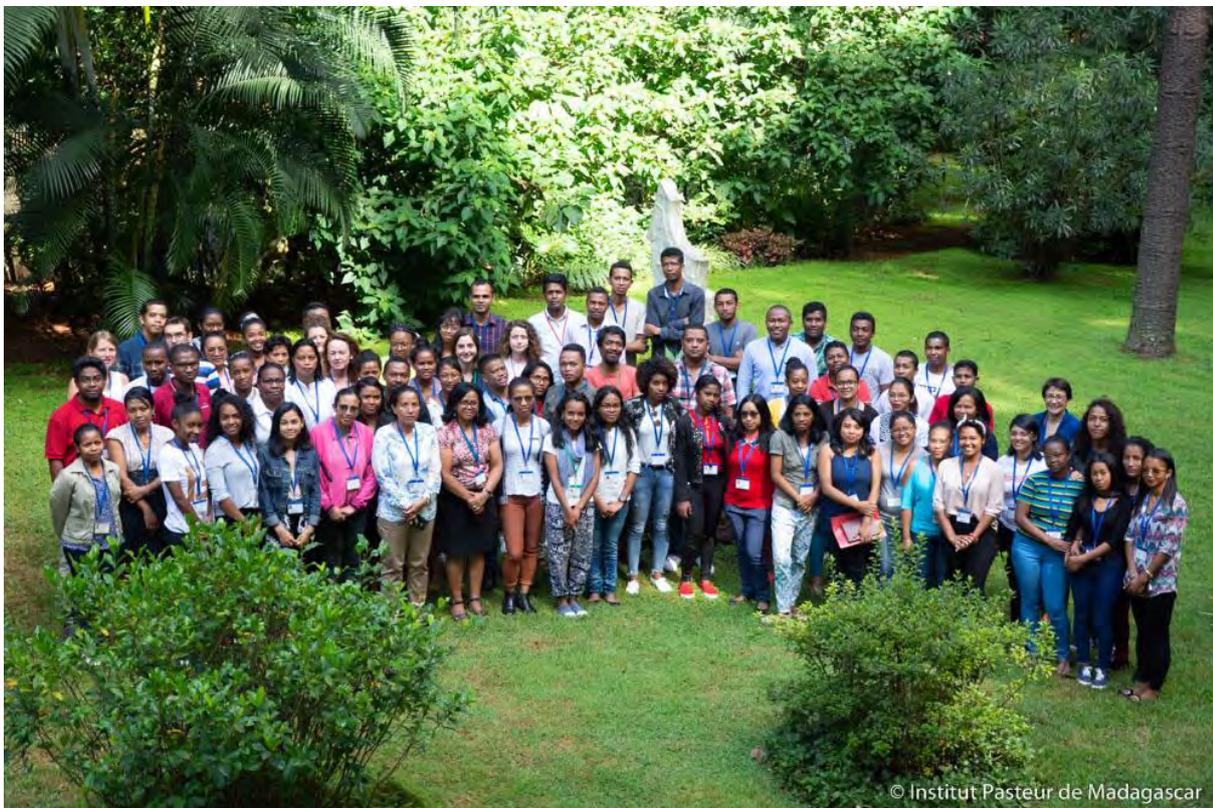
En 2018, l'objectif a été de réussir : i) l'intégration de l'équipe de l'UREC, 2) la poursuite et le renforcement des collaborations entre l'équipe d'Épidémiologie et de Recherche Clinique et les institutions nationales, régionales et internationales. Ceci continuera en 2019 avec :

- L'appui technique en Santé Publique à Madagascar et dans la région de la COI. En particulier pour 2019, appui à la Direction de la Lutte contre le Paludisme (DLP, Programme de Lutte contre le Paludisme depuis Janvier 2019) avec la mise en place d'un essai randomisé en grappe auprès des agents communautaires sur la prise en charge du paludisme à tout âge en zone rurale (essai développé avec US CDC et PMI) ;
- L'appui technique pour la Direction de la Lutte contre les IST/VIH et à la Direction de Lutte contre la Tuberculose (DLT) dans le cadre du nouveau projet au sein des établissements pénitentiaires ;
- Le démarrage du projet sur la dengue à Tamatave (DEMARE) ;
- Réflexion sur les axes de collaborations avec USAID et possible nouveau Grant à partir de 2020 ;
- Appui technique pour le renforcement de la surveillance biologique en collaboration avec la DVSSER ;
- Le renforcement des échanges avec le Réseau SEGA-OI dans le cadre du financement par l'AFD de la troisième phase ;
- La poursuite de l'intégration dans le réseau ALERRT d'EDCTP (n° RIA2016E-1612) ;
- Le démarrage de la partie de recherche opérationnelle du projet MTBVAC d'EDCTP (n° RIA2016V-1637) ;
- La phase pilote du projet d'essai thérapeutique sur la peste ;
- La mise en place du projet PREMA KANGOO pour les enfants prématurés (financement USAID) ;
- La phase de faisabilité de l'essai sur la prise en charge du paludisme par les agents communautaires) tout âge ;
- La finalisation de la démarche d'intégration au réseau INDEPTH pour l'Observatoire des Populations de Moramanga (2 publications prévues) et échange avec l'observatoire de Kilifi au Kenya pour améliorer le fonctionnement du site ;
- La poursuite d'une approche intégrative type « One Health » (exemple de thématique : leptospirose, peste, arboviroses et schistomatoses) en partenariat avec le CIRAD (y compris un atelier de priorisation pour les maladies zoonotiques) et développement des approches d'Épidémiologie participative ;
- Le développement de projets de recherche et de formation en socio-anthropologie de la santé au niveau de national et de la région OI avec IRD (Dr Dolores Pourette) ;
- Le développement d'activités liées à la vaccinologie clinique (épidémie rougeole) ;
- La structuration d'une plateforme technique transversale comprenant des ressources en termes de biostatistiques/modélisation mathématique (prestataire en appui), 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 recherche de financements pour des projets spécifiques sur l'HTA (en particulier risque de pré-eclampsie/eclampsie chez les femmes enceintes), diabète, nutrition et santé materno-infantile ;
- Le renforcement des 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 le d'un Comité de Revue des Protocoles de Recherche Biomédicale ;
- Le plan de formation individualisé pour les membres de l'équipe et un effort d'équipe pour les activités de valorisation scientifique (publications et conférences) ;
- Un suivi renforcé afin de capitaliser sur les compétences et savoir faire des membres de l'équipe ;
- Poursuite de l'accueil de séminaires et colloques thématiques (système d'information de santé avec Université Aix Marseille) et cours RIIP (SIG/MCDA avec CIRAD).

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Laurence Baril, MD, MPH, PhD, Responsable de l'unité (Expert Technique International (ETI))
- Rindra Vatosoa Randremanana, MD, PhD, adjointe de l'Unité (PSRL)
- Fanjasoa Rakotomanana, MD, PhD, adjointe suppléante de l'Unité (PSRL)
- Aina HARIMANANA, MD, PhD, adjointe suppléante de l'Unité (PSRL)
- Perlinot Herindrainy, MD, PhD (PSRL)
- Rila Ratovoson, Md, PhD en cours (PSRL)
- Daouda Kassie, PhD, Géographe de la Santé, ASTRE, CIRAD
- Hélène Guis, DVM, PhD, Vétérinaire, Épidémiologie Spatiale, ASTRE, CIRAD
- Chiarella Mattern, PhD, socio-anthropologue

- Andres Garchitorea, DVM, PhD, Vétérinaire, Modélisation mathématique, MIVEGEC, IRD (mission longue durée en 2018 – Accueil à partir de 2019)

Par ailleurs, Mme Gwenaëlle Carn appuie les opérations cliniques en tant qu'ETI.

Le personnel permanent	Le personnel non permanent	
- PSRL : 05	- Chef d'unité (ETI)	- Responsable RH : 01
- Médecin Coordinateur d'Etude : 02	- Opération clinique (ETI)	- Superviseur : 02
- Médecin Animateur Réseau : 02	- Prestataire socio-anthropologie : 01	- Technicien d'Etude Clinique : 14
- Coordinateur d'Etude : 01	- Project Manager : 01	- Enquêteur : 02
- Socio anthropologue : 01	- Quality Manager : 01	- Interprète : 06
- Project Manager : 02	- Médecin Coordinateur d'Etude : 05	- Rédacteur Médical : 01
- Ingénieur Géomatique : 01	- Coordinateur d'Etude : 05	- Agent de saisie : 06
- Technicien SIG : 01	- Attaché de Recherche Clinique : 04	- Agent de santé : 03
- Data Manager : 04	- Assistant de coordination : 03	- Agent de surface : 01
- Développeur informatique : 01	- Modélisateur : 01	
- Responsable Caisse : 01	- Biostatisticien : 02	Les stagiaires
	- Data Manager : 03	- Thèse de Médecine : 05
- Chauffeur : 01	- Développeur Informatique : 01	- Thèse de Pharmacie : 01
- Agent de surface : 01	- Ingénieur Géomatique : 01	- Thèse Vétérinaire : 01
- Agent d'Entretien : 01	- Assistant Project Manager : 01	- Thèse de Sciences : 01
	- Logisticien : 01	- Master II : 08
		- Master I : 04

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community-based cohort in Madagascar.** Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, Padget M, de Lauzanne A, Ndir A, Kermorvant-Duchemin E, Garin B, Piola P, Collard JM, Guillemot D, Huynh BT, Delarocque-Astagneau E; BIRDY study group. PLoS One 2018 Mar 100; 13(3):e0193325. doi: 10.1371/journal.pone.0193325.
- **A multicenter randomized controlled comparison of three renutrition strategies for the management of moderate acute malnutrition among children aged from 6 to 24 months (the MALINEA project).** Vray M, Hedible BG, Adam P, Tondeur L, Manirazika A, Randremanana R, Mainassara H, Briend A, Artaud C, von Platen C, Altmann M, Jambou R. Trials 2018 Dec 4; 19(1):666. doi: 10.1186/s13063-018-3027-3.
- **Assessment of Risk, Vulnerability and Adaptation to Climate Change by the Health Sector in Madagascar.** Rakotoarison N, Raholijao N, Razafindramavo LM, Rakotomavo ZAPH, Rakotoarisoa A, Guillemot JS, Randriamialisoa ZJ, Mafilaza V, Ramiandrisoa VAMP, Rajaonarivony R, Andrianjafinirina S, Tata V, Vololoniaina MC, Rakotomanana E, Raminosoa VM. Int J Environ Res Public Health 2018 Nov 26; 15(12). pii: E2643. doi: 10.3390/ijerph15122643.
- **Avoiding a "big" baby: Local perceptions and social responses toward childbirth-related complications in Menabe, Madagascar.** Pourette D, Pierlovisi C, Randriantsara R, Rakotomanana E, Mattern C. Soc Sci Med. 2018 Oct 9; 218:52-61. doi: 10.1016/j.socscimed.2018.10.002.

- **Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014.** Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Herindrainy P, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Feno H, Hariniaina-Ratsima E, Rahelariavao T, Ndir A, Goyet S, Piola P, Randrianirina F, Garin B, Collard JM, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E. *Emerg Infect Dis.* 2018 Apr; 24(4):710-717. doi: 10.3201/eid2404.161977.
- **Burden and Epidemiology of Influenza- and Respiratory Syncytial Virus-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalization in Madagascar, 2011-2016.** Rabarison JH, Tempia S, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo NH, Ratsitorahina M, Heraud JM. *Influenza Other Respir Viruses.* 2018 Aug 28. doi: 10.1111/irv.12607.
- **Complications with use of misoprostol for abortion in Madagascar: between ease of access and lack of information.** Pourette D, Mattern C, Ratovoson R, Raharimalala P. *Contraception* 2018 Feb; 97(2):116-121. doi: 10.1016/j.contraception.2017.12.005.
- **Dietary diversity of 6- to 59-month-old children in rural areas of Moramanga and Morondava districts, Madagascar.** Rakotonirainy NH, Razafindratovo V, Remonja CR, Rasoloarijaona R, Piola P, Raharintsoa C, Rendremanana RV. *PLoS One.* 2018 Jul 13; 13(7):e0200235. doi: 10.1371/journal.pone.0200235. eCollection 2018.
- **Dynamique de l'offre de soins modernes et attractivité des espaces urbains à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso).** Kassie D, Karama F B, Sanou S, Fournet F. *Territoires d'Afrique* (10), dossier Dynamiques sanitaires et territoriales en Afrique : 19-30.
- **Epidemiology of severe acute respiratory infections from hospital-based surveillance in Madagascar, November 2010 to July 2013.** Razanajatovo NH, Guillebaud J, Harimanana A, Rajatonirina S, Ratsima EH, Andrianirina ZZ, Rakotoariniaina H, Andriatahina T, Orelle A, Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Richard V, Heraud JM. *PLoS One.* 2018 Nov 21;13(11):e0205124. doi: 10.1371/journal.pone.0205124. eCollection 2018.
- **Estimating sources and sinks of malaria parasites in Madagascar.** Ihantamalala FA, Herbreteau V, Rakotoarimanana FMJ, Rakotondramanga JM, Cauchemez S, Rahoilijaona B, Pennober G, Buckee CO, Rogier C, Metcalf CJE, Wesolowski A. *Nat Commun.* 2018 Sep 25; 9(1):3897. doi: 10.1038/s41467-018-06290-2.
- **Evaluating Effectiveness of Mass and Continuous Long-lasting Insecticidal Net Distributions Over Time in Madagascar: A Sentinel Surveillance Based Epidemiological Study.** Girond F, Madec Y, Kesteman T, Randrianariveolosia M, Rendremanana R, Randriamampionona L, Randrianasolo L, Ratsitorahina M, Herbreteau V, Hedje J, Rogier C, Piola P. *EClinicalMedicine.* 2018 Jul; 1:62-69. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.07.003.
- **First national iodine survey in Madagascar demonstrates iodine deficiency associated with low household coverage of iodized salt.** Rendremanana RV, Bastaraud A, Rabarijaona LP, Piola P, Rakotonirina D, Razafinimanana JO, Ramangakoto MH, Andriantsarafara L, Randriamasarijaona H, Tucker-Brown A, Harimanana A, Namana S. *Matern Child Nutr.* 2018 Oct 12, e12717. doi: 10.1111/mcn.12717.
- **Healthcare utilization, provisioning of post-exposure prophylaxis, and estimation of human rabies burden in Madagascar.** Rajeev M, Edosoa G, Hanitriniaina C, Andriamandimby SF, Guis H, Ramiandrasoa R, Ratovoson R, Randrianasolo L, Andriamananjara M, Heraud JM, Baril L, Metcalf CJE, Hampson K. *Vaccine.* 2018 Nov 30. pii: S0264-410X(18)31520-2. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011.
- **Identifying the etiology and pathophysiology underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project.** Vonaesch P, Rendremanana R, Gody JC, Collard JM, Giles-Vernick T, Doria M, Vigan-Womas I, Rubbo PA, Etienne A, Andriatahirintsoa EJ, Kapel N, Brown E, Huus KE, Duffy D, Finlay BB, Hasan M, Hunald FA, Robinson A, Manirakiza A, Wegener-Parfrey L, Vray M, Sansonetti PJ; AFRIBIOTA Investigators. *BMC Pediatr* 2018 Jul 19; 18(1):236. doi: 10.1186/s12887-018-1189-5.

- **Le rôle de la grand-mère dans les soins de la femme enceinte et de l'enfant** ». Rakotomanana E, Mattern C, Pourette D. In Pourette et al., « Femmes, enfants et santé à Madagascar : Approche anthropologiques comparées », EDITIONS HARMATTAN, pp. 161-171.
- **Observer la Terre pour appréhender spatialement les inégalités de santé : regard historique et prospectif sur l'utilisation de la télédétection dans le domaine de la santé**. Herbreteau V, Kassie D, Roux E, Marti R, Catry T, Attoumane A, Révillion C, Commins J, Dessay N, Mangeas M, Tran A. *Confins* (37), 29 p. <https://doi.org/10.4000/confins.15362>.
- **Plague: Bridging gaps towards better disease control**. D'Ortenzio E, Lemaître N, Brouat C, Loubet P, Sebbane F, Rajerison M, Baril L, Yazdanpanah Y. *Med Mal Infect*. 2018 May 14. 48(5): 307-317. doi: 10.1016/j.medmal.2018.04.393.
- **Reliability of rapid diagnostic tests to assess malaria trends through a fever sentinel surveillance network in Madagascar, 2013-2015**. Randrianasolo L, Ravaoarisoa E, Razanatsiorimalala S, Rakotomanana F, Ramarokoto T, Ramarokoto C, Randriamampionona L, Rakotoarivony C, Cotte A, Hedje J, Piola P, Randrianariveojosia M. *Journal of Tropical Diseases and Public Health* (2018) 6:5.
- **Sensitivity of Fever sentinel surveillance system to survey malaria trends in Madagascar, 2014-2015**. Randriamampionona L, Randrianasolo L, Rendremanana RV, Ramarokoto C, Cotte A, Ratsimbasoa A, Ratsitorahina M, Hedge J, Piola P. *Journal of Tropical Diseases and Public Health*, (2018) 6:5.
- **Single low-dose primaquine for blocking transmission of Plasmodium falciparum malaria - a proposed model-derived age-based regimen for sub-Saharan Africa**. Taylor WR, Naw HK, Maitland K, Williams TN, Kapulu M, D'Alessandro U, Berkley JA, Bejon P, Okebe J, Achan J, Amambua AN, Affara M, Nwakanma D, van Geertruyden JP, Mavoko M, Lutumba P, Matangila J, Brasseur P, Piola P, Rendremanana R, Lasry E, Fanello C, Onyamboko M, Schramm B, Yah Z, Jones J, Fairhurst RM, Diakite M, Malenga G, Molyneux M, Rwagacondo C, Obonyo C, Gadisa E, Aseffa A, Loolpapit M, Henry MC, Dorsey G, John C, Sirima SB, Barnes KI, Kremsner P, Day NP, White NJ, Mukaka M. *BMC Med* 2018 Jan 18; 16(1):11. doi: 10.1186/s12916-017-0990-6.
- **Spatial and temporal dynamics of malaria in Madagascar**. Ihantamalala FA, Rakotoarimanana FMJ, Ramiadantsoa T, Rakotondramanga JM, Pennober G, Rakotomanana F, Cauchemez S, Metcalf CJE, Herbreteau V, Wesolowski A. *Malar J* 2018 Feb 1; 17(1):58. doi: 10.1186/s12936-018-2206-8.
- **Spatial distribution modelling of Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) biting midges, potential vectors of African horse sickness and bluetongue viruses in Senegal**. Diarra M, Fall M, Fall AG, Diop A, Lancelot R, Seck MT, Rakotoarivony I, Allène X, Bouyer J, Guis H. *Parasit Vectors* 2018 Jun 8; 11(1):341. doi: 10.1186/s13071-018-2920-7.
- **Study on causes of fever in primary healthcare center uncovers pathogens of public health concern in Madagascar**. Guillebaud J, Bernardson B, Randriambolamanantsoa TH, Randrianasolo L, Randriamampionona JL, Marino CA, Rasolofo V, Randrianariveojosia M, Vigan-Womas I, Stivaktas V, Venter M, Piola P, Héraud JM. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jul 16; 12(7):e0006642. doi: 10.1371/journal.pntd.0006642.
- **Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa**. Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, Huus KE, Naharimanananirina T, Gondje BP, Nigatoloum SN, Vondo SS, Kaleb Kandou JE, Rendremanana R, Rakotondrainipiana M, Mazel F, Djorie SG, Gody JC, Finlay BB, Rubbo PA, Wegener Parfrey L, Collard JM, Sansonetti PJ; Afribiota Investigators. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115(36): E8489-8498. doi: 10.1073/pnas.1806573115.
- **Uneven malaria transmission in geographically distinct districts of Bobo-Dioulasso, Burkina Faso**. Soma D D, Kassie D, Sanou S, Karama F B, Ouari A, Mamaï W, Ouédraogo G A, Salem G, Dabiré R K, Fournet F. *Parasites and Vectors* 296, 10 p. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2857-x>.

- **Usefulness of environmental DNA for detecting *Schistosoma mansoni* occurrence sites in Madagascar.** Sato MO, Rafalimanantsoa A, Ramarokoto C, Rahetilahy AM, Ravoniarimbinina P, Kawai S, Minamoto T, Sato M, Kirinoki M, Rasolofo V, De Calan M, Chigusa Y. *Int J Infect Dis.* 2018; 76:130-136. doi: 10.1016/j.ijid.2018.08.018.

V.2. Communications orales

- **Can we make human plague history?** Baril L, Rakotoarimanana F, Rajerison M, Andrianaivomanana V, Ramasindrazana B, Girond R. Réunion DP-OI. 09 au 10 juillet 2018. Institut Pasteur Paris.
- **Comment la méthode photovoix peut-elle aider à l'analyse post-épidémique des perceptions de la peste à Antananarivo.** Mattern C. Journées Scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28 Mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Culicoides-borne diseases in the Indian Ocean: Examples of Bluetongue and Epizootic Hemorrhagic Disease fever viruses in Reunion Island.** Garros C, Grimaud Y, Veron L, Boucher F, Hoareau J, Tran A, Guis H, Cardinale E, Cetre-Sossah C. 21st Euro Society for vector Ecology (eSOVE) conference. 22 au 26 Octobre 2018. Palermo, Sicily, Italy.
- **Klebsiella pneumoniae carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, risk factors and genomic diversity.** Huynh Bt, Passet V, Rakotondrasoa A, Panunzi LM, Kerleguer A, De Lauzanne A, Piola P, Herindrainy P, Ndir A, Diallo T, Seck A, Astagneau ED, Guillemot D, Borand L, Bercion R, Vray M, Collard JM, Brisse S. 4th Institut Pasteur International Network Symposium 2018. 15 et 16 novembre 2018. Paris, France.
- **La plateforme « Early Warning System, EWS » - Réseau Sentinelle Madagascar.** Randrianasolo SV. Atelier du réseau international des Instituts Pasteur. 2 au 4 juillet 2018. Yaoundé, Cameroun.
- **La réémergence d'une maladie « oubliée » : d'hier à aujourd'hui, l'épidémie de peste pour questionner la notion d'innovation à Madagascar.** Mattern C. Rencontre des Études Africaines (REAF). 12 Juillet 2018. Marseille, France.
- **La vaccination à la naissance face aux contextes malagasy : Apport de l'anthropologie pour évaluer la faisabilité d'une intervention vaccinale à la naissance contre l'hépatite B à Madagascar (projet NeoVac).** Razafiarimanana H, Mattern C, Giles-Vernick T, Pourette D. Rencontres des Études Africaines (REAF). 12 Juillet 2018. Marseille, France.
- **Les dépôts de médicaments à Madagascar : un acteur incontournable de la distribution pharmaceutique.** Mattern C. Colloque "Régulation, Marché et Santé : interroger les enjeux actuels du médicament en Afrique. 28 Mar 2018. Ouidah, Bénin.
- **Modelling temporal dynamics of Culicoides populations on Reunion Island (Indian Ocean) vectors of viruses of veterinary importance.** Grimaud Y, Guis H, Boucher F, Chiroleu F, Tran A, Rakotoarivony I, Duhayon M, Cetre-Sossah C, Esnault O, Cardinale E, Garros C. 15th International Symposium of Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE). 12 au 16 Novembre 2018. Chiang Mai, Thailand.
- **Modelling temporal dynamics of Culicoides populations on Reunion Island (Indian Ocean) vectors of viruses of veterinary importance.** Grimaud Y, Guis H, Boucher F, Chiroleu F, Tran A, Rakotoarivony I, Duhayon M, Cetre-Sossah C, Esnault O, Cardinale E, Garros C. 21st Euro Society for vector Ecology (eSOVE) conference. 22 au 26 Octobre 2018. Palermo, Sicily, Italy.
- **Proactive community case detection and management of malaria in rural communities of Madagascar: Results from a cluster randomized trial.** Ratovoson R, Kassie D, Ravelonarivo J, Andrianaranjaka V, Lopez K, Ohlstein L, Razanakotomalala V, Mangahasimbola R, Randrianirisoa S, Razafindrakoto J, Dentinger C, Kapesa L, Piola P, Steinhardt LC, a Randrianariveolosia M, Baril L. 67th ASTMH annual meeting. 28 Octobre au 01 Novembre 2018. New Orleans, USA.
- **Recourir à l'avortement médicamenteux à Madagascar : une pratique banalisée ? / Using medical abortion in Madagascar: a trivalized practice?.** Pourette D, Mattern C, Ratovoson R. Colloque

international GLOBALMED. Régulations, marchés, santé. Interroger les enjeux actuels du médicament en Afrique. 26 au 29 Mars 2018. Ouidah, Bénin.

- **Regards croisés sur la peste : Fléau du passé, réalité du présent à Madagascar.** Rakotosamimanana S, Mattern C, Rakotomanana E. Approche transdisciplinaire de la recherche sur la peste », Rencontre avec les chercheurs. Mars 2018. IFM, Antananarivo, Madagascar
- **Risk mapping for residues of medroxyprogesterone acetate in pigs.** Kassié D, Rakotoharinome VM, Tantely R, Mattern C, Baril L, Porphyre V. Rencontres QualiREG 2018. 19 au 23 Novembre 2018. Moroni, Comores.
- **Surveillance sentinelle des fièvres et du paludisme autochtone utilisant des nouvelles technologies d'information à Madagascar, 2015-2018.** Randrianasolo L, Randriamampionona L, Ramiranirina B, Rakotomanana F, Randrianasolo S, Ramarokoto T, Razafindrakoto J, Randremanana R, Dentinger C, Kapesa L, Ratsitorahina M, Ratsimbaoa A, Baril L. Célébration de la journée mondiale du paludisme. 25 avril 2018. Antananarivo, Madagascar
- **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 A, Rakotondramanga JM, Hedje J, Cotte A, Zigirumugabe S, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, Butts J, Rogier C, Piola P, Randrianarivelosia M, Steinhardt LC. 7th Multilateral Initiative on Malaria Panafrican Conference. CICAD. 15 au 20 avril 2018. Dakar-Sénégal
- **Une étude qualitative des pratiques d'utilisation des moustiquaires imprégnées dans quatre districts à Madagascar : barrières et facteurs incitants.** Rakotomanana E, Mattern C, Pourette D. Journée de partage sur le paludisme à l'occasion de la Journée Mondiale de la lutte contre le paludisme à Madagascar. Avril 2018. IPM, Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **A qualitative study to understand population's perception on plague after 2017 epidemic, Antananarivo, Madagascar.** Rakotosamimanana S, Mattern C, Rakotomanana E, Rabaonary E, Chevallier E, Ramamonjisoa J, Taglioni F, Rajerison L, Rakotomanana F, Baril L. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 67th Annual Meeting. 28 Octobre au 1er Novembre 2018. New Orléans, Etats-Unis.
- **Anthropological insights on antimicrobial resistance (AMR): practices of everyday use of antibiotics in Antananarivo, Madagascar.** Mattern C. Institut Pasteur International Network Symposium. 15-16 Novembre 2018. Paris, France.
- **Culicoides-borne diseases in the Indian Ocean: Examples of Bluetongue and Epizootic Hemorrhagic Disease fever viruses in Reunion Island.** Cetre-Sossah C, Veron L, Boucher F, Grimaud Y, Hoareau J, Benkimoun S, Tran A, Guis H, Cardinale E, Garros C. 15th International Symposium of Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE). 12 au 16 Novembre 2018. Chiang Mai, Thailand.
- **Evaluation de la faisabilité d'une intervention vaccinale à la naissance contre l'hépatite B à Madagascar.** Razafiarimanana H, Mattern C, Pourette D, Andriamandimby SF, Giles-Vernick T. Journées Scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar . 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Évaluation d'un système d'alerte précoce pour le paludisme par l'utilisation d'une technologie mHealth avec les agents communautaires dans des zones rurales reculées de 2013–2017, à Madagascar.** Ramarokoto TH, Randrianasolo L, Randriamampionona LB, Valentini Randrianasolo S, Bernardson B, Ramarokoto CE, Rakotondramanga JM, Randremanana R, Piola P, Baril L. EPICLIN 12 / 25ème Journées des Statisticiens des CLCC CHU Nice. 31 mai au 01 juin 2018. Nice, France.
- **Facteurs de risque du diabète à Moramanga, Madagascar – Comparaison de méthodes de sélection de variables selon p-value, critère d'information d'Akaike(AIC) et Lasso.** Randrianarijaona A, Ratovoson R,

Videau C, Rakotondramanga JM, Baril L. EPICLIN 12 / 25ème Journées des Statisticiens des CLCC CHU Nice. 31 mai au 01 juin 2018. Nice, France.

- **Heterogeneous malaria infection prevalence in Mananjary, on the rainy South Eastern coast of Madagascar.** Andrianaranjaka V, Rahlomalala EN, Rakotoarison A, Rasamoely V, Ratovoson R, Ravaoarisoa E, Randrianariveojosia M. 7th Multilateral Initiative on Malaria. 15 au 20 Avril 2018. Dakar, Senegal.
- **Influenza sentinel surveillance in Antsirabe, Madagascar, 2013 – 2016.** Rahanitriniaina J, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Razafiarisoa V, Randriamampionona L, Randremanana R, Rakotonandrasana H, Héraud JM, Baril L. 6 ème réunion du réseau africain de surveillance de la grippe, ANISE. 19 au 23 mars 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Integrating entomological covariates in a predictive model of malaria incidence in Farafangana (Madagascar): limitations and benefits.** Mader R, Guis H, Rakotondramanga JM, Girod R, Raharimalala FN, Baril L. European Congress of Epidemiology. 4 au 6 Juillet 2018. Lyon, France.
- **Moon phase effect on mosquito vectors of West Nile virus in Madagascar: biodiversity, abundance, host attractiveness and feeding rates.** Tantely LM, Guis H, Raharinirina MR, Randriananjantenaina I, Cardinale E, Garros C, Girod R. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 67th Annual Meeting. 28 au 1 Novembre 2018. New Orleans, Louisiana USA.
- **Perceptions du paludisme et usages de moustiquaires : comment la méthodologie Photovoice peut aider à l'analyse des pratiques autour du paludisme à Madagascar ».** Rakotomanana E, Mattern C, Pourette D. Journées Scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar. Mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Preliminary studies for the implementation of a novel One Health surveillance of arboviruses in the Indian Ocean.** Guis H, Tantely ML, Boucher F, Raharinirina MR, Cêtre-Sossah C, Grimaud Y, Cardinale E, Garros C, Girod R. InnovSur Conference. 16 au 18 Mai 2018. Montpellier, France.
- **Prevalence and risk factors associated to horse and wild bird infection by West Nile virus in Madagascar.** Guis H, Raveloarisoa BN, Rasamoelina VM, Rakotoharinome VM, Rabarisoa R, Raveloson B, Razafindralambo JR, Ravaomanana J, Cêtre-Sossah C, Kantorovitch V, Lancelot R, Beck C, Lecollinet S, Ravaomanana F, Randriamparany T, Raliniaina M, Filippone C, Heraud J-M, Cardinale E. 15th International Symposium of Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE). 12 au 16 Novembre 2018. Chiang Mai, Thailand.
- **Recourir à l'avortement médicamenteux à Madagascar : une pratique banalisée ?** Pourette D, Mattern C. Colloque "Régulation, Marché et Santé : interroger les enjeux actuels du médicament en Afrique". 28 Mars 2018. Ouidah, Bénin.
- **Réduction du paludisme suite à la prise en charge à domicile du paludisme à Mananjary.** Ratovoson R, Kassie D, Lopez K, Ravelonjatovo G, Razanakotomalala V, Razafindrakoto J, Kapesa L, Dentinger C, Randrianariveojosia M, Baril L. Journée du paludisme. 25/04/2018. Antananarivo.
- **Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole in Stenotrophomonas maltophilia isolated in a neonatology unit in Antananarivo, Madagascar.** Rabenandrasana M, Andrianoelina V, Bonneault M, Herindrainy P, Garin B, Delarocque Astagneau E, Andrianirina ZZ, Enouf V, Huynh BT, Opatowski L, Collard JM. 4th Institut Pasteur International Network Symposium 2018. 15 et 16 novembre 2018. Paris, France.
- **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 A, Rakotondramanga JM, Hedje J, Cotte A, Zigirumugabe S, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, Butts J, Rogier C, Piola P, Randrianariveojosia M, Steinhardt LC. Journée Mondiale du Paludisme. 25 avril 2018. Antananarivo, Madagascar.

- **Unprecedented Pneumonic Plague Epidemic in Madagascar, 2017: can we make plague history?** Rajerison M, Randremanana R, Nikolai B, Andrianaivoarimanana V, Bertherat E, Rasofolo V, Ratsitorahina M, Spiegel A, Cauchemez S, Laurence A, Baril L. ASTMH. 28 octobre au 01 novembre 2018. New Orléans, USA.
- **Use of spatial and geographic data to improve the Influenza-Like Illness cases surveillance in Madagascar.** Nari-Vony TF, Rakotondramanga JM, Randrianasolo L, Randriamamampionona L, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM, Baril L. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. 19 au 21 mars 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Utilisation des analyses spatiales et données géographiques pour améliorer la surveillance de syndromes grippaux (« Influenza-Like Illness ») à Madagascar.** Nari-Vony TF, Rakotondramanga JM, Randrianasolo L, Randriamamampionona L, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM, Baril L. EPICLIN 12 / 25ème Journées des Statisticiens des CLCC CHU Nice. 30 mai au 01 juin 2018. Nice, France.

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

- Perlinot HERINDRAINY. 19 Novembre 2018. Epidémiologie et transmission mère-enfant des EBLSE à Madagascar. Université De Versailles-Saint-Quentin-En-Yvelines (France). Thèse de sciences (PhD).

Unité des Helminthiases

L'Unité 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 a pour mission de développer la recherche sur les schistosomiasés et les géohelminthiases afin d'accélérer leur élimination à Madagascar.

Elle réalise des enquêtes parasitologiques afin de définir la situation épidémiologique des schistosomiasés et des géohelminthiases dans les différentes régions de l'île (parasitologie et malacologie), assure le suivi et évaluation des campagnes de traitement médicamenteux de masse (TMM) 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

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Dernière phase de l'évaluation de la lutte intégrée contre les parasitoses intestinales : Etude de l'impact du traitement de masse de routine contre les helminthiases et identification des zones à risque de transmission dans deux villages du district d'Ifanadiana : Fiche **Helminthiases-Ifanadiana**

I.2. Activités de santé publique/services

- Diagnostics de routine en réponse à des demandes individuelles et à celles des autres unités/services de l'IPM : Fiche **Helminthiases-LCB**

II. Faits marquants de l'année

Participation aux journées scientifiques lors de la célébration du 120^{ème} anniversaire de l'IPM.

III. Perspectives pour 2019

- Signature de l'accord de partenariat scientifique entre l'IPM et l'Université Médicale de Dokkyo, prévu pour le mois de janvier 2019 ;
- Extension de la capacité technique de diagnostic de l'Unité Helminthiases et de son Laboratoire Central Bilharziose avec d'autres méthodes comme la « Polymerase Chain Reaction » (PCR) ;
- Intégration dans la plateforme de lutte contre le péril fécal et le lavage des mains : expertise biologique en vue de l'étude d'impacts ;
- Promotion de l'éco-épidémiologie de la transmission des bilharziosés et des helminthiases transmises par le sol à Madagascar ;
- Multiplication des partenariats avec d'autres entités nationales et internationales oeuvrant dans le domaine de la bilharziose et des autres helminthiases.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Armand Rafalimanantsoa-Solofoniaina, Chef d'Unité, Médecin-Epidémiologiste d'Intervention
- Iharilanto Patricia Andrianjafy Rakotomanga, Adjoint au Chef d'Unité, PhD

Le personnel permanent

- Techniciens : 3 dont 1 surveillant
- Secrétaire : 1
- Personnel d'appui : 2

Les stagiaires

- Doctorant : 1
- Master 2 : 1
- Thésard en médecine vétérinaire : 1

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Usefulness of environmental DNA for detecting *Schistosoma mansoni* occurrence sites in Madagascar.** Sato MO, [Rafalimanantsoa A](#), [Ramarokoto C](#), [Rahetilahy AM](#), [Ravoniarimbinina P](#), Kawai S, Minamoto T, Sato M, Kirinoki M, Rasolofo V, De Calan M, Chigusa Y. *Int J Infect Dis* 2018; pii: S1201-9712(18)34507-7. doi: 10.1016/j.ijid.2018.08.018. IF: 3,202

V.2. Communications orales

- **La bilharziose à Madagascar : hier, aujourd'hui et demain.** [Rafalimanantsoa S A](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Les Bilharzioses à Madagascar.** [Rafalimanantsoa S A](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.

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

- Néant

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

VI.1. Formations et enseignements

- Cf. Listes

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

- Réseau francophone sur les Maladies Tropicales Négligées (MTN)

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. Mieux comprendre le fonctionnement de ce système immunitaire face aux agents pathogènes permet, de progresser dans le développement des tests de diagnostic adaptés au contexte local et inspirer de nouvelles stratégies thérapeutiques ou vaccinales.

L'unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI) mène des projets de recherche en Immunophysiopathologie sur des maladies ayant un impact majeur sur la santé des populations à Madagascar, en Afrique et dans l'Océan Indien. Ces projets de recherche visent à (i) décrypter les mécanismes de défense naturelle (réponses immunes cellulaires et anticorps) développés par l'Homme pour lutter contre les maladies infectieuses et (ii) développer des tests de diagnostic sérologique et moléculaire pour des pathologies telles que le paludisme, la cysticerose/neurocysticerose et la leptospirose, qui sévissent à Madagascar et dans l'Océan Indien. Depuis la dernière grande épidémie de peste qui a sévit à Madagascar en 2017, l'Unité est aussi impliquée dans un projet transversal et multidisciplinaire sur la peste afin de mieux comprendre le fonctionnement du système immunitaire au cours des infections à *Yersinia pestis*, développer des outils de diagnostic sérologique plus sensibles et guider le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et/ou vaccinales.

Associé à des activités de formation/enseignement (en immunologie et sur le paludisme) et de transfert de technologies 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'évaluer la réelle prévalence de maladies endémiques à Madagascar (paludisme, peste, téniasis/cysticerose et leptospirose, ...), d'explorer les interactions hôte-pathogène associées à la modulation des mécanismes d'invasion et du système immunitaire et aussi d'assurer un meilleur suivi des stratégies de lutte déployées sur cette île-continent afin de guider la formulation des stratégies d'intervention.

Afin de mener à bien les projets de recherche développés par l'unité et soutenir les projets de recherche en immunologie humorale et cellulaire menés au sein des différentes unités de l'IPM, beaucoup d'efforts ont été déployés pour, d'une part renforcer les compétences scientifiques et techniques du personnel de l'Unité et, d'autre part développer :

- Un plateau technique d'immunologie performant comprenant des équipements de pointe dont un cytomètre en flux 11-couleurs (Attune NxT doté d'un passeur de plaque, Thermo Fischer), un système de séparation magnétique des cellules immunes – AutoMacs (Mitenyi Biotech), un microscope inversé à fluorescence (Leica DMIL LED) et un plateau de sérologie dotée d'un appareil permettant de réaliser des analyses sérologiques ou moléculaires en multiplex (x-MAP, MagPix-Luminex).
- Un mini-plateau technique de production et de purification de protéines recombinantes en système bactérien (incubateur/agitateur bactériologique, extraction des protéines par la pression – Constant Systems/cell disrupter, purification des protéines par chromatographie – système AKTApurifier, analyse des protéines en gel de polyacrylamide-SDS-PAGE, ...).

I. Activités

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

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

- Caractérisation des nouvelles voies d'invasion de globules rouges/réticulocytes Duffy-négatif : fiche **IMI-PaluVivax**
- Finalisation du projet IMI- Antanifotsy : analyse de la cysticerose porcine après une campagne de traitement médicamenteux de masse (TMM) contre la téniaise menée par le Ministère de la Santé Publique et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans 3 communes du district d'Antanifotsy : fiche **IMI-Cysti-Antanifotsy**
- Etude de la prévalence de la cysticerose humaine et porcine et évaluation de l'impact des stratégies de lutte contre la téniaise et les parasitoses intestinales à Madagascar : fiche **IMI-Cysti-Ifanadiana**
- Diagnostic sérologique et moléculaire de la leptospirose humaine à Madagascar : fiche **IMI-LeptoDiag**
- Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la Leptospirose Humaine en milieu hospitalier à Madagascar → Projet TROI-LeptoPlus et fiche **IMI-LeptoDiag**
- Analyse des réponses immunes humorales et cellulaires au cours de la malnutrition infantile chronique → Projet AFRIBIOTA : fiches **IMI-AFRIBIOTA-ImmunoHealth**.
- Diagnostic et analyse des réponses immunes humorales et cellulaires chez des patients atteints de peste bubonique ou pulmonaire.

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

- 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-RC-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 : Fiche **Peste-PRIZM**
- 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, Unité de Génétique Fonctionnelle des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur-Paris) et Dr. Ousmane NDIATH : fiche **Entomo-G4-CV2**
- Renforcement des capacités de diagnostic du Centre de Biologie Clinique (CBC) : des protocoles sont en place pour le diagnostic de la cysticerose humaine (fiche **IMI-Cysti-Diag**) et en cours de développement pour le diagnostic de la leptospirose et la numération cellulaire par cytométrie de flux des populations lymphocytaires T CD4⁺ et CD8⁺ (suivi des patients atteints de SIDA-VIH).

II. Faits marquants de l'année

- **Paludisme.** Caractéristiques phénotypiques, fonctionnelles et immunologiques du paludisme à *P. vivax* et à *P. falciparum* (Projet IPalVivax-Duffy, Projets PTR-490 et PTR-535). Les investigations menées dans une zone endémique à *P. vivax* (district de Maevatanana) ont permis d'analyser les réponses immunes dirigées contre ce parasite et d'explorer les caractéristiques génétiques des isolats cliniques de *P. vivax*.
- **AFRIBIOTA/Malnutrition/EEP.** La poursuite 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 et l'Institut Pasteur à Paris (PTR-08.16, Afribiota-ImmunoHealth). Au cours de l'année 2018, les efforts ont été axés (1) sur la collecte et la conservation des échantillons biologiques (cellules immunitaires, plasmas, sérums, surnageants après stimulation et aspirations duodénales) nécessaires à la réalisation du volet immunologique du projet (WP7) et (2) à l'analyse par immunophénotypage et immunoprofilage des échantillons collectés. Ces prélèvements permettront d'analyser finement les changements immunologiques du système immunitaire systémique dans le contexte de la malnutrition chronique et/ou de l'EEP.

- **Téniase/Cysticercose.** La finalisation du projet pilote "TMM-Antanifotsy" et la mise en œuvre du second volet du projet "Cysti-Ifanadiana". Ce projet, menés en étroite collaboration avec l'unités des Helminthiases de l'IPM, le Stony Brook University (USA), le centre ValBio de Ranomafana et les autorités sanitaires locales vise à mesurer l'impact réel des stratégies de lutte contre les géo-helminthiases et la téniase sur ces parasitoses intestinales et les pathologies associées. Des missions de terrains dans deux villages enclavés (Mangevo et Ambinanindranofotaka) situés dans les communes de Ranomafana et Kelilalina (district d'Ifanadiana) ont permis de suivre, sur une période d'un an, l'efficacité des traitements en vigueur sur ces parasitoses intestinales et d'évaluer l'exposition des populations aux infections à *Ténia solium* (téniase et cysticercose).
- **Leptospirose.** La mise en place et le démarrage du volet Leptospirose du programme multidisciplinaire TROI "Traquer les risques dans l'Océan Indien" en collaboration avec l'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique (IPM), l'Unité de Virologie (IPM) et le CIRAD-La Réunion. Ce projet vise à renforcer le diagnostic et la surveillance de la Leptospirose Humaine en milieu hospitalier à Madagascar.
- **Action Rotary Paludisme Madagascar 2017-2018.** La mise en place d'un partenariat entre le Rotary club International, la Direction Internationale de l'Institut Pasteur à Paris et l'IPM pour soutenir la lutte contre le paludisme à Madagascar. Cette Action qui a impliqué les Clubs Rotary de Versailles Parc, Bruxelles Forêt de Soignes, Tamatave et des Districts 2170 et 1660 a permis de financer l'acquisition d'équipements de pointes (dont un appareil de qPCR – QuantStudio 3 – Thermo Fischer, un microscope inversé à fluorescence – Leica DMIL/LED, un hémoglobinomètre et un congélateur -80°C) pour renforcer la lutte contre le paludisme. Le financement obtenu a aussi permis de dispenser un atelier de formation sur le paludisme au personnel de Santé du District Sanitaire d'Antananarivo Atsimondrano sur le diagnostic biologique du paludisme, formation adaptée au contexte local d'élimination du paludisme dans les Hautes Terres Centrales de Madagascar (12-16 novembre 2018).
- **La seconde édition du cours international du Réseau des Institut Pasteur sur les "Techniques de l'Immunologie".** Fruit d'une collaboration entre l'IPM et l'Institut Pasteur à Paris (IP Paris), cette formation pour but de dispenser localement un enseignement d'immunologie (centré surtout sur les cellules B) à la fois théorique et pratique permettant aux scientifiques une meilleure compréhension et maîtrise des technologies modernes de l'immunologie. La seconde édition qui s'est déroulée du 15-26 octobre 2018 a permis d'initier 19 scientifiques à la complexité du système immunitaire et à la diversité des techniques permettant de l'étudier.
- **L'implication de l'Unité dans l'analyse des réponses immunes cellulaires et humorales au cours de la peste bubonique et pulmonaire.** Cette nouvelle thématique menée en étroite collaboration avec l'unité Peste (IPM), l'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique (IPM) et l'Unité des Yersinia (IP Paris) vise à renforcer le diagnostic sérologique des infections à *Yersinia pestis* et à mieux comprendre les réponses immunes cellulaires au cours de cette pathologie.

III. Perspectives pour 2019

- Continuer à 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.
- Organiser une formation théorique et pratique sur le paludisme pour les personnels impliqués dans les programmes de lutte contre le paludisme à Madagascar.

- Valoriser les fruits des travaux de recherche menés au sein de l'Unité (publications, séminaires, congrès).

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
- Rado Lalaina Rokotoharison, ingénieur biotechnologie

Le personnel permanent

- Technicienne, Surveillante : 1
- Technicien, Gestionnaire des Stocks : 1

Le personnel non permanent

- Gestionnaire de projet : 1
- Techniciens : 2
- Agent d'entretien : 1

Les stagiaires

- Thèse de sciences : 4
- Master 2 : 1

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Genetic diversity in two *Plasmodium vivax* protein ligands for reticulocyte invasion.** Roesch C, Popovici J, Bin S, Run V, Kim S, Ramboarina S, Rakotomalala E, Rakotoarison RL, Rasoloharimanana T, Andriamanantena Z, Kumar A, Guillotte-Blisnick M, Huon C, Serre D, Chitnis CE, Vigan-Womas I, Menard D. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Oct 22;12(10):e0006555. doi: 10.1371/journal.pntd.0006555. IF 4.367
- **Identifying the etiology and pathophysiology underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project.** Vonaesch P, Randremanana R, Gody JC, Collard JM, Giles-Vernick T, Doria M, Vigan-Womas I, Rubbo PA, Etienne A, Andriatahirintsoa EJ, Kapel N, Brown E, Huus KE, Duffy D, Finlay BB, Hasan M, Hunald FA, Robinson A, Manirakiza A, Wegener-Parfrey L, Vray M,

Sansonetti PJ; AFRIBIOTA Investigators. *BMC Pediatr* 2018 Jul 19; 18(1):236. doi: 10.1186/s12887-018-1189-5. IF 2.042

- **Optimization of a magnetic bead-based assay (MAGPIX®-Luminex) for immune surveillance of exposure to malaria using multiple Plasmodium antigens and sera from different endemic settings.** Varela ML, Mbengue B, Basse A, Loucoubar C, Vigan-Womas I, Dièye A, Toure A, Perraut R. *Malar J.* 2018 Sep 6; 17(1):324. doi: 10.1186/s12936-018-2465-4. IF 2,845
- **Study on causes of fever in primary healthcare center uncovers pathogens of public health concern in Madagascar.** Guillebaud J, Bernardson B, Randriambolamanantsoa TH, Randrianasolo L, Randriamampionona JL, Marino CA, Rasolofo V, Randrianariveojosia M, Vigan-Womas I, Stivaktas V, Venter M, Piola P, Héraud JM. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Jul 16;12(7):e0006642. doi: 10.1371/journal.pntd.0006642. IF 4,367
- **Evidence of Insecticide Resistance to Pyrethroids and Bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano, Marovoay District, Madagascar.** Rakotondranaivo T, Randriamanarivo SF, Tanjona MR, Vigan-Womas I, Randrianariveojosia M, Ndiath MO. *Biomed Res Int.* 2018 Oct 8; 2018:5806179. doi: 10.1155/2018/5806179. eCollection 2018. IF 2,583

V.2. Communications orales

- **Analysis of receptor-ligand interactions involved in host cell invasion by Plasmodium vivax merozoites: Building the rationale for a blood stage malaria vaccine.** Inès Vigan-Womas, Chetan Chitnis, Didier Ménard. *Plasmodium Vivax Symposium*, 7th MIM Pan African Malaria Conference, 15-20 Avril 2018, Dakar, Sénégal.
- **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.** I.Vigan-Womas, R. Wiegand, E. Ravaoarisoa, A. Harimanana, JM Rakotondramanga, J. Hedje, A. Cotte, S. Zigirumugabe, T. Kesteman, T. Rasoloharimanana, E. Rakotomalala, J. Butts, C. Rogier, P. Piola, M. Randrianariveojosia, L. Steinhardt. 7th MIM Pan African Malaria Conference, 15-20 Avril 2018, Dakar, Sénégal.
- **Understanding, detecting and interrupting malaria transmission to achieve elimination: Conceptual approaches and strategic initiatives from the Institut Pasteur International (IPIN). Immunology for Elimination.** Inès Vigan-Womas. IPIN Symposium, 7th MIM Pan African Malaria Conference, 15-20 Avril 2018, Dakar, Sénégal.
- **La leptospirose à Madagascar : maladie négligée et problème émergent de Santé Public ?** Inès Vigan-Womas. Journées scientifiques des 120 ans de l'IPM, Institut Pasteur de Madagascar, 28-30 mai 2018.
- **Le système SHERPADESxMAP : Une technologie innovante de sérologie en multiplex pour un diagnostic et une surveillance multi-pathogènes.** Vigan-Womas I, Jessica Vanhomwegen, Jean-Claude Manuguerra, Christophe Batejat, Marie-Louise Gougeon, Philippe Desprès. Journées scientifiques des 120 ans de l'IPM, Institut Pasteur de Madagascar, 28-30 mai 2018.
- **Téniaise/Cysticercose/Neurocysticercose : situation actuelle, outis de diagnostic et stratégies de lutte "One-Health".** A. Rahantamalala, J. Razafimahefa, S. Ramiandrasoa, V.M. Rakotoharinome, I. Vigan-Womas. Journées scientifiques des 120 ans de l'IPM, Académie des sciences de Madagascar, 30 mai 2018.

V.3. Communications affichées

- 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. I.Vigan-Womas, R. Wiegand, E. Ravaoarisoa, A. Harimanana, JM Rakotondramanga, J. Hedje, A. Cotte, S. Zigirumugabe, T. Kesteman, T. Rasoloharimanana, E. Rakotomalala, J. Butts, C. Rogier, P. Piola, M. Randrianariveojosia, L. Steinhardt. Journée Mondiale de Lutte contre le Paludisme, 25 Avril 2018, Antananarivo, Madagascar.

- Posters sur les principales thématiques de l'Unité (5) : Paludisme, Paludisme à *Plasmodium vivax*, Cysticercose, Leptospirose, Malnutrition infantile (projet Afribiota, volet Immunologie). Journées scientifiques des 120 ans de l'IPM, Institut Pasteur de Madagascar, 28-30 mai 2018.

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

VI.1. Formations et enseignements

- Formations et Enseignements : 2 (cf. chapitre formation)
- Formations reçues : 12
- Enseignements pratiques universitaires : 1

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

- Marlène GOUPEYOU-YOUMSI, 5 octobre 2018. Contribution des anophèles à la transmission de *Plasmodium falciparum* et de *Plasmodium vivax* à Madagascar. Mise en place d'une plateforme expérimentale pour l'étude de leur compétence vectorielle. Université Pierre et Marie Curie, PARIS IV. Du 01/02/2015 au 31/09/2018 (4 ans).
- Tahina Sylvie SOLOFOMAMPIONONA, 18 décembre 2018. Développement d'un test sérologique pour le diagnostic de la cysticercose porcine. Université d'Antananarivo, Master 2.

VI.3. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- 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.
- 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'Élevage de Madagascar, Institut Pasteur de Madagascar.

Unité des Mycobactéries

L'Unité des Mycobactéries comprend le Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM) qui effectue les diagnostics de référence de la tuberculose (TB) pour l'IPM et pour le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) du Ministère de la Santé Publique (fiche **TB-CNRM**). Elle a aussi des activités de recherche et des activités de surveillance de la résistance aux antituberculeux pour le PNLT. Les antibiogrammes sont réalisés essentiellement pour les cas déjà traités (échec, rechute ou reprise de traitement) dans le cadre du programme de prise en charge des tuberculoses multirésistantes (TB-MR) du PNLT (fiche **TB-MR**). L'Unité effectue aussi l'évaluation et la mise en place de nouveaux outils pour le diagnostic de TB, la détection des résistances ainsi que l'étude de la diversité et la transmission 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), appliquée que fondamentale.

Activités coordonnées par l'entité

- Traitement de la tuberculose observée par les drones en zone enclavée de Madagascar : fiche **TB-DROTS**
- Utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte : fiche **TB-DROP-GCA**
- Evaluation du test QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-P) pour dépister l'infection tuberculeuse chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 12 ans à Moramanga, Madagascar et à St Louis, Sénégal : fiche **TB-EDCTP-MTBVAC**
- Evaluation du test QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-P) en combinaison avec la molécule HBHA pour le suivi de l'efficacité du traitement antituberculeux : fiche **TB-HINT**
- 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**
- Séquençage de génomes complets de *M. tuberculosis* dans une région à forte incidence en TB: fiche **TB-WGS-OXF**

I.2. Activités de santé publique/services

- Diagnostic et suivi du traitement des patients à risque ou atteint de tuberculose multi-résistante à Madagascar : fiche **TB-MR**
- Evaluation et mise en place de nouveaux outils de diagnostic de TB et des résistances : fiche **TB-CNRM**

II. Faits marquants de l'année

- Participation dans le consortium international CRYPTIC (*Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis*)
- Lancement du projet TB-HINT, financé par la Fondation Mérieux
- Lancement du recrutement des participants pour le projet TB-DROP financé par le Grand Challenges Africa.
- Lancement du projet MTBVAC, financé par l'EDCTP.
- Acceptation du financement du projet INTENSE-TB par l'EDCTP pour l'amélioration du diagnostic et du traitement de la tuberculose méningée
- Acceptation du financement du projet TB-PRISONS par l'Initiative 5% pour l'amélioration de suivi des patients TB (projet coordonné par l'unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique)

- Acceptation du financement du projet APRECIT par l'Initiative 5% pour l'amélioration de suivi des contacts de patients TB à Madagascar et au Cameroun.
- Obtentions de fonds de la World Intellectual Property Organization (WIPO) pour le détachement d'un Post-Doc de l'IPM à la Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research (WEHI)
- Lancement du séquençage par le MinION avec la visite de cadres de l'Université d'Oxford dans le cadre du projet TB-WGS financé par le Wellcome Trust Formation.

III. Perspectives pour 2019

- Lancement du projet INTENSE-TB financé par l'EDCTP sur le renforcement de la prise en charge des TB méningées
- Lancement de deux projets des projets APRECIT et TB-PRISONS financés par l'Initiative 5%.
- Dissémination des résultats du projet TB-DROT

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Chef de l'Unité, PhD
- Mamy Serge RAHERISON, chef du Centre National de Référence des Mycobactéries, MD
- Astrid KNOBLAUCH, (*Swiss Tropical Public Health, Suisse*), chercheur invité, PhD
- Simon GRANDJEAN LAPIERRE, chercheur invité (CHU de Montréal, Canada), MD, MSc
- Paulo RANAIVOMANANA, post-doctorant (financé par EDCTP et WIPO) (détaché auprès de la *Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Australie*), PhD
- Marie Sylvianne RABODOARIVELO, post-doctorante (financée par l'Université d'Oxford, GB), PhD

Le personnel permanent

- Surveillante : 1
- Correspondante Qualité : 1
- Techniciens : 4
- Agents de laboratoire : 3
- Project Manager : 1
- Assistante Administrative : 1
-

Les stagiaires

- Master 2 : 2
- Master 1 : 1

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Cytokine Biomarkers Associated with Human Extra-Pulmonary Tuberculosis Clinical Strains and Symptoms.** [Ranaivomanana P](#), Raberahona M, Rabarioelina S, Borella Y, Machado A, Randria MJD, Rakotoarivelo RA, [Rasolofo V](#), [Rakotosamimanana N](#). *Front Microbiol* 2018; 9:275. doi: 10.3389/fmicb.2018.00275. IF: 4.076.
- **Detection of multidrug-resistant tuberculosis from stored DNA Samples: A multicenter study.** [Rabodoarivelo MS](#), Brandao A, Cergole Novella MC, C Bombonatte AG, Imperiale B, [Rakotosamimanana N](#), Morcillo N, [Rasolofo V](#), Palomino JC, Martin A. *Int J Mycobacteriol* 2018; 7(1): 40-44. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_193_17. IF: 0.98
- **Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Madagascar.** Rakotoarivelo R*, Ambrosioni J*, [Rasolofo V*](#), Raberahona M, [Rakotosamimanana N](#), Andrianasolo R, Ramanampamonjy R, Tiaray M, Razafimahefa J, Rakotoson J, Randria M, Bonnet F, Calmy A; MadaXpert Study Group. *Int J Infect Dis* 2018; 69:20-25. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.017. IF: 3,202. (*: equal contribution)

V.2. Communications orales

- **Risk of developing multi-drug resistance among patients with tuberculosis treatment failure is associated with *M. tuberculosis* Lineage 1 in Madagascar.** [Rakotosamimanana N](#), [Meunier E](#), [Rabodoarivelo MS](#), [Grandjean Lapierre S](#), [Knoblauch A](#), [Raherison M](#), [Rasolofo V](#). "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. 15-16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France.
- **Diagnostic accuracy of smear microscopy, TB-LAMP, GeneXpert assay and solid media culture for the detection of pulmonary TB in Madagascar.** [Rakotosamimanana N](#), [Raharimanga V](#), [Raherison M](#), [Rakotoson A](#), [Rakotonirina J](#), [Rasolofo V](#). 49th International Conference of the Union. October 2018. The Hague, The Netherlands.
- **Drones en Santé : Projet DrOTS Université Stony Brook & Institut Pasteur.** [Grandjean Lapierre S](#). Rencontre avec un Chercheur.30 Juin 2018. Institut français à Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Point of care *Mycobacterium tuberculosis* whole genome sequencing in remote rural Madagascar.** [Grandjean Lapierre S](#), [Rakotosamimanana N](#). London Calling Meeting. 24-25 mai 2018. Londres, Grande-Bretagne.
- **Lutte contre la tuberculose : de la pailleuse du laboratoire vers la guérison du patient.** [Rakotosamimanana N](#), [Rasolofo V](#). Session plénière de l'Académie Malgache. 26 Avril 2018. Akademia Malagasy, Antananarivo, Madagascar.
- **Historique des drones en santé et le projet drone de l'Université Stony Brook & Centre ValBio.** [Grandjean Lapierre S](#). Journée « Amélioration de l'Accès aux Soins par les Drones ». 13 mars 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Outils de lutte et de suivi des tuberculoses multi-résistantes au traitement à Madagascar.** [Rakotosamimanana N](#). Journées de la SPIM. Juillet 2018. Académie Malgache, Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Five years of tuberculosis multi-drug resistance survey in Madagascar.** [Rakotosamimanana N](#), [Knoblauch A](#), [Raherison MS](#), [Randriamanana D](#), [Grandjean Lapierre S](#), [Rasolofo V](#). "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. 15-16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France.
- **Multidrug-resistant tuberculosis of children within the on-going TB-KIDS study in Abidjan, Antananarivo and Yaoundé.** N'Guessan K, Itchy V, Akpafi E, Irie-Bi M, [Raharimanga V](#), Mbouchong V,

Tejiokem M, Randremanana R, Eyangoh S, Rasolofo V, Victoir K and the TB-KIDS Study group. "Combating Resistance : microbes and vectors" Symposium. 15-16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France.

- **Latent tuberculosis infection detection by IGRA using *Mycobacterium tuberculosis* alternative Desaturase A1 immune-dominant antigen.** Rakotosamimanana N, Raharimanga V, Ratovoson R, Richard V, Zumla A, Doherty MT, Gicquel B, Rasolofo VR. Nineth EDCTP Forum. 17-21 October 2018. Lisbon, Portugal.
- **Drone Observed Therapy System (DrOTS) for TB Control in Rural Madagascar: Perceptions of Local Actors.** Nouvet E, Knoblauch AM, Grandjean Lapierre S, Passe I, Andriamiadanarivo A, Razafimdrina K, Ravelona M, McKinney J, Rakotosamimanana N, Small PM. 49th International Conference of the Union. October 2018. The Hague, The Netherlands.
- **DrOTS: Drone Observed Therapy in Remote Madagascar.** Small P, Andriansolo R, Grandjean Lapierre S, Knoblauch A, Rakotosamimanana N. TB REACH Innovation summit. Septembre 2018. New York, USA.

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

- Marie Sylvianne RABODOARIVELO, soutenu le lundi 3 mai 2018. Amélioration de l'accès au diagnostic rapide de la résistance de *M. tuberculosis* aux antituberculeux. Thèse de sciences (PhD). Université d'Antananarivo, Madagascar.
- Harrissa ANDRIAMAHEFA, soutenu le 9 Juillet 2018. Etude de la relation entre famille génétique de souches cliniques *M. tuberculosis* et les formes cliniques de la tuberculose. Mémoire de Master 1 Diagnostic et traçabilité des environnements chimiques et biologiques. Université de Montpellier, France

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

VI.1. Formations et enseignements

- Formations données: 2
- Formations reçues : 7
- Enseignements magistraux : 2
- Enseignements pratiques universitaires : 1

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

- PNLT-Ministère de la Santé Publique de Madagascar via le CNRM (Comité technique National)
- Membre du groupe de coordination 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. Le LCP est le laboratoire national référent pour le diagnostic biologique de la peste à Madagascar et dans la région Africaine. Le LCP a été quatre fois désigné comme Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste, une demande de désignation de l'Unité Peste comme CCOMS est actuellement en cours.

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-Recherche Clinique, d'Entomologie Médicale et d'Immunologie des Maladies Infectieuses. Actuellement, les activités de recherche sont orientées vers la compréhension de la persistance de la peste à Madagascar et aborde en particulier les caractéristiques génétiques de l'agent pathogène, les réservoirs et leur écologie. 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. La mise en place et/ou évaluation d'autres outils de diagnostic a été entreprise.

I. Activités

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

Les activités de recherche de l'unité :

- Zoonoses des rongeurs : facteurs environnementaux et socio-économiques associés aux risques : fiche **Peste-PRIZM**
- Etude épidémiologique des Rickettsioses à Madagascar : fiche **Peste-RICK**
- Circulation de la leptospirose chez le bétail des abattoirs de Madagascar : fiche **Peste-LEPTO**
- Détection de produit de métabolite volatile (VOCs) indicateur de résistance aux antibiotiques chez *Y. pestis* : fiche **Peste-VOCs**
- Persistance de la peste dans un foyer actif: Efficacité des systèmes de surveillance et implication dans la santé publique : fiche **Peste-IRBA**
- Evaluation d'outils de diagnostic « FilmArrayBiothreat Panel et Lateral Flow Immunoassay » de la peste humaine à Madagascar : fiche **Peste-PoN**
- Evaluation du test Global Fever Panel (FilmArray) pour le diagnostic de la peste : fiche **Peste-FILMARRAY**

I.2. Activités de santé publique/services

L'unité peste héberge le Laboratoire Central de la Peste qui est aussi CCOMS et assure les activités de santé publique suivantes :

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

II. Faits marquants de l'année

- L'année 2018 est la période post épidémie de peste pulmonaire qui a touché la capitale Antananarivo et la ville portuaire de Toamasina. De ce fait, elle a été marquée par des réunions demandant la présence effective des scientifiques l'unité. Ensuite, plusieurs projets d'évaluation d'outils de diagnostic ont été proposés et mis en place à l'unité dans le but de prendre en compte les recommandations de la revue après cette épidémie.
- Mise en place d'un projet de développement de contre-mesures médicales à la peste à Madagascar suite à la visite d'un représentant d'Expertise France (soutient financièrement la réalisation du projet) et Pr Eric Valade, de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA)

- La fin du 4^{ème} mandat CCOMS a été notifiée le mois de juin 2019. Une demande de nomination de CCOMS pour l'unité peste est en cours.

III. Perspectives pour 2019

- Pour l'année 2019, la finalisation des analyses dans le cadre de la modélisation de la transmission de la peste et les zoonoses figure parmi les priorités de l'unité pour nous permettre de prédire l'apparition de cas dans une zone donnée et élaborer des recommandations aux autorités sanitaires.
- L'étude de la viabilité de *Y. pestis* dans le sol sera mise en place.
- Dans le cadre de la démarche qualité, l'amélioration de l'animalerie rongeurs sauvages (élevage et salle d'infection pour le volet confirmation par amplification à la souris) est envisagée.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

Les cadres scientifiques

- Minoarisoa RAJERISON, Chef d'Unité, PhD
- VoahangyANDRIANAIVOARIMANANA, Adjointe au Chef d'unité, PhD
- SoanandrasanaRAHELINIRINA, Mammalogiste, PhD
- Beza RAMASINDRAZANA, Ecologiste, PhD
- Jerry Sylvio RAKOTONIAINA, Médecin détaché du Ministère, MD, MPH
- Rado Jean Luc RAKOTONONANAHARY, Ingénieur, Msc

Le personnel permanent

- Project-Manager: 1
- Surveillante : 1
- Techniciens:3 MSan, 1 technicien animalier IPM

Le personnel non permanent

- Techniciens : 5CDD et 2 préstataires
- Agent animalier : 1

Les stagiaires

- Master 2: 4
- Thèse: 3

- Agents de labo: 1 IPM, 1 Msan
- Agent animalier : 1

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Bat Astrovirus in Mozambique.** Hoarau F, Le Minter G, Joffrin L, Schoeman MC, Lagadec E, Ramasindrazana B, Dos Santos A, Goodman SM, Gudo ES, Mavingui P, Lebarbenchon C. *Virology*. 2018 Jun 20; 15(1):104. doi: 10.1186/s12985-018-1011-x. IF: 2.465
- **Biogeography of Leptospira in wild animal communities inhabiting the insular ecosystem of the western Indian Ocean islands and neighboring Africa.** Dietrich M, Gomard Y, Lagadec E, Ramasindrazana B, Le Minter G, Guernier V, Benlali A, Rocamora G, Markotter W, Goodman SM, Dellagi K, Tortosa P. *Emerging Microbes Infect* 2018 Apr 4; 7(1):57. doi: 10.1038/s41426-018-0059-4. IF: 6.032
- **Exposure to Yersinia pestis increases resistance to plague in black rats and modulates transmission in Madagascar.** Andrianaivoarimanana V, Rajerison M, Jambou R. *BMC Res Notes*. 2018 Dec 14;11(1):898. doi: 10.1186/s13104-018-3984-3. IF: à compléter
- **Mixed pneumonic plague and nosocomial MDR-bacterial infection of lung: a rare case report.** Andrianaivoarimanana V, Bertherat E, Rajaonarison R, Rakotondramaro T, Rogier C, Rajerison M. *BMC Pulm Med*. 2018 May 29; 18(1):92. doi: 10.1186/s12890-018-0656-y. IF: 2.721
- **Mixed Leptospira Infections in a Diverse Reservoir Host Community, Madagascar, 2013-2015.** Moseley M, Rahelinirina S, Rajerison M, Garin B, Piertney S, Telfer S. *Emerg Infect Dis* 2018 Jun; 24(6):1138-1140. doi: 10.3201/eid2406.180035. IF: 7.422
- **Plague: Bridging gaps towards better disease control.** D'Ortenzio E, Lemaître N, Brouat C, Loubet P, Sebbane F, Rajerison M, Baril L, Yazdanpanah Y. *Med Mal Infect*. 2018 May 14. 48(5): 307-317. doi: 10.1016/j.medmal.2018.04.393. IF: 0
- **Plasmid-mediated doxycycline resistance in a Yersinia pestis strain isolated from a rat.** Cabanel N, Bouchier C, Rajerison M, Carniel E. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51(2):249-254. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.015. IF : 4.253
- **Polychromophilus spp. (Haemosporida) in Malagasy bats: host specificity and insights on invertebrate vectors.** Ramasindrazana B, Goodman SM, Dsouli N, Gomard Y, Lagadec E, Randrianarivojosia M, Dellagi K, Tortosa P. *Malar J*. 2018 Aug 31; 17(1):318. doi: 10.1186/s12936-018-2461-8. IF: 2.845
- **Risk of maritime introduction of plague from Madagascar to Mayotte.** Rahelinirina S, Harimalala M, Margueron T, Ramihangihajason T, Mansotte F, Rajerison M, Pagès F, Boyer S. *Acta Trop*. 2018 Nov; 187:140-143. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.07.029. IF : 2.509

V.2. Communications orales

- **Plague in Madagascar: outbreaks, epidemiology and diagnostic capacities.** Kick-off meeting for the project ENdORSE-Madagascar. Rajerison M. 18-21 Juin 2018. Munich, Allemagne (presentation invitée)
- **Unprecedented pneumonic plague outbreak Madagascar 2017.** Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Rahelinirina S, Ramasindrazana B, Rakotonanahary RJL, Rahajandraibe S, Randremanana R, Rasolofo V, Cauchemez S, Baril L, Ratsitorahina M, Spiegel A. International workshop "Can we make plague history?". 09-10 Juillet 2018. Paris, France (presentation invitée)
- **Unprecedented pneumonic plague outbreak Madagascar 2017.** Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Rahelinirina S, Ramasindrazana B, Rakotonanahary RJL, Rahajandraibe S, Randremanana R, Rasolofo V, Cauchemez S, Baril L, Ratsitorahina M, Spiegel A. 16th Medical Biodefense Conference 2018., 28- 31 Octobre 2018, Munich, Allemagne (presentation invitée)

- **Identification of asymptomatic plague cases and immune response study, Madagascar.** Andrianaivoarimanana V, Lantoniaina AI, Andrianalimanana S, Carniel E, Ratsitorahina M&Rajerison M. 16th Medical Biodefense Conference 2018., 28- 31 Octobre 2018, Munich, Allemagne.
- **First molecular detection of pathogenic *Leptospira* in livestock from slaughterhouses in Madagascar.** Rahelinirina S, Moseley M, Ravaoarinoro SM, Ramanohizakandriny E, Andriamiamanana F, Rajerison M, Rakotoharinome VM, Telfer S. Leveraging Genomic Diversity to Promote Animal and Human Health. 25-29 Novembre 2018. Kampala, Uganda.

V.3. Communications affichées

- Etude séro-épidémiologique des rickettsioses chez la population Malagasy. Rakotonanahary RJL, Harrison A, Maina AN, Jiang J, Richards A, Rajerison M, Telfer S. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar, 29-31 Mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- Serological evidence of typhus group and spotted fever group rickettsial exposure in humans, associated with molecular detection of *Rickettsia* spp. in fleas from Madagascar. Rakotonanahary RJL, Harrison A, Maina AN, Jiang J, Richards A, Andriantsimahavandy A, Rajerison M, Telfer S. 16th Medical Biodefense Conference 2018., 28-31 Octobre 2018. Munich, Allemagne.
- Sentinel surveillance to assess plague risk indicators in Antananarivo, Madagascar. Rahelinirina S, Miarinjara A, Randriamaherijaona S, Girod R, Rajerison M. 16th Medical Biodefense Conference 2018., 28-31 Octobre 2018. Munich, Allemagne.
- *Yersinia pestis* susceptibility to antimicrobials and resistance occurrence in Madagascar. Rakotoarimanana F, Andrianaivoarimanana V, Andrianalimanana S, Rahalison L, Rajerison M. ASTMH 67th Annual Meeting. 28 Octobre au 01 Novembre 2018. Nouvelle Orleans, Louisiane, USA.
- *Yersinia pestis* susceptibility to antimicrobials and resistance occurrence in Madagascar. Rakotoarimanana F, Andrianaivoarimanana V, Andrianalimanana S, Rahalison L, Rajerison M. 2018 Institut Pasteur International Network Symposium, 15-16 Novembre 2018. Paris, France.

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

- LANTONIANA IHARISOA Alice, 16 mars 2018. Etude de la réponse immune contre la peste. Université d'Antananarivo. Master 2.
- RANDRIANTSEHENO Lovasoa Nomena, 28 Mars 2018. Mise au point de la technique LAMP pour la détection de *Yersinia pestis* dans les prélèvements biologiques. Université d'Antananarivo, Master 2.

Unité de Recherche sur le Paludisme

L'unité de recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar (URP) œuvre essentiellement sur l'aspect parasitologique du paludisme. Les activités de l'unité portent sur l'évaluation de l'efficacité des antipaludiques ; le typage des marqueurs génétiques de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux principaux antipaludiques recommandés par la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar, sur la détection des infections plasmodiales, et la surveillance épidémiologique du paludisme au sens large du terme. Elle a aussi une activité de formation pour les professionnels de santé nouvellement recrutés pour différents projets ou dans le cadre des cours organisés à l'Institut Pasteur de Madagascar.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

En 2018, l'aspect formation des activités de l'URP est inclus dans la réalisation et la mise en place des projets. L'URP a appuyé en permanence le Groupe G4 et tous ceux qui ont travaillé pour les infections expérimentales à Andriba.

Activités coordonnées par l'entité

- Les principales réalisations indiquées dans ce rapport portent sur le Test d'Efficacité Thérapeutique (Projet TET) des médicaments recommandés respectivement en première et deuxième lignes pour la prise en charge des accès palustres non compliqués dont la combinaison fixe artésunate + amodiaquine (ASAQ) et la combinaison fixe arteméther + luméfantine (AL). L'Institut Pasteur de Madagascar a assuré sa réalisation dans deux sites d'étude dans la partie sud-est de Madagascar (Farafangana et Mananjary). Ce projet tend principalement vers l'étude du polymorphisme du gène *pfK13* - le marqueur génétique de la résistance à l'artémisinine et ses dérivés : Fiche TET

I.2. Activités de santé publique/services

- Les activités de service sont renvoyées vers les fiches activités

II. Faits marquants de l'année

Nos résultats mettent en évidence la bonne efficacité thérapeutique des combinaisons fixes artésunate + amodiaquine (ASAQ) et combinaison arteméther + luméfantine (AL) chez les enfants de 6 mois à 15 ans dans le sud-est de Madagascar, ce, 13 ans après leur utilisation à l'échelle nationale à Madagascar. Aussi, l'URP a développé des collaborations régionales avec un consortium de centres de recherche en Afrique qui s'implique dans l'étude génétique de *Plasmodium*.

III. Perspectives pour 2018

Le typage de *pfK13* chez des isolats de *P. falciparum* collectés pour le projet TET sera effectué en collaboration avec le CDC aux USA en 2019. Aussi, le projet PAMGEN (« Genetic interactions between human populations and malaria parasites in different environmental settings across Africa ») va commencer en 2019. Ce projet consiste à caractériser les parasites (*Plasmodium*) et les hôtes (anophèles et humain) et à mieux comprendre entre autres la susceptibilité des humains aux infections plasmodiales.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA, Chef d'Unité, PhD, HDR

Le personnel permanent

- Technicien : 5
- Secrétaire : 1
- Aide-technicien : 1
- Agent de laboratoire : 1

Le personnel non permanent

- Technicien : 1

Les stagiaires

- Thésard (sciences) : 1
- Thésard en médecine : 1

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Evidence of Insecticide Resistance to Pyrethroids and Bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano, Marovoay District, Madagascar.** Rakotondranaivo T, Randriamanarivo SF, Tanjona MR, Vigan-Womas I, Randrianariveლოსია M, Ndiath MO. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:5806179. doi: 10.1155/2018/5806179. IF : 2,583
- **Evaluating Effectiveness of Mass and Continuous Long-lasting Insecticidal Net Distributions Over Time in Madagascar: A Sentinel Surveillance Based Epidemiological Study.** Girond F, Madec Y, Kesteman T, Randrianariveლოსია M, Randremanana R, Randriamampionona L, Randrianasolo L, Ratsitorahina M, Herbreteau V, Hedje J, Rogier C, Piola P. *EClinicalMedicine* 2018; 1:62-69. doi:10.1016/j.eclinm.2018.07.003. IF : 0
- **Polychromophilus spp. (Haemosporida) in Malagasy bats: host specificity and insights on invertebrate vectors.** Ramasindrazana B, Goodman SM, Dsouli N, Gomard Y, Lagadec E, Randrianariveლოსია M, Dellagi K, Tortosa P. *Malar J.* 2018;17(1):318. doi: 10.1186/s12936-018-2461-8. IF : 2,845
- **Study on causes of fever in primary healthcare center uncovers pathogens of public health concern in Madagascar.** Guillebaud J, Bernardson B, Randriambolamanantsoa TH, Randrianasolo L, Randriamampionona JL, Marino CA, Rasolofo V, Randrianariveლოსია M, Vigan-Womas I, Stivaktas V, Venter M, Piola P, Héraud JM. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(7):e0006642. doi: 10.1371/journal.pntd.0006642. IF : 4,367

- **Spatio-temporal mapping of Madagascar's Malaria Indicator Survey results to assess *Plasmodium falciparum* endemicity trends between 2011 and 2016.** Kang SY, Battle KE, Gibson HS, Ratsimbao A, [Randrianariveლოსია M](#), Ramboarina S, Zimmerman PA, Weiss DJ, Cameron E, Gething PW, Howes RE. *BMC Med.* 2018;16(1):71. doi: 10.1186/s12916-018-1060-4. IF: 9,088
- **Echecs dans la lutte contre le paludisme à Madagascar.** [Randrianariveლოსია M](#), Ravelonarivo J, Ravaoarisoa E, Ravolanjarasoa L, [Andrianaranjaka V](#), Randriamampionona L, Rajaonarison P. *Bull. Acad. Natl. Arts Lett. Sci., Juin 2018; Tome XCVI/1: 137-141. ISSN 1728-4317.* IF : 0
- **Reliability of Rapid Diagnostic Tests to Assess Malaria Trends through a Fever Sentinel Surveillance Network in Madagascar, 2013-2015.** Randrianasolo L, [Ravaoarisoa E](#), [Razanatsiorimalala S](#), Ramarokoto T, Ramarokoto C, Randriamampionona L, Rakotoarivony C, Cotte A, Hedje J, Piola P, [Randrianariveლოსია M](#). *J Trop Dis* 2018; 6:287. doi:10.4172/2329-891X.1000287. IF : 0

V.2. Communications orales

- **Evidence of insecticides resistance to pyrethroids and bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano (Marovoay district), Madagascar.** Rakotondranaivo T, [Randrianariveლოსია M](#), Ndiath O. Combating Resistance: microbes and vectors. Institut Pasteur International Network Symposium, November 15-16, 2018, Paris, France.
- **Antimalarial herbal remedy inactive against *Plasmodium* sp: real threat from a public health perspective in Madagascar.** [Indriambelo A](#), [Ravaoarisoa E](#), [Raholimalala EN](#), Razafimahefa S, [Randrianariveლოსია M](#). 7th Pan-African MIM Conference, 15 au 20 Avril 2018, Dakar, Sénégal.
- **How the vector residual malaria transmission impact the global transmission in the context of malaria elimination.** Tanjona R, Rakotondranaivo T, Rafaraso L, [Randrianariveლოსია M](#), Ndiath O. 7th Pan-African MIM Conference, 15 au 20 Avril 2018, Dakar, Sénégal.
- **Comment retirer du marché des remèdes traditionnels dits antipaludiques inefficaces ?** [Randrianariveლოსია M](#). 27^{ème} Congrès de la Fédération Pharmaceutique de l'Océan Indien, 16 et 17 février 2018, Antananarivo, Madagascar.
- **Test de diagnostic rapide et élimination du paludisme sous les tropiques.** [Randrianariveლოსია M](#). 27^{ème} Congrès de la Fédération Pharmaceutique de l'Océan Indien, 16 et 17 février 2018, Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Evidence of insecticides resistance to pyrethroids and bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano, Marovoay district, Madagascar.** Rakotondranaivo T, Randriamanarivo SF, Tanjona R, Vigan-Womas I, [Randrianariveლოსია M](#), Ndiath O. 7th Pan-African MIM Conference. 15 au 20 avril 2018, Dakar, Sénégal.
- **Malaria resurgence in the highland of Madagascar.** [Ravaoarisoa E](#), [Andrianaranjaka V](#), Rakotomanga S, Ahmad A, [Randrianariveლოსია M](#). 7th Pan-African MIM Conference. 15 au 20 avril 2018, Dakar, Sénégal.
- **Heterogeneous malaria infection prevalence in Mananjary, on the rainy South Eastern coast of Madagascar.** [Randriamiarinjatovo D](#), [Andrianaranjaka V](#), [Raholimalala EN](#), Rakotoarison A, Rasamoely V, Ratovoson R, [Ravaoarisoa E](#), [Randrianariveლოსია M](#). 7th Pan-African MIM Conference. 15 au 20 avril 2018, Dakar, Sénégal.
- **Retour alarmant du paludisme sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar.** [Randrianariveლოსია M](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28 au 30 mai 2018, Antananarivo, Madagascar.
- **Surveiller l'émergence de *Plasmodium* résistant à l'artémisinine en Afrique dans un esprit de veille.** [Randrianariveლოსია M](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28 au 30 mai 2018, Antananarivo, Madagascar.

- **Assurance Qualité en Communications et Articles Scientifiques.** Andriantsoa JR, Rafidinarivo E, Randrianariveლოსია M, Rafatro H, Rasambainarivo JH, Ramanankasina E. Séance Plénière, Académie Malgache. 20 décembre 2018, Antananarivo, Madagascar.

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

- Tahina Mickaella ANDREAMBELOSON, soutenu le 19 Septembre 2018. Détection de l'infection plasmodiale par PCR chez les écoliers de Tsararano, Marovoay. Université d'Antananarivo, Faculté de médecine. Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine.

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 (CNR) pour la grippe, tous deux reconnus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le LNR pour la rage et le LNR pour les arbovirus. Depuis 2014, le Ministère de l'élevage a désigné l'unité de virologie comme Laboratoire de Référence National (ARRETE 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 niveau de sécurité biologique de type 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 ou Ebola.

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

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'entité

- Etudes des facteurs saisonniers dans la transmission des zoonoses virales des chauves-souris frugivores endémiques de Madagascar : Fiche **Viro-FaniVir**
- Epidémiologie moléculaire du virus grippal A/H1N1/pdm/09 à Madagascar : Fiche **Viro-EmoGrippe**
- Surveillance hospitalière de la tuberculose pulmonaire associée à la grippe à Antananarivo, Madagascar : Fiche **Viro-Grippe-TB**
- Diversité et distribution géographique des hantavirus à Madagascar et dans l'Océan Indien : Fiche **Viro-Hanta-MadOI**
- Saisonnalité et étude phylogénétique du virus respiratoire syncytial à Madagascar : Fiche **Viro-ViReSy**
- Surveillance virologique intensive de la circulation des poliovirus avant et après introduction du vaccin polio oral bivalent : Fiche **Viro-Switch-VPOb**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Nouvelle approche de lutte contre la malnutrition infantile : Fiche **UBE-Microbiote Afribiota**
- Surveillance hospitalière des zoonoses à Madagascar (étude pilote) : Fiche **EPI-RC-LEPTOPLUS**
- Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar : Fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**
- Etude des zoonoses liées aux rongeurs et des arboviroses à Madagascar : Fiche **Peste-PRISM**

I.2. Activités de santé publique/services

- Surveillance des cas de décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo : Fiche **Viro-SuDIRA**
- Surveillance de la grippe et des infections respiratoires à Madagascar : Fiche **Viro-SurGIR**
- Surveillance des poliovirus et des paralysies flasques aiguës à Madagascar : Fiche **Viro-SurvPolioPFA**
- Surveillance laboratoire de la Rage à Madagascar : Fiche **Viro-SurRage**
- Surveillance des arboviroses à Madagascar : Fiche **Viro-SurvArbo**
- Surveillance de la rougeole à Madagascar : Fiche **Viro-SurvRo**

II. Faits marquants de l'année

L'Unité de Virologie a organisé la 6^{ème} conférence internationale du réseau africain de surveillance et d'épidémiologie de la grippe (ANISE). Plus de 150 scientifiques de près de 50 pays ont participé à cet évènement. La conférence a été suivie de deux ateliers de formation en virologie et en épidémiologie.

Pour la 5^{ème} année consécutive, le CNR pour la Grippe de l'Institut Pasteur de Madagascar a obtenu 100% de réussite aux deux récents contrôles externes de la qualité (CEQ) coordonnés par l'OMS. L'équipe du CNR Grippe a pu identifier moléculairement et avec 100% d'exactitude, l'ensemble des virus grippaux humains saisonniers (H1, H3 et B) ainsi que les virus grippaux aviaires (H5, H7 et H9). Par ailleurs, le test moléculaire mise en place récemment au CNR, pour la détection des souches résistantes à l'Oseltamivir a permis également d'identifier correctement la souche résistante présente dans le contrôle qualité. Enfin, le CNR a réussi avec 100% de succès l'isolement sur cellule et la caractérisation antigénique des virus grippaux humains (H1, H3 et B). Les LNR pour la poliomyélite et la rougeole ont été accrédités par des experts OMS.

En fait, l'année 2018 se caractérise par la première épidémie majeure de rougeole depuis plus de 10 ans. Le LNR rougeole a joué un rôle important en informant rapidement le Ministère de la Santé Publique lors du diagnostic d'un cluster de cas positifs pour la rougeole à Antananarivo Avaradrano et Renivohitra au mois d'octobre 2018. Depuis, le LNR assure dans les temps et sans rupture, toutes les demandes de diagnostic rougeole.

III. Perspectives pour 2019

En termes de surveillance des maladies à potentielles épidémiques, l'Unité de Virologie va continuer à appuyer techniquement la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique, à travers la mise en place des nouveaux Centres de Santé Biologiques référents (CSB-R).

Enfin, l'Unité de Virologie s'engage dans une réforme organisationnelle interne afin de créer en son sein des laboratoires et/ou services ayant une autonomie de fonctionnement élargie et dirigés par des cadres scientifiques malgaches. Par ailleurs, la création en interne d'une « task force » sera effective en 2019. Cette « task force » consistera en la formation d'un pool de techniciens et cadres habilités sur l'ensemble des techniques mises en œuvre lors d'épidémies. Ils pourront être ainsi affectés au diagnostic rapide en cas d'épidémie. Ils pourront éventuellement être déployés sur le terrain si nécessaire.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

Les cadres scientifiques

- Jean-Michel HERAUD, Chef d'Unité, PhD, HDR,
- Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Adjointe au chef d'unité et responsable technique du LNR de la Rage, MD, PhD.
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY, Responsable technique du LNR OMS pour la Poliomyélite et la Rougeole, PhD.
- Claudia FILIPPONE, Responsable technique du LNR des Arbovirus (Expert Technique International), PhD.
- Norosoa RAZANAJATOVO, Co-responsable du CNR OMS pour la Grippe, PhD.
- Iony RAZANAJATOVO, PhD, Responsable technique du Laboratoire de sécurité de Niveau 3 (NSB3)
- Joelinotahiana RABARISON, Médecin coordonnateur d'étude, MD.
- Lalaina NOMENJANAHARY, Responsable de l'Animalerie, Vétérinaire.

Le personnel permanent

- Secrétaire/Surveillante : 1
- Manager de Projet : 1
- Ingénieur : 1
- Techniciens : 6
- Agents de Laboratoire : 1
- Animalier : 1

Le personnel non permanent

- Médecin d'étude Clinique : 3
- Ingénieur : 2
- Secrétaire : 2
- Techniciens : 5
- Data Manager : 1
- Agent de saisie : 1
- Agent de Laboratoire : 1
- Animalier : 1

Les stagiaires

- Thèse de Science : 2
- Thèse en médecine : 1
- Stagiaires : 3

V. Production scientifique

V.1. VPublications

- **Assessment of poliovirus antibody seroprevalence in high risk areas for vaccine derived poliovirus transmission in Madagascar.** Razafindratsimandresy R, Mach O, Heraud JM, Bernardson B, Weldon WC, Oberste MS, Sutter RW. *Heliyon* 2018 Mar 7; 4(3):e00563. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00563.
- **Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014.** Caini S, Spreeuwenberg P, Kuszniierz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, Wangchuk S, Gyeltshen S, Ferreira de Almeida WA, Pessanha Henriques CM, Njouom R, Vernet MA, Fasce RA, Andrade W, Yu H, Feng L, Yang J, Peng Z, Lara J, Bruno A, de Mora D, de Lozano C, Zambon M, Pebody R, Castillo L, Clara AW, Matute ML, Kosasih H, Nurhayati, Puzelli S, Rizzo C, Kadjo HA, Daouda C, Kiyanbekova L, Ospanova A, Mott JA, Emukule GO, Heraud JM, Razanajatovo NH, Barakat A, El Falaki F, Huang SQ, Lopez L, Balmaseda A, Moreno B, Rodrigues AP, Guiomar R, Ang LW, Lee VJM, Venter M, Cohen C, Badur S, Ciblak MA, Mironenko A, Holubka O, Bresee J, Brammer L, Hoang PVM, Le MTQ, Fleming D, Séblain CE, Schellevis F, Paget J; Global Influenza B Study group. *BMC Infect Dis* 2018; 18(1):269. doi: 10.1186/s12879-018-3181-y. IF : 2,620
- **Epidemiology of severe acute respiratory infections from hospital-based surveillance in Madagascar, November 2010 to July 2013.** Razanajatovo NH, Guillebaud J, Harimanana A, Rajatonirina S, Ratsima EH, Andrianirina ZZ, Rakotoariniaina H, Andriatahina T, Orelle A, Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Richard V, Heraud JM. *PLoS One* 2018;13(11):e0205124. doi: 10.1371/journal.pone.0205124. eCollection 2018. IF : 2,766
- **Geographical distribution and relative risk of Anjzorobe virus (Thailand orthohantavirus) infection in black rats (*Rattus rattus*) in Madagascar.** Raharinosy V, Olive MM, Andriamiarimanana FM, Andriamandimby SF, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Filippone C, Rakoto DAD, Telfer S, Heraud JM. *Virology* 2018; 15(1):83. doi: 10.1186/s12985-018-0992-9. IF : 2,465
- **Healthcare utilization, provisioning of post-exposure prophylaxis, and estimation of human rabies burden in Madagascar.** Rajeev M, Edosoa G, Hanitriniaina C, Andriamandimby SF, Guis H, Ramiandrasoa R, Ratovoson R, Randrianasolo L, Andriamananjara M, Heraud JM, Baril L, Metcalf CJE, Hampson K. *Vaccine*. 2018 Nov 30. pii: S0264-410X(18)31520-2. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011. IF : 3,285
- **Hydrophobia of human rabies.** Tongavelona JR, Rakotoarivelo RA, Andriamandimby SF. *Clin Case Rep* 2018; 6(12):2519-2520. doi: 10.1002/ccr3.1846. IF : 0
- **Identifying the etiology and pathophysiology underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project.** Vonaesch P, Randremanana R, Gody JC, Collard JM, Giles-Vernick T, Doria M, Vigan-Womas I, Rubbo PA, Etienne A, Andriatahiritsoa EJ, Kapel N, Brown E, Huus KE, Duffy D, Finlay BB, Hasan M, Hunald FA, Robinson A, Manirakiza A, Wegener-Parfrey L, Vray M, Sansonetti PJ; AFRIBIOTA Investigators. *BMC Pediatr* 2018; 18(1):236. doi: 10.1186/s12887-018-1189-5. IF : 2,042
- **Revealing Measles Outbreak Risk With a Nested IgG Serosurvey in Madagascar.** Winter AK, Wesolowski AP, Mensah KJ, Ramamonjiharisoa MB, Randriamanantena AH, Razafindratsimandresy R, Cauchemez S, Lessler J, Ferrari MJ, Metcalf CJE, Heraud JM. *Am J Epidemiol* 2018; 187(10): 2219-2226. doi: 10.1093/aje/kwy114. IF : 4,322
- **Study on causes of fever in primary healthcare center uncovers pathogens of public health concern in Madagascar.** Guillebaud J, Bernardson B, Randriambolamanantsoa TH, Randrianasolo L, Randriamampionona JL, Marino CA, Rasolofo V, Randrianarivelojosia M, Vigan-Womas I, Stivaktas V, Venter M, Piola P, Heraud JM. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(7):e0006642. doi: 10.1371/journal.pntd.0006642. IF : 4,367
- **Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa.** Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, Huus KE, Naharimanananirina T, Gondje BP, Nigatoloum SN, Vondo SS, Kaleb Kandou JE, Randremanana R, Rakotondrainipiana M, Mazel F, Djorie SG, Gody JC, Finlay BB, Rubbo PA, Wegener Parfrey L, Collard JM, Sansonetti PJ; Afribiota Investigators. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(36): E8489-8498. doi: 10.1073/pnas.1806573115. IF : 9,504

- **Vector competence of *Culex antennatus* and *Anopheles coustani* mosquitoes for Rift Valley fever virus in Madagascar.** Nepomichene TNJJ, Raharimalala FN, Andriamandimby SF, Ravalohery JP, Failloux AB, Heraud JM, Boyer S. *Med Vet Entomol* 2018; 32(2):259-262. doi: 10.1111/mve.12291. IF : 1,688
- **Whole Genome Sequencing of Enteroviruses Species A to D by High-Throughput Sequencing: Application for Viral Mixtures.** Joffret ML, Polston PM, Razafindratsimandresy R, Bessaud M, Heraud JM, Delpeyroux F. *Front Microbiol* 2018; 9:2339. doi: 10.3389/fmicb.2018.02339. IF : 4,019

V.2. Communications orales

- **Experience of Madagascar in implementation of environmental surveillance.** Razafindratsimandresy R, EPI Managers Meeting for East and Southern African Countries. 20-22 March 2018. Kigali, Rwanda.
- **Burden and Epidemiology of Influenza- and Respiratory Syncytial Virus-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalization in Madagascar, 2011-2016.** Rabarison J, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM. The 2nd International Meeting on Respiratory Pathogens. 7-9 mars 2018. Singapore.
- **The perplexing case of Influenza virus circulation in Madagascar and its implications for seasonal Influenza vaccine implementation.** Guillebaud J. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. 19-21 March 2018. Antananarivo (Madagascar)
- **Burden and epidemiology of Influenza- and Respiratory Syncytial Virus-associated severe acute respiratory illness hospitalization in Madagascar, 2011-2016.** Rabarison J, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. 19-21 March 2018. Antananarivo (Madagascar)
- **La Rage : Rôle de l'Institut Pasteur de Madagascar.** Heraud JM, Andriamandimby SF, Ramiandrasoa R. Journée Mondiale contre la Rage. 28 septembre 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Implementing Pandemic Influenza Severity Assessment (PISA) tools in Madagascar.** Heraud JM. WHO Meeting on Using Influenza Data for Severity Assessment. 27-29 November 2018. Genève (Suisse)
- **Influenza Surveillance in Madagascar : An Integrated Diseases Surveillance.** Heraud JM. Training on Influenza Surveillance. 20-28 october. Abuja (Nigeria)
- **Surveillance environnementale à Madagascar : Diagnostic des entérovirus à partir des eaux usées.** Raharinantoanina J, Heraud JM, Razafindratsimandresy R. Mission de supervision trimestrielle. 2018 Antananarivo, Toliara et Mahajanga

V.3. Communications affichées

- **Surveillance sentinelle de la grippe à Antsirabe, Madagascar, 2013 à 2016.** Rahanitriniaina J, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Razafiarisoa V, Randriamampionona L, Rakotonandrasana H, Baril L, Heraud JM. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. 19-21 March 2018. Antananarivo (Madagascar)
- **Use of spatial analysis and geographic data to improve the Influenza-Like Illness cases surveillance in Madagascar.** Nary-Vony F, Rakotondramanga JM, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM, Baril L. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. 19-21 March 2018. Antananarivo (Madagascar)
- **The influenza surveillance in Madagascar: results: from 10 years activities and way forward.** Razanajatovo N, Guillebaud J, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Orelle A, Razafitrimo G, Razafimanjato H, Randriambolamanatsoa T, Ratsitorahina M, Richard V, Piola P, Heraud JM. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. 19-21 March 2018. Antananarivo (Madagascar)
- **Assessment of poliovirus antibody seroprevalence in high risk areas for vaccine-derived poliovirus transmission in Madagascar.** Razafindratsimandresy R, Heraud JM, Weldon WC, Mach O, Sutter RW. ASTMH 67th Annual Meeting. 28th October – 1st November 2018. New Orleans, Louisiane (USA).

- **Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in Antananarivo, Madagascar: genetic diversity and mechanism of seasonality.** Razanajatovo N, Randriambolamanantsoa T, Rybkina K, Rakotomanana F, Rabarison J, Heraud JM. 11th International Respiratory Syncytial Virus Symposium. 31 octobre-4 novembre 2018. Asheville, Caroline du Nord, Etats-Unis
- **Comparative global epidemiology for influenza, respiratory syncytial and Parainfluenza viruses, 2010-2015.** Lam TT, Tang JWT, Zaraket H, Heraud JM, Drews S, Dwyer DE, Koopmans M and INSPIRE (International Network for the Sequencing of resPIRratory vlrusEs). 17th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection and 8th International Infection Control Conference. 30 August – 2 september 2018. Hong-Kong (China SAR)

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

- Vololoniaina RAHARINOSY. 31 octobre 2018. Diversité et distribution géographique des hantavirus circulant à Madagascar. Université d'Antananarivo, Faculté des sciences, thèse de science (PhD).

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

VI.1. Formations et enseignements

Cf. Fichier formation

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

- Programme européen EVAg (European Virus Archive global). Partenaire associé
- Comité Technique Régional SEGA One Health de la COI. Membres
- EPI Managers Meeting for Eastern and Southern Africa (ESA) Countries
- International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV) Membre du Bureau exécutif
- Influenza Meeting on Respiratory Pathogens (IMRP, Singapore). Membre du Comité Scientifique.
- African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE). Membre du Bureau Executif.
- WHO Technical Working Group on Pandemic Influenza Severity Assessment. Expert technique.
- WHO Technical Working Group on Burden of Influenza. Expert technique.
- Dispositif de Recherche en Partenariat One Health de l'Océan Indien, Group Leader.
- Commision d'Evaluation des Scientifiques du Réseau des Instituts Pasteur (CESRI). Membre

Centre de Ressources Biologiques

L'Institut Pasteur de Madagascar, compte tenu de son expertise et de la richesse et originalité du patrimoine biologique hébergé, fait partie depuis 2015 des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) impliqués dans la mise en œuvre du projet Biobanking (programme PIBnet - 'Pasteur International Bioresources network'). Dans ce contexte, un Centre de Ressources Biologiques (CRB) a été développé au sein de l'institut en 2017. L'objectif primaire du CRB de l'IPM (CRB-IPM) est la valorisation des ressources biologiques de l'institut, en respect de l'ensemble des dispositions légales, réglementaires et éthiques applicables.

I. Activités

I.1. Intégration de collections de souches bactériennes au CRB-IPM

Les deux premières collections biologiques à avoir été intégrées au CRB-IPM sont constituées de souches bactériennes résistantes aux carbapénèmes et des souches de *Yersia pestis* : Fiche **CRB-IPM**.

I.2. Visibilité du CRB-IPM et de ses collections biologiques

- Une page web <http://www.pasteur.mg/departement/centre-de-ressources-biologiques/> décrivant les activités du CRB-IPM a été créée en collaboration avec le service Communication de l'IPM.

II. Faits marquants de l'année

En 2018, le CRB-IPM a accompli des avancées dans :

- l'intégration des collections biologiques de l'institut ;
- les infrastructures ;
- les aspects réglementaires.

III. Perspectives pour 2019

Au cours de l'année 2019, le CRB-IPM va élargir ses collections en intégrant des souches virales (notamment des arbovirus) isolées à partir d'échantillons d'origine humaine dans le cadre des activités de surveillance à l'Unité de Virologie. Le CRB prévoit aussi d'intégrer des collections constituées d'échantillons primaires d'origine humaine (sang...), en tenant compte des implications éthiques et réglementaires.

Pour la gestion des données associées aux collections biologiques, ainsi que pour la création d'un catalogue, le CRB prévoit d'utiliser des logiciels et supports informatiques développés à l'Institut Pasteur à Paris qui seront livrés aux instituts membres du programme « *Pasteur International Bioresources network* » (PIBnet). En perspective, le CRB-IPM s'ouvre aussi à une recherche de collaborations dans la région de l'Afrique et de l'Océan Indien.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Claudia FILIPPONE, Chercheur Unité de Virologie, Responsable CRB-IPM, PhD
- Jean- Marc COLLARD, Chef d'Unité Bactériologie Expérimentale, Responsable CRB-IPM, PhD
- Voahangy RASOLOFO, Directrice Scientifique, Présidente Comité Pilotage du CRB-IPM, PhD

Le personnel permanent

- Ingénieur de recherche : Sylvie Claudia RARITAHIRY
- Technicienne de laboratoire : Felamboahangy ANDRIAMAHERY

V. Production scientifique

V.1. Communications orales

- Centre de Ressources Biologiques, Institut Pasteur de Madagascar. Collard JM, Filippone C. Réunion PIBnet 2018. 30 janvier-1^{er} février 2018. Institut Pasteur, Paris, France.

V.2. Communications affichées

- Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar (CRB -IPM). Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.

Centre de Biologie Clinique

Le Centre de Biologie Clinique (CBC) est un Laboratoire d'Analyses Biomédicales polyvalent 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 de recherche

Les activités de recherche que nous développons à l'IPM s'articulent autour des :

I.2. Activités coordonnées par l'entité

Réalisation des analyses de biologie médicales réparties dans 5 secteurs : Hématologie, Biochimie, Immunoserologie, Microbiologie et l'Anatomocytopathologie (fiches **CBC** et **LACP**).

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

I.3. Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

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 2018, les activités de recherche du laboratoire portaient sur les projets :

- **UBE-BIRDY** (cf. fiche projet)
- **IMI-AFRIBIOTA** (cf. fiche projet)

II. Faits marquants de l'année

L'accréditation du laboratoire et du centre de prélèvement par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189 depuis de 01^{er} décembre 2018.

Augmentation des activités de 16% par rapport en 2017.

III. Perspectives pour 2019

- Augmentation du nombre de paramètres d'analyse entrant dans le champ de la future accréditation.
- Extension de l'accueil du Centre de Prélèvement Ambatofotsikely en adéquation avec la hausse des activités et le nombre des patients.

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)

Le personnel permanent : 88

Le laboratoire et le Centre de prélèvement compte 88 personnes avec :

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

Les stagiaires

En 2018, nous avons reçu 40 étudiants dont :

- 04 internes qualifiants en biologie médicale
- 32 étudiants en préparation de licence de technicien de laboratoire
- 04 médecins du centre de transfusion sanguine pour une formation sur la norme NF EN ISO 15189 et le système de management de la qualité au laboratoire.

V. Production scientifique

V.1. Publications en 2018

- **Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014.** Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Herindrainy P, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Feno H, Hariniaina-Ratsima E, Rahelivivao T, Ndir A, Goyet S, Piola P, Randrianirina F, Garin B, Collard JM, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E. *Emerg Infect Dis.* 2018 Apr; 24(4):710-717. doi: 10.3201/eid2404.161977. IF:

- **Epidemiology of severe acute respiratory infections from hospital-based surveillance in Madagascar, November 2010 to July 2013.** [Razanajatovo NH](#), [Guillebaud J](#), [Harimanana A](#), [Rajatonirina S](#), [Ratsima EH](#), [Andrianirina ZZ](#), [Rakotoariniana H](#), [Andriatahina T](#), [Orelle A](#), [Ratovoson R](#), [Irinantenaina J](#), [Rakotonanahary DA](#), [Ramparany L](#), [Randrianirina F](#), [Richard V](#), [Heraud JM](#). *PLoS One*. 2018 Nov 21;13(11): e0205124. doi: 10.1371/journal.pone.0205124.

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

VI.1. Formations et enseignements

- 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.
- Formation théorique et pratique du personnel du laboratoire par le personnel du laboratoire selon les secteurs d'activités, la fonction et le poste.

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

- Le CBC et LHAE constitue le Centre national de référence pour *Vibrio cholerae*, *Salmonella* et *Shigella*.
En 2018, le CBC a isolé :
 - o 15 souches de Shigelle,
 - o 05 souches de Salmonelles
 - o PAS de *V. cholerae* O1 ou O 139 isolée.
- Le CBC associé au Laboratoire Hygiène des Aliments et de l'Environnement et à l'Unité de Bactériologie Expérimentale est Centre Biologique National de Référence de surveillance de la résistance aux antibiotiques (CBNR-ANR).

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 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, sur la chimie des eaux et les prélèvements (portée disponible sur 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 reste également un appui technique pour le secteur « WASH », Eau, Santé et Assainissement. Il collabore avec de nombreuses ONGs sur le terrain pour la réalisation des analyses microbiologiques et physico-chimiques des adductions d'eau ou des puits mis à disposition des communautés.

Il participe au renforcement des capacités auprès des professionnels de l'Agroalimentaire ou de l'Agrobusiness sur le plan national, notamment par des formations organisées pour le personnel de production, les responsables qualité et les laboratoires d'autocontrôles. Il continue à développer une expertise locale dans le domaine de la sécurité sanitaire des eaux et des aliments et participe ainsi à la surveillance et au contrôle des principales maladies entériques infectieuses liées à l'alimentation.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Les activités de recherche que nous développons ont pour thématique :

- L'Epidémio-surveillance de la « Maladie des points blancs » chez les crevettes de Madagascar – White Spot Syndrome Virus (WSSV) – (Travaux de thèse de Doctorat en cours).
- L'écologie microbienne dans les réseaux de distribution d'eau potable – (Travaux de thèse de Doctorat en cours).

I.2. Activités de santé publique/services

Le laboratoire participe aux activités du CNR des salmonelles, des shigelles et de *vibrio cholerae*. (Cf. fiche activité LHAE) :

- Sérotypage des *Salmonella* spp. isolées en biologie clinique et dans les matrices environnementales
- Plan national de surveillance des *vibrio* potentiellement entéropathogènes dans les produits de la mer
- Confirmation d'espèce et détection des facteurs de virulence des *vibrio* spp. en biologie moléculaire.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2018 a été marquée par les évènements suivants :

- Mars : Obtention du renouvellement de l'accréditation COFRAC du laboratoire (portée disponible sur www.cofrac.fr), en analyses microbiologiques des eaux (LAB GTA 23), des produits et environnement agro-alimentaires (LAB GTA 59) ; en analyses physico-chimiques des eaux (LAB GTA 05) et échantillonnage (LAB GTA 29).

- Octobre : Signature du contrat de subvention entre l'Institut Pasteur de Madagascar et le Programme d'appui à l'emploi et à l'intégration régional PROCOM financé par l'Union Européenne (100 000 €).
- Novembre : Porte ouverte à l'annexe au LHAE à Tamatave à l'occasion de son 1^{er} anniversaire. Ce fut l'occasion de présenter aux professionnels du secteur les activités d'analyses et de formation disponibles sur place.
- Décembre : Fin de la procédure d'appel d'offre international pour la fourniture des équipements dédiés au laboratoire de micropolluants devant voir le jour au LHAE (montant : 1 242 000 USD). Ce projet nécessaire à la sécurisation de la qualité des produits agricoles mis sur le marché local et à l'export, est financé par la Banque Mondiale sous l'Egide du Ministère de l'Agriculture et de l'Elevage, et piloté par le programme de Croissance Agricole et de Sécurisation Foncière (CASEF).

III. Perspectives pour 2019

Les perspectives pour l'année 2019 sont :

- 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).
- La transition vers la version 2017 de la NF EN ISO/IEC 17 025 portant sur les exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais, en vue de l'audit de surveillance d'accréditation de juin 2019.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

Les cadres scientifiques

- Alexandra BASTARAUD, Chef de service

Le personnel permanent

- Responsables Techniques : 4
- Responsable Qualité : 1
- Surveillant : 1
- Assistante de Gestion : 1
- Chargés de formation : 2
- Conseiller clientèle : 1
- Technico-commerciale : 1
- Techniciens : 8
- Secrétaires : 2
- Agents de production : 4
- Agents de laboratoire : 5

Les stagiaires

- Master et Plus : 1
- Licence : 3

V. Production scientifique

V.1.Publications

- **First national iodine survey in Madagascar demonstrates iodine deficiency associated with low household coverage of iodized salt.** Randremanana RV, Bastaraud A, Rabarijaona LP, Piola P, Rakotonirina D, Razafinimanana JO, Ramangakoto MH, Andriantsarafara L, Randriamasarijaona H, Tucker-Brown A, Harimanana A, Namana S. *Matern Child Nutr.* 2018 Oct 12, e12717. doi: 10.1111/mcn.12717. **IF : 3.233**
- **Environmental factors and the microbial quality of urban drinking water in a Low-Income Country: the case of Madagascar.** Bastaraud A, Rakotondramanga JM, Mahazosaotra J, Ravaonindrina N, Jambou R. *Water* 2018 ; 10 :1450. Doi :10.3390/w10101450 **IF : 2,069**

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

- RAMAROSON SETH Mc Liola Alleluia, 10 Octobre 2018, La qualité des eaux dans la commune d'Itoasy, Département des Sciences et de la Terre - Faculté des sciences - Université d'Antananarivo, Licence professionnelle.

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

- Diminution des activités du CVI et du CTAR
- Augmentation des activités du DISP

III. Perspectives pour 2019

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
- Dr Prisca ANDRIATSALAMA, Dispensaire, pandriatsalama@pasteur.mg
- Dr Fanirihaina ANDRIANANDRASANA RALAIVAO, Dispensaire, fanirihaina@pasteur.mg
- Dr Jocelyne Ninah RAKOTONANANHARY, CTAR, ninajoce@pasteur.mg

Personnel permanent :

- Mme Caroline ANDRIANJAFY, CVI, caroline@pasteur.mg
- Mme Zo Narindra RANDRIANARIVELO, CTAR, zonarindra@pasteur.mg

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

Le Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement (HSQE) 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'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

I. Activités

- Assurance qualité, évaluation et audit (Fiche HSQE-QUAL) : le Service HSQE 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 HSQE-MET) : afin de garantir la fiabilité, la justesse, la reproductibilité et la fonctionnalité des appareils de mesure, le Service HSQE assure le raccordement de ces appareils au Système International (SI) des unités et de mesure.
- Hygiène, sécurité et santé au travail (Fiche HSQE-HSE) : à travers ses actions au sein du Comité Consultatif d'Hygiène et de Sécurité (CCHS), le Service HSQE 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

Organisation et management :

- Le Service Qualité est devenu Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement (HSQE) depuis le 1^{er} janvier 2018.
- Le chef de Service HSQE a été nommé Responsable adjointe du laboratoire NSB3, chargé de la sécurité et des opérations de maintenance depuis le 0/01/2018.

Renforcement de capacités :

- Formation de formateur en biosécurité de laboratoire, adjoint chargé HSE, 21 au 23/03/2018, Dakar, Sénégal (formation organisée et financée par l'OMS)
- Formation en transport de substances infectieuses selon les règlements internationales, Chef de service, 25 au 27/06/18, Dar es Salaam, Tanzanie (formation organisée et financée par l'OMS).

Activités d'appui : obtention de l'accréditation initiale du CBC par le Comité français d'accréditation (Cofrac), selon la norme NF EN ISO 15189 version 2012 (01/12/2018). Etant un service support critique, l'obtention de cette accréditation figure parmi les objectifs du Service HSQE.

III. Perspectives pour 2019

III.1. En qualité

- Renforcer la capacité du service pour répondre aux exigences normatives et conformément aux exigences du Cofrac.
- Mettre en place un progiciel de gestion du système qualité.
- Etendre le programme d'audits internes et d'appui aux autres unités, en particulier aux CNR.

III.2. En métrologie

- Mettre en adéquation les ressources et moyens avec l'évolution des besoins des utilisateurs d'une part et des exigences normatives et d'accréditation d'autre part.
- Faire adhérer les laboratoires accrédités dans la gestion de la métrologie afin de maîtriser le raccordement de leurs équipements de mesure et d'essai au Système International (SI) de mesure. La gestion des étalons de référence de l'IPM.
- Recruter un technicien en métrologie pour renforcer l'équipe et préparer la relève. Ce projet a été formulé dans l'expression des besoins et dans le budget prévisionnel 2018-2019 du service.

III.3. En HSE

- Axer les activités sur l'évaluation des risques professionnels et l'amélioration de la prévention.
- Renforcer le suivi de la gestion des déchets spécifiques des laboratoires, en particulier en termes de tri à la source, de conditionnement et du respect des filières d'élimination.

IV. Personnel de l'entité



Cadre

Tiana RASOLONAVALONA, Chef de service

Le personnel permanent

Adjoint chargé HSE : 1

Assistant qualité : 1

Technicien en métrologie : 1

Assistante administrative et logistique : 1

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

Formation à la norme NF EN ISO 15189 version 2012, 3 médecins et 1 logisticien issus de la Direction de la transfusion sanguine du Ministère de la Santé publique, IPM, 17 au 18/12/2018.

Formation à la réception des échantillons biologiques, 9 personnels du service des moyens généraux, IPM, 14 au 15/02/2018.

Service Communication

Compte tenu de son importance, la Cellule Communication est devenue le Service Communication le du 1^{er} janvier 2018. Il est composé de 5 personnes couvrant les différents aspects de la communication : de la production de contenus écrits, visuels et audio-visuels à l'évènementiel, en passant par l'exploitation des outils de communication digitale et la gestion des activités de fundraising.

Les missions principales du Service Communication de l'IPM consistent à proposer à la Direction des stratégies de communication interne et externe ; développer des plans de campagnes de mobilisation de fonds ; redynamiser les activités / moyens de communication ; gérer les projets de communication demandés par les services / unités et assurer l'organisation d'évènement et la gestion d'autres activités liées à la communication.

I. Activités

I.1. Activités coordonnées par l'entité

- Organisation de la cérémonie de lancement du nouveau programme des donateurs de l'IPM (09 février 2018)
- Organisation de la remise de dons par le Rotary Tamatave (5 avril 2018)
- Organisation de la célébration des 120 ans de l'IPM : Journées scientifiques de l'IPM (28, 29 et 30 mai 2018), Célébration du 120^{ème} anniversaire (31 mai 2018)
- Organisation de la participation de l'IPM à **2 évènements majeurs** : Salon de la recherche, de l'emploi et de l'économie à l'Université d'Antananarivo (6 et 7 septembre 2018), Fête de la Science au Lycée Français de Tananarive (11 octobre 2018)
- Organisation et / ou suivi de **7 visites** de partenaires et de hautes personnalités dont le Directeur Général de l'OMS Genève, Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus
- Gestion et animation des canaux de communication
- Production des supports de communication et documentation photographique des activités

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

- Appui en communication à l'occasion de **17 évènements et formations**

II. Faits marquants de l'année

- Célébration des 120 ans de l'IPM
- Mise en place de la charte graphique 120 ans de l'IPM
- Transformation de la Cellule en Service Communication
- Départ du Responsable Communication (Sitraka ANDRINIVO) en février 2018, arrivée de la nouvelle Responsable Communication (Mbolatiana RAKOTOARIMALALA) en mars 2018.
- Réorganisation du Service Communication

III. Perspectives pour 2019

- Renforcement des activités de Fundraising : Fidéliser les anciens donateurs et trouver des nouveaux donateurs.
- Continuité de la restructuration du Service Communication
- Restructuration et amélioration du site intranet de l'IPM
- Renforcement de la présence de l'IPM sur les médias sociaux et de la prise de parole du personnel
- Appui et organisation des activités de communication des unités et services

IV. Personnel de l'entité



Le personnel permanent

- Mbolatiana RAKOTOARIMALALA, Responsable du Service Communication et du Développement de Partenariats
- Vanessa Harisoa RANDRIA, Assistante en Communication digitale (jusqu'au 12 février 2018), Graphiste (à compter du 12 février 2018)
- Fabrice RANDRIANATOLOTRA, Assistant en Développement de Partenariats (jusqu'au 27 juin 2018), Chargé de communication interne et d'appui en fundraising (à compter du 27 juin 2018)
- Mamy Tiana ANDRIAMANANDRAIBE, Assistante en Communication et Développement
- Anthéa RAKOTOARISOA, Content an Community Manager

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

V.1. Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Communication Working Group (USAID)

2. Activités de recherche

Entomo-coustani-squamosus			Rôle d' <i>Anopheles coustani</i> et d' <i>Anopheles squamosus</i> dans la transmission du paludisme à Madagascar: diversité intraspécifique et compétence vectorielle				
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 06/03/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Maevatanana, Ankazobe, Madagascar Budget total -			
Co-investigateur de l'IPM : - Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA , Unité d'entomologie médicale, tsarasoa@pasteur.mg							
Co-investigateur hors IPM : - Catherine BOURGOUIN , Institut Pasteur, Paris (France)							
Date début : 01/09/2018	Date fin : 31/08/2021	Durée (mois) : 36					
Financements : Institut Pasteur de Madagascar: bourse de thèse de doctorat, reliquats de fonds de prestation de service de l'UEM							
Mots-clés : <i>Anopheles coustani</i>, <i>Anopheles squamosus</i>, paludisme, Madagascar							

I. Contexte et justification

A Madagascar, la transmission du paludisme est très hétérogène en lien avec les différents domaines bioclimatiques et la diversité anophélienne existante. Des travaux réalisés par le passé montrent l'implication majeure de cinq espèces d'anophèles dans la transmission de la maladie: *Anopheles gambiae*, *An. arabiensis*, *An. merus*, *An. funestus* et *An. mascarensis*. Deux autres espèces présentent une répartition très large et peuvent se révéler particulièrement abondantes localement : *An. coustani* et *An. squamosus*. Ces espèces sont difficiles à discriminer d'*An. crypticus* et d'*An. cydippis*, respectivement. L'existence d'espèces jumelles est par ailleurs pressentie au sein de ces deux groupes morphologiques mais elle n'est pas démontrée. Enfin et surtout, ces deux espèces ont de longue date été soupçonnées de jouer un rôle dans la transmission du paludisme à Madagascar. Elles ont été trouvées naturellement infectées dans certains pays d'Afrique continentale et à Madagascar également ces dernières années. Leur comportement zoo-anthropophile est également favorable à leur implication en tant que vecteur de Plasmodium humain.

Si des travaux récents (Thèse de Thiéry Népomichène) ont permis d'améliorer les connaissances sur la biologie et le rôle vecteur d'*An. coustani*, la question de l'existence d'un complexe d'espèces reste en suspens et les études de compétence vectorielle initiées doivent être poursuivies.

Quant aux connaissances sur *An. squamosus*, celles-ci sont particulièrement lacunaires. La question de l'existence d'un complexe d'espèces est ouverte. Le champ d'exploration du rôle vecteur de cette espèce est quasiment vierge.

II. Objectifs

Les objectifs principaux de ce travail sont :

- d'étudier la diversité intra-spécifique au sein des espèces *An. coustani* et *An. squamosus*, rechercher l'existence éventuelle de complexes d'espèces ;
- de caractériser la compétence vectorielle de différentes populations des deux espèces ou de différentes espèces des complexes éventuellement mis en évidence vis-à-vis des souches plasmodiales circulantes.

Les objectifs secondaires sont :

- de tester et valider les méthodes de collecte et d'élevage les mieux adaptées aux deux espèces étudiées ;

- de compléter les données déjà disponibles sur la biologie d'*An. coustani* et apporter des connaissances de base sur la biologie d'*An. squamosus* ;
- d'identifier des marqueurs moléculaires spécifiques (nucléaires et/ou mitochondriaux) et développer un outil de diagnostic moléculaire des espèces ou des membres des éventuels complexes d'espèces mis en évidence ;
- de mettre au point des méthodes moléculaires sensibles et spécifiques de détection des espèces plasmodiales chez les deux espèces ;
- de mettre en place des méthodes pratiques de gorgement artificiel, d'infection et de détection de l'infection plasmodiale (microscopique et moléculaire).

III. Méthodes

Des larves et femelles d'anophèles, appartenant aux espèces *An. coustani* et *An. squamosus* seront collectées selon différentes méthodes. Les collectes seront effectuées dans les régions d'Ankazobe, d'Andriba et de Tsiroanomandidy. Elles feront l'objet de missions réalisées régulièrement durant au moins une année. Des élevages seront initiés en insectarium pour l'obtention des générations suivantes et la mise en place de méthodes de gorgement adaptées à chaque espèce.

La diversité intra-spécifique sera abordée pour chacune des deux espèces au niveau chromosomique et moléculaire chez les larves et les femelles. L'étude cytogénétique des arrangements observés au niveau des chromosomes polyténiques permettra de comparer les caryotypes de différents spécimens. Enfin, le polymorphisme génétique sera mis en évidence en utilisant des marqueurs nucléaires et/ou mitochondriaux de type ITS2 et COI, respectivement.

Les études de compétence vectorielle reposeront sur des infections artificielles réalisées sur des femelles de la génération F0 ou à défaut, de la génération F1 de différentes populations des deux espèces d'anophèles collectées sur le terrain avec du sang de patients porteurs de gamétocytes de *Plasmodium falciparum* et/ou de *P. vivax*. Les infections expérimentales seront réalisées à Andriba, au sein de la plateforme de production et d'infection d'anophèles de l'IPM. Les taux de positivité en oocystes et sporozoïtes seront évalués par dissection et observation microscopique des estomacs et des glandes salivaires des femelles après différentes durées d'incubation post-infection mais aussi par les techniques de biologie moléculaire (recherche de marqueurs moléculaires de l'infection plasmodiale).

IV. Résultats et discussion

Les travaux ont démarré sur le terrain en toute fin d'année 2018. Des missions ont été effectuées dans les régions d'Andriba et de Tsiroanomandidy. Des élevages ont été initiés à l'insectarium de l'IPM et aussi au niveau de la plateforme de production et d'infection d'Andriba.

V. Impact

L'étude de la diversité intra-spécifique au sein des espèces *An. coustani* et *An. squamosus* et de leur compétence vectorielle vis-à-vis des souches plasmodiales circulantes doit permettre d'apporter un éclairage nouveau sur la stratégie de lutte contre les vecteurs du paludisme à Madagascar.

VI. Production scientifique

Néant

Entomo-flea-bio		Etude du cycle de développement des puces <i>Xenopsylla cheopis</i> et <i>Synopsyllus fonquerniei</i>	
Correspondant : Mireille HARIMALALA		Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Rovaso RAFALIMANANA , Unité d'entomologie médicale, rarovaso@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg		Date de rédaction 20/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total	
Co-investigateur hors IPM : - Néant			
Date début : 05/09/2016	Date fin : ND		
Financements : Institut Pasteur de Madagascar : bourse de thèse de doctorat, reliquats de fonds de prestation de service de l'UEM			
Mots-clés : <i>Xenopsylla cheopis</i>, <i>Synopsyllus fonquerniei</i>, biologie, cycle de développement			

I. Contexte et justification

Xenopsylla cheopis et *Synopsyllus fonquerniei* sont les espèces de puces vectrices de la bactérie de la peste à Madagascar. Etant des insectes holométaboles, les puces subissent une métamorphose complète entre chaque stade de développement (œuf, larves aux stades L1/L2/L3, cocon et adulte). La biologie et la durée de chaque stade du cycle de développement des deux espèces sont mal connues. Caractériser le déroulement de leur cycle de développement permet d'optimiser les conditions d'élevage mais d'une manière importante, apporte une meilleure compréhension de leur biologie en relation avec le mécanisme de transmission de pathogènes qu'elles véhiculent. Aussi, l'identification du temps de génération est essentielle dans les études en génétique et évolution.

II. Objectifs

Les objectifs sont :

- De déterminer la durée de chaque stade de développement des deux espèces ;
- D'optimiser les conditions d'élevage des deux espèces au laboratoire.

III. Méthodes

Les puces collectées sur le terrain (générations F0) ont été élevées dans des bocaux, à l'obscurité, à 25°C et humidité relative 75%. Vingt-et-un jours après la date de collecte, les F0 ont été transférées dans de nouveaux bocaux afin de laisser les œufs, les larves et les cocons de générations F1 se développer. Une fois émergés, les adultes F1 ont été identifiés morphologiquement et ont été gorgés sur souriceau pendant une nuit. Les adultes F1 ont été ensuite individualisés dans des tubes à raison de 5 mâles et 5 femelles par tube. Après accouplement, les femelles ont pondu les œufs de générations F2 qui ont fait l'objet d'un suivi régulier. Les différents stades ont été alors observés et les changements de stade notés. Les œufs éclos ont été 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 ont été transférés dans des tubes individuels à couvercle (type Eppendorf).

IV. Résultats et discussion

Le tableau 1 suivant est un récapitulatif des résultats obtenus sur le suivi du développement larvaire pour les deux espèces. Les taux d'éclosion des œufs pour donner les larves L1 ont été élevés (90% et 100% respectivement pour *X. cheopis* et *S. fonquerniei*). Au fur et à mesure que les puces ont changé de stade, on a noté la diminution du taux de passage aux stades suivants. L'observation des adultes qui ont émergés des cocons sont en cours et donc, la durée du temps de génération pour chaque espèce reste à déterminer.

Tableau 1 : Durées des stades de développement de *X. cheopis* et *S. fonquerniei*

	<i>Xenopsylla cheopis</i>	<i>Synopsyllus fonquerniei</i>
Nb. Œufs testés	272	147
Oeuf-larve L1 :		
Taux :	246/272 (90%)	147/147 (100%)
Durée (jours) : Moyenne [min-max]	6 [2-10]	5 [1-8]
Larve L1-larve L2 :		
Taux :	206/272 (75%)	131/147 (89%)
Durée (jours) : Moyenne [min-max]	2 [1-8]	2 [1-5]
Larve L2-larve L3 :		
Taux :	196/272 (72%)	110/147 (74%)
Durée (jours) : Moyenne [min-max]	7 [1-7]	2 [1-5]
Larve L3-cocon :		
Taux :	120/272 (44%)	89/147 (60%)
Durée (jours) : Moyenne [min-max]	11 [1-11]	8 [5-12]
Cocon-émergence adulte :		
Taux :	59/272*	30/147*
Durée (jours) : Moyenne [min-max]	11 [2-23]*	12 [8-18]*

*émergence en cours, valeurs non-définitives

V. Impact

Les résultats de cette étude permettront d'améliorer les conditions d'élevage et de maintenance des souches de puces en insectarium. Aussi, ils donneront des informations sur le temps de génération de chaque espèce de puces.

VI. Production scientifique

Néant

Entomo-flea-phylo		Génétique des populations et phylogéographie de la puce <i>Xenopsylla cheopis</i>	
Correspondant : Mireille HARIMALALA		Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg		Date de rédaction 20/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 34 851 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Darren MARTIN , Université de Cape Town, Cape Town (Afrique du sud) - Hélène DELATTE , UMR PVBMT, CIRAD, La Réunion (France)			
Date début : 01/10/2017	Date fin : 31/12/2017		
Financements : MRC / AREF. PA 06.55			
Mots-clés : <i>Xenopsylla cheopis</i>, vecteur, peste, génétique, biologie évolutive, Madagascar			

I. Contexte et justification

La puce *Xenopsylla cheopis* est le vecteur majeur de la peste à Madagascar. Les études sur la biologie évolutive et sur la génétique des populations de cette espèce fournissent des informations sur la structuration de leurs populations et leur mode de dispersion. Cela pourrait être liée à la propagation de la maladie qu'elles véhiculent.

II. Objectifs

Les objectifs de l'étude sont de déterminer si les différentes populations de *X. cheopis* sont génétiquement structurées et d'effectuer des analyses phylogéographiques.

III. Méthodes

Vingt-et-une population de *X. cheopis* d'origines géographiques diverses ont été utilisées. Au total, 325 individus dont 10-30 individus par population ont été exploités. Neuf paires d'amorces microsatellites, spécialement développées pour cette espèce ont été utilisées pour faire du génotypage. Les allèles identifiés après génotypage ont été analysés en utilisant la méthode de *clustering* de Pritchard. Les analyses phylogéographiques ont été effectuées par séquençage du gène *COII*. Des séquences disponibles dans Genbank décrites à partir de puces originaires d'autres pays/territoires (La Réunion, Mayotte, Cambodge, Chine et Iran) ont complété le jeu de données. Les données nucléotidiques ont été analysées en utilisant les logiciels MrBAYES et BEAST.

IV. Résultats et discussion

Les analyses génétiques ont permis de déterminer la présence de deux groupes distincts de la puce *X. cheopis* à Madagascar. A partir de ces groupes génétiques (clusters 1 et 2), trois types d'individus ont été caractérisés (Figure 1) :

- individus de type 1 qui appartiennent au cluster génétique 1 (puces de Midongy et de Morondava) ;
- individus de type 2 qui appartiennent au cluster génétique 2 (puces d'Ankazobe, Tsiroanomandidy et Betafo) ;
- individus 'hybrides' qui appartiennent aux deux clusters 1 et 2 (puces de Mahajanga, Mandritsara,...).

Les analyses des séquences nucléotidiques *COII* montrent une faible diversité intraspécifique (similarité des séquences > 90%). Des résultats préliminaires en phylogéographie suggèrent que les populations de *X. cheopis* testées sont originaires de Madagascar (non-introduites) avec une probabilité égale à 0,92. Toutefois, des séquences nucléotidiques supplémentaires sont nécessaires avant de confirmer cette hypothèse.

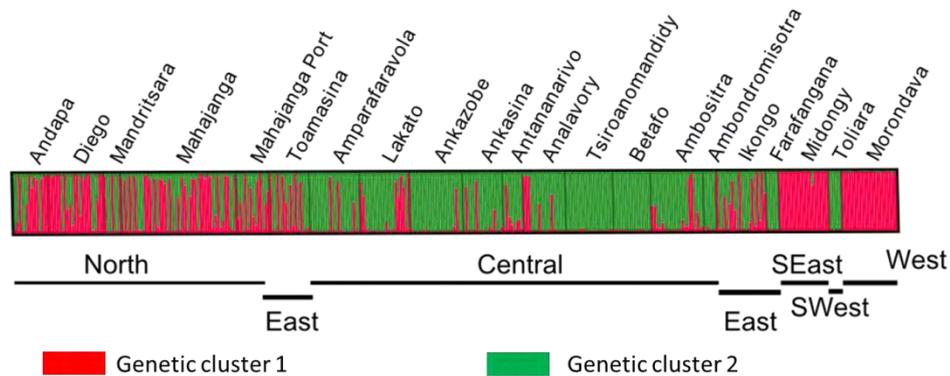


Figure 1 : Structure génétique des populations géographiques de *Xenopsylla cheopis* à Madagascar

V. Impact

Les informations sur les géotypes des vecteurs et sur le mode de dispersion de leurs populations donnent une idée sur les facteurs associés à la propagation d'une maladie vectorielle.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

- **Biologie et génétique des puces vectrices de la peste à Madagascar.** Harimalala M, Rafalimanana R, Rakotobe Harimanana R, Girod R. Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 Mai 2018. Antananarivo, Madagascar.

VI.3. Communications affichées

- **Genetic structure and phylogeography of *Xenopsylla cheopis*, the flea vector of plague in Madagascar.** Harimalala M, Martin DP, Delatte H, Girod R. 67th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Octobre 28 - Novembre 1, 2018. New Orleans, USA.
- **Biologie évolutive des puces à Madagascar.** Harimalala M, Rakotobe Harimanana R, Ramihangihajason TR, Girod R. Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 Mai 2018. Antananarivo, Madagascar.

Entomo-flea-port		Puces vectrices et risques de diffusion de la peste dans les îles du sud-ouest de l'Océan Indien	
Correspondant : Mireille HARIMALALA		Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - Girod ROMAIN , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg		Date de rédaction 19/02/2019 Lieux des travaux Toamasina, Mahajanga, Madagascar Budget total 34 808 €	
Co-investigateur hors IPM : - Néant			
Date début : 15/10/2017	Date fin : 30/09/2019		
Financements : CIRAD (fonds INTERREG): PA 18-68			
Mots-clés : Puce, risque peste, Madagascar, îles de l'Océan Indien			

I. Contexte et justification

La peste humaine est une préoccupation majeure à Madagascar. Elle a été reportée pour la première fois à Madagascar en 1898 dans la zone portuaire de Toamasina. Elle s'est ensuite propagée dans les autres ports : Antsiranana en 1898, Mahajanga en 1902 avant d'atteindre les Hauts-Plateaux Centraux où elle devient endémique avec des centaines de cas reportés chaque année. Les régions portuaires de Madagascar représentent par conséquent des zones à risque de diffusion de la peste dans les territoires/un pays indemnes. Vu l'importance des échanges commerciaux que Madagascar entretient avec les autres îles de l'Océan Indien, il est nécessaire de faire la surveillance dans ses deux principaux ports (Toamasina et Mahajanga). Cette surveillance peut être effectuée par l'inventaire et l'échantillonnage des puces vectrices et des mammifères réservoirs présents, suivis du diagnostic de l'infection bactérienne. Cela permet de savoir quelles espèces sont présentes et lesquelles sont potentiellement porteuses de la bactérie pathogène *Yersinia pestis*.

II. Objectifs

Les objectifs sont : 1) d'inventorier les espèces de puces et de mammifères (rongeurs et insectivores) présents dans les enceintes portuaires ; 2) d'effectuer le diagnostic de la peste.

III. Méthodes

Des missions de collecte ont été effectuées trimestriellement dans les enceintes portuaires de Toamasina et de Mahajanga. Lors de chaque mission, environ 110 pièges de type BTS appâtés ont été déposés à l'intérieur des hangars. Trois à quatre nuits de capture ont été effectuées et les mammifères capturés dans les pièges ont été récupérés afin d'être identifiés. Par brosse à dents, leurs puces ont été aspirées en utilisant un aspirateur à puces, comptées et conservées en alcool.

L'identification morphologique des puces a été effectuée au laboratoire. Le diagnostic de l'infection bactérienne a été effectué par la méthode PCR utilisant des amorces Yp1/Yp2.

IV. Résultats et discussion

Six missions de collectes ont pu être effectuées au total pour les deux ports. Vingt-et-un petits mammifères et 142 puces ont été collectés au port de Mahajanga tandis que 58 petits mammifères et 637 puces l'ont été au port de Toamasina (Tableau 1). L'espèce de rongeur la plus abondante était *Rattus norvegicus* pour les

deux ports (62/79). *Rattus rattus* était présent seulement dans le port de Toamasina en faible effectif (3/79). L'insectivore réservoir *Suncus murinus* était également présent dans les deux ports (14/79). La seule espèce de puce reconnue comme vectrice de la peste présente dans les deux ports était *Xenopsylla cheopis* (N=779). Le diagnostic de l'infection bactérienne des puces collectées est en cours.

La prochaine étape consistera à effectuer des missions de collecte d'échantillons dans les ports des autres îles de l'Océan Indien afin de déterminer les puces et mammifères présents, et aussi d'estimer les risques d'introduction par des approches génétiques.

Tableau 1 : Inventaire des petits mammifères et leurs puces collectés dans les ports de Toamasina et de Mahajanga.

Sites portuaires	Missions	Nombre réservoirs	Espèces réservoirs	Nombre puces	Espèces puces	
Mahajanga	Mission 1	3	<i>Rattus norvegicus</i>	36	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
		2	<i>Suncus murinus</i>	0	-	
	Mission 2	3	<i>Rattus norvegicus</i>	11	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
		6	<i>Suncus murinus</i>	10	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
	Mission 3	7	<i>Rattus norvegicus</i>	85	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
	Total Mahajanga	21		142		
	Toamasina	Mission 1	17	<i>Rattus norvegicus</i>	88	<i>Xenopsylla cheopis</i>
			1	<i>Rattus rattus</i>	0	-
			2	<i>Suncus murinus</i>	0	-
Mission 2		19	<i>Rattus norvegicus</i>	165	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
		1	<i>Rattus rattus</i>	1	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
		3	<i>Suncus murinus</i>	1	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
Mission 3		13	<i>Rattus norvegicus</i>	381	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
		1	<i>Rattus rattus</i>	1	<i>Xenopsylla cheopis</i>	
		1	<i>Suncus murinus</i>	0	-	
Total Toamasina	58		637			

V. Impact

Les zones portuaires sont des zones à risque en ce qui concerne l'introduction de la peste. L'inventaire puis le diagnostic des puces et des rongeurs présents sont essentiels dans la détermination des espèces qui pourraient véhiculer et transmettre la maladie.

VI. Production scientifique

V.1. Publications

- **Risk of maritime introduction of plague from Madagascar to Mayotte.** Rahelinirina S, Harimalala M, Margueron T, Ramihangihajason T, Mansotte F, Rajerison M, Pagès F, Boyer S. *Acta Trop.* 2018; 187:140-143. IF : 2.509

V.2. Communications orales

Néant

V.3. Communications affichées

Néant

Entomo-flea-syst		Systématique et phylogénie des puces de Madagascar	
Correspondant : Mireille HARIMALALA		Email : hmireille@pasteur.mg	Date de rédaction 20/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total -
Co-investigateur de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur hors IPM : - Jean-Bernard DUCHEMIN , Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne (France)			
Date début : 01/01/2017	Date fin : ND	Durée (mois) : ND	
Financements : Institut Pasteur de Madagascar: budget de fonctionnement de l'UEM			
Mots-clés : puces, Madagascar, classification, morphologie, phylogénie			

I. Contexte et justification

Madagascar possède une diversité importante d'espèces de puces (Siphonaptères). La majorité de ces espèces sont endémiques et se trouvent généralement dans les zones sylvatiques. Vu l'implication de certaines espèces dans la transmission de la peste et compte tenu des hypothèses énoncées relatives à la maintenance de la bactérie pesteuse dans les zones sylvatiques, il est important de faire l'inventaire des espèces de puces présentes à Madagascar. Pour identifier les spécimens au niveau spécifique, la clé morphologique de Duchemin, établie en 2003 lors de ses travaux de thèse, est habituellement utilisée. Mais depuis, le nombre de nouvelles espèces décrites ou réportées comme existantes ne cesse de s'accroître. Il est donc nécessaire de mettre à jour cette clé morphologique. En complément, la systématique basée sur des données génétiques permet d'assurer une meilleure classification des espèces.

II. Objectifs

Les objectifs principaux de ce travail sont :

- d'inventorier les espèces de puces décrites à Madagascar ;
- de mettre à jour la clé d'identification morphologique des espèces malagasy ;
- d'établir une classification phylogénétique basée sur des données génétiques.

III. Méthodes

Les espèces de puces existantes à Madagascar ont été inventoriées et les articles trouvés dans la littérature décrivant les différentes espèces ont été compilés.

Parallèlement à ce travail, des spécimens représentatifs des différentes espèces ont été séquencés pour obtenir des données nucléotidiques (COII, 16S, 12S, ITS2). La classification phylogénétique a été établie en utilisant ces données nucléotidiques pour quelques espèces de puces.

IV. Résultats et discussion

Les puces de Madagascar sont groupées en 4 familles, 8 sous-familles, 15 genres, 47 espèces identifiées et 1 espèce non-identifiée (Tableau 1). Le taux d'endémicité des espèces est fort avec 35 espèces endémiques sur 48 au total. La clé d'identification morphologique est en cours de révision et doit faire l'objet d'une valorisation scientifique (article en cours de préparation). Cette clé représentera un outil important qui permettra la distinction des espèces notamment les plus proches qui sont les plus difficiles à discriminer.

En complément de la classification morphologique, la classification phylogénétique des puces établie a suggéré la monophylie des Pulicidae ; un résultat conforme à ce qui a été rapporté auparavant. Bien que la famille des Leptopsyllidae soit paraphylétique, les Leptopsyllidae Malagasy semblent être monophylétiques. La famille des Ctenophtalmidae se trouve représentée par une seule espèce (*Dinopsyllus brachypecten*) et donc sa phylogénie n'a pas pu être établie. Il en est de même pour la famille des Ischnopsyllidae (*Lagaropsylla idae*).

Tableau 1 : Inventaire des puces de Madagascar

Familles	Sous-familles	Genres	Nombre d'espèces	Taux d'endémicité des espèces	
Pulicidae	Tunginae	<i>Tunga</i>	1	0/1	
	Pulicinae	<i>Pulex</i>	1	0/1	
		<i>Echidnophaga</i>	1	1/1	
		<i>Centetipsylla</i>	1	1/1	
	Archeopsyllinae	<i>Ctenocephalides</i>	2	1/2	
		Xenopsyllinae	<i>Xenopsylla</i>	3	1/3
			<i>Synopsyllus</i>	5	5/5
Ctenophtalmidae	Dinopsyllinae	<i>Dinopsyllus</i>	3	3/3	
Leptopsyllidae	Leptopsyllinae	<i>Leptopsylla</i>	1	0/1	
		<i>Paractenopsyllus</i>	18	18/18	
		<i>Tsaractenus</i>	3	3/3	
Ischnopsyllidae	Ischnopsyllinae	<i>Araeopsylla</i>	2	1/2	
		<i>Lagaropsylla</i>	5	2/5	
		<i>Dampfia</i>	1	0/1	
	Thaumapsyllinae	<i>Thaumapsylla</i>	1*	0/1	
	TOTAL	4	8	15	47 + 1*

*Espèce non-déterminée

V. Impact

Ce travail a un impact sur l'identification et la classification des espèces de puces présentes à Madagascar. La clé d'identification des espèces est un outil important permettant de distinguer les espèces et, de déterminer les espèces potentiellement d'importance médicale.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Species diversity and phylogeny of fleas of small terrestrial mammals in the forests of the Central Highlands of Madagascar.** Harimalala M, Miarinjara A, Duchemin J-B, Ramihangihajason T, Boyer S. *Zootaxa* 2018; 4399 (2), 181-196. IF : 0,97

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

- **Biologie évolutive des puces à Madagascar.** Harimalala M, Rakotobe Harimanana R, Ramihangihajason TR, Girod R. Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 Mai 2018. Antananarivo, Madagascar.

Entomo-maldi		Utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF pour la détermination de l'âge des moustiques vecteurs de maladies	
Correspondant : Fara Nantenaina RAHARIMALALA		Email : rfaranantenaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Jean-Marc COLLARD , Unité de Bactériologie Expérimentale, jmcollard@pasteur.mg		Date de rédaction 05/03/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total	
Co-investigateur hors IPM : - NEANT			
Date début : 15/04/2018	Date fin : 30/10/2018		
Financements : Institut Pasteur de Madagascar : bourse de stage de Master2, budget de fonctionnement de l'UEM			
Mots-clés: Moustiques, âge, MALDI-TOF			

I. Contexte et justification

La surveillance entomologique est essentielle dans le contrôle des maladies à transmission vectorielle, elle fournit des informations sur les espèces impliquées dans la transmission des agents pathogènes, les densités des populations de vecteurs, la dynamique de transmission etc... La longévité des populations de moustiques est également un paramètre majeur pour évaluer le risque de transmission et l'impact des mesures de contrôle vectoriel. Les moustiques femelles, en particulier, deviennent « épidémiologiquement dangereuses » à partir d'un certain âge, quand elles acquièrent la capacité de transmettre les agents pathogènes. La détermination de l'âge des moustiques est donc cruciale. Plusieurs techniques de détermination de l'âge des moustiques sont utilisées ou ont été déjà décrites, certaines sont basées sur l'étude des structures morphologiques internes et externes et nécessitent une grande précision et expérience du manipulateur, d'autres sur l'analyse biochimique ou moléculaires (métabolites secondaires, protéines...) et restent techniquement lentes et coûteuses. Au cours de la dernière décennie, la spectrométrie de masse est devenue une méthode clé dans le domaine de la microbiologie clinique avec l'introduction de la spectrométrie de masse par désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS) permettant une identification microbienne rapide. L'utilisation de cette technique a été élargie récemment à l'entomologie médicale.

II. Objectifs

Une étude préliminaire sur l'identification des moustiques vecteurs par MALDI-TOF a déjà été réalisée avec succès dans notre unité. Le but du présent projet est d'élargir l'utilisation de MALDI-TOF MS à la détermination de l'âge des moustiques vecteurs.

III. Méthodes

Production de génération F1 et établissement de lignées d'âges connus

Trois espèces (*Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, *Culex quinquefasciatus*), élevées à l'insectarium de l'IPM, ont été utilisées pour mettre en place la méthode. Des élevages à partir d'œufs de chaque espèce ont été réalisés pour la production d'adultes d'âges connus. Des femelles ont été collectées journalièrement à partir de J1

jusqu'à l'extinction de chaque souche, puis conservées à -20°C en alcool 70%. Le thorax de chaque moustique a ensuite été disséqué puis conservé à -20 °C pour l'analyse par MALDI-TOF MS.

Construction et validation de la base de données

Les protéines totales de chaque échantillon de moustique ont été extraites puis traitées sur MALDI-TOF MS. Le consensus des spectres robustes obtenus à partir d'une analyse de l'ensemble des spectres obtenus (24 au total) a été utilisé pour établir les profils spécifiques MALDI-TOF MS liés à l'âge et pour créer la base de données. Les tests de validation et les tests à l'aveugle ont été effectués avec des individus d'âge inconnu pour chaque espèce. Le test à l'aveugle pour chaque espèce a été réalisé avec des moustiques non utilisés pour la création de la base de données pour confirmer sa validité.

IV. Résultats et discussion

Chez les trois espèces, des pics spécifiques pour chaque âge ont été détectés. Ces pics correspondent à des protéines qui sont probablement présentes uniquement à un âge physiologique particulier de l'échantillon pour chaque espèce. Cette spécificité est probablement liée à la maturation des protéines c'est-à-dire la glycosylation, ou la phosphorylation ou autre modification structurale. Juste après l'émergence, les protéines ne sont pas encore totalement fonctionnelles ; au cours de la vie du moustique, les protéines subissent des modifications structurales et commencent à être matures et à la fin deviennent stables. Ces modifications entraînent des différences importantes dans l'étape d'ionisation des molécules par le spectromètre de masse MALDI-TOF.

La présence de pics communs aux trois espèces étudiées a été observée aux mêmes âges physiologiques et pourrait correspondre à des protéines de base qui leurs sont communes. Il s'agit probablement de protéines qui jouent le même rôle chez les moustiques adultes de différentes espèces comme par exemple les protéines qui jouent un rôle de catalyseur (enzymatique), ou rôle de transporteur ...

La détection de ces pics communs ainsi que les pics spécifiques à chaque âge montre le pouvoir de discrimination élevé du spectromètre de masse MALDI-TOF par rapport aux autres techniques. La technologie MALDI-TOF MS pourrait ainsi permettre d'identifier l'âge des moustiques. Ces spectres obtenus avec les spécimens d'âge connu permettront : 1) d'avoir à portée de main une base de données appropriée pour travailler à l'avenir et 2) de définir l'aire de répartition dans laquelle les spectres MALDI-TOF MS sont les plus informatifs et donc les plus sensibles.

V. Impact

Cette étude est la première qui propose l'utilisation de la technique de spectrométrie de masse MALDI-TOF pour identifier l'âge des moustiques. Actuellement, aucune étude comme celle-ci n'a été décrite dans la littérature scientifique. Ce travail constitue une exploration pour la mise au point de la technique MALDI-TOF MS pour la détermination de l'âge des moustiques et constitue une innovation dans le domaine de l'entomologie.

VI. Production scientifique

Néant

Entomo-M2Moka			Cartographie et modélisation de la distribution et de la dynamique des moustiques vecteurs d'arbovirus et des risques de maladies associés à Madagascar		
Correspondant : Luciano Michaël TANTELY		Email : lucinambi@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 05/03/2019 Lieux des travaux 25 districts, Madagascar Budget total 211 485 €	
Co-investigateurs de l'IPM :					
- Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg					
- Hélène GUI S, Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique, CIRAD, ghelene@pasteur.mg					
- Claudia FILIPPONE , Unité de Virologie, cfilippone@pasteur.mg					
- Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg					
Co-investigateurs hors IPM :					
- Annelise TRAN , CIRAD Réunion (France)					
- Thomas WALKER , LSHTM, Londres (Royaume-Uni)					
Date début : 03/07/2018	Date fin : 30/06/2021	Durée (mois) : 36			
Financements : WellCome Trust: PA 06.57					
Mots-clés : Moutiques, arbovirus, risque vectoriel, modélisation, Madagascar					

I. Contexte et justification

Les virus de la fièvre de la Vallée du Rift (FVR) et de la fièvre West Nile (FWN) affectent à la fois l'homme et les animaux domestiques ou sauvages, et présentent une distribution large et des incidences non négligeables à Madagascar. Parmi les 237 espèces de moustiques présentes à Madagascar, cinq espèces ont été trouvées naturellement infectées par le virus de la FVR et seize par le virus de la FWN. La recherche d'infection virale sur ces moustiques est souvent effectuée à l'occasion de la découverte de cas cliniques, mais il est probable qu'une détection plus exhaustive allongerait la liste des moustiques trouvés naturellement infectés. Ces espèces vectrices sont présentes dans tout le pays avec des disparités importantes observées entre les différents biotopes et les régions bioclimatiques et présentent des périodes variables de forte abondance.

II. Objectifs

Ce projet vise à comprendre les effets de l'environnement sur la biologie et l'écologie des moustiques, la répartition des virus qu'ils transmettent, et partant à identifier les risques d'émergence ou/et de maintenance de la FVR et de la FWN à Madagascar.

III. Méthodes

Des études sur le terrain dans 75 biotopes situés dans 25 districts couvrant les cinq régions bioclimatiques de Madagascar seront réalisées. Dans chaque site d'étude, les moustiques seront collectés tous les deux mois à l'aide de quatre méthodes : pièges lumineux, doubles moustiquaires appâtées avec un homme, pyréthrage et puits de Muirhead Thomson. Une méthode de surveillance innovante (pièges à CO₂ dotés de cartes FTA) sera également déployée dans 15 grands marchés d'animaux pour détecter la circulation des virus. Les deux virus seront détectés sur les cartes FTA et sur les pools monospécifiques des moustiques femelles non gorgés en utilisant des techniques de biologie moléculaire, à la LSHTM et à l'IPM. Une étude préliminaire visant à calibrer les méthodes de collecte à l'aide des pièges à moustiques dotés de cartes FTA a été mise en œuvre

en 2018. Une série de cartes imprégnées de miel à différentes concentrations a été préparée. Trois dispositifs de présentation des cartes FTA ont également été testés.

IV. Résultats et discussion

Le projet a débuté le 1^{er} août 2018 à l'issue de la réception de la lettre d'attribution du financement. Les commandes des matériels de terrains et des équipements de laboratoire ont été dès lors effectuées. Trois réunions de démarrage du projet ont été réalisées en octobre et décembre 2018 avec les partenaires scientifiques. Des simulations de piégeages et des formations à l'identification des moustiques ont été réalisées. Les premières missions de terrain sont prévues en février 2019. L'étude préliminaire a montré que les papiers FTA imbibés de miel permettaient aux femelles de se nourrir pendant 30 jours quelle que soit la concentration. L'évaluation des trois dispositifs a permis d'identifier le dispositif le plus adapté et le plus pratique (cf figure 1, « boîte de prélèvement »), celui-ci permettant d'avoir accès aux cartes FTA depuis l'extérieur du piège.

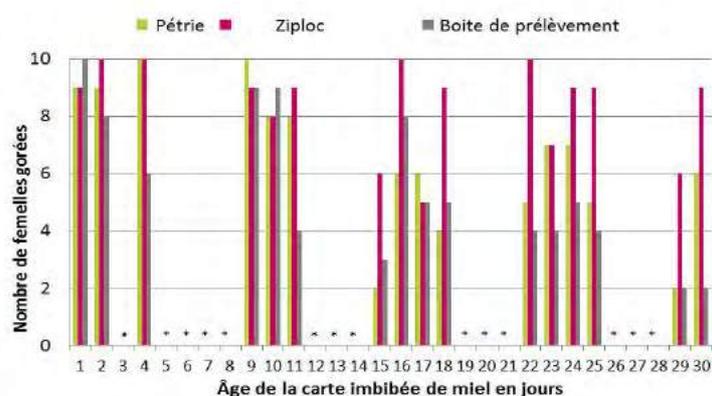


Figure 1. Effet du vieillissement des cartes sur les taux d'alimentation de trois types d'afficheurs de cartes

V. Impact

Ce projet exploitera les nouveaux outils de surveillance pour étudier la circulation des arbovirus à Madagascar. Les données entomologiques et virologiques recueillies seront modélisées pour comprendre les facteurs abiotiques influençant la dynamique et la distribution des moustiques vecteurs et des arbovirus. Ce projet fournira des modèles de risque de transmission pour les décideurs en matière de santé publique, permettant d'orienter dans le temps et dans l'espace les mesures de surveillance, de prévention et de lutte antivectorielle.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

- **Preliminary studies for the implementation of a novel One Health surveillance of arboviruses in the Indian Ocean.** Guis H, Tantely ML, Boucher F, Raharinirina MR, Cêtre-Sossah C, Grimaud Y, Cardinale E, Garros C, Girod R. Congrès international ISESSAH-InnovSur 2018. 14 au 18 mai 2018. Montpellier, France.

Entomo-Peste-Kartman		Evaluation de l'efficacité de la boîte de Kartman dans la lutte anti-réservoir et anti-vecteur de la peste	
Correspondant : - Thiery Nirina NEPOMICHENE		Email : Jthiery@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/03/2019 Lieux des travaux Toamasina, Antananarivo, Moramanga, Madagascar Budget total 50 289 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg			
Date début : 26/04/2018	Date fin : 26/08/2019	Durée (mois) : 16	
Financements : DFID / Wellcome Trust. PA 18.74			
Mots-clés : Boîte de kartman, puces, rats, lutte, peste, Madagascar			

I. Contexte et justification

L'épandage de poudre insecticide à l'intérieur des maisons est la méthode recommandée par l'OMS pour lutter contre les puces vectrices de la peste. Pourtant, l'utilisation de la boîte de Kartman, un tunnel en bois contenant trois compartiments où la poudre d'insecticide est placée à chaque entrée et l'appât au milieu, offre de nombreux avantages par rapport à l'épandage : lutte combinée contre les réservoirs et les vecteurs, cout moins élevé et protection des résidants contre l'insecticide et le rodenticide.

Certaines études ponctuelles évaluant l'efficacité de cette méthode ont déjà été menées à Madagascar. Dans certaines études préliminaires, il a été constaté que la boîte de Kartman réduisait efficacement la densité de rongeurs, mais des investigations supplémentaires étaient nécessaires pour démontrer l'impact de la méthode sur les vecteurs. De plus, des études récentes ont montré que, comparé à l'épandage, la boîte de Kartman comme méthode de lutte contre les puces de rats était moins efficace pour réduire l'indice pulicidien.

II. Objectifs

La présente étude vise à optimiser l'utilisation de la boîte de Kartman en tant qu'outil de prévention de la peste et outil de lutte anti-vectorielle en cas d'épidémie. Plus spécifiquement, les aspects opérationnels directement liés au déploiement de la boîte de Kartman seront évalués:

- Efficacité de la boîte de Kartman sur le terrain en zones urbaines en suivant les indicateurs de risque tels que :
 - les densités de rongeurs et de puces des rongeurs ;
 - le statut de sensibilité aux insecticides des puces ;
 - la recherche de circulation de *Yersinia pestis*, chez les puces et les rongeurs.
- Efficacité de la boîte de Kartman dans des cases expérimentales (en conditions semi-contrôlées).

III. Méthodes

Efficacité de la méthode sur le terrain dans la zone urbaine de Toamasina (2018)

L'évaluation sur le terrain de la méthode a été programmée dans deux zones urbaines où des cas de peste ont été diagnostiqués en 2017. En 2018, l'étude a été menée à Toamasina. Trois quartiers ont été choisis en fonction du contexte de la peste en 2017. Des piégeages de rongeurs ont été effectués avant et après

utilisation des boîtes de Kartman. Des pièges à bougie ont été posés pendant une nuit à l'intérieur de maisons pour collecter des puces libres.

L'efficacité de la méthode sur le terrain dans la zone urbaine d'Antananarivo et l'efficacité intrinsèque de la méthode dans les cases expérimentales seront étudiées en 2019

IV. Résultats et discussion

Au total, 97 animaux ont été capturés à Toamasina dont 53 *Rattus norvegicus*, 19 *Mus musculus*, 14 *Suncus murinus*, 10 *Rattus rattus* et 1 *Tanrec ecaudatus*. Un total de 1222 puces appartenant à l'espèce *Xenopsylla cheopis* a été collecté chez ces animaux. Les animaux étaient tous séronégatifs, et 2 *R. norvegicus* et 1 *T. ecaudatus* ont été trouvés porteurs d'Antigène F1. Après test insecticide, les puces des rongeurs se sont avérées résistantes/tolérantes au fénitrothion 1% et un test avec du fénitrothion dosé à 2% est en cours. Seulement une puce libre a été collectée dans les trois quartiers. Les figures ci-dessous montrent les résultats avant et après utilisation des boîtes de Kartman dans les trois quartiers.

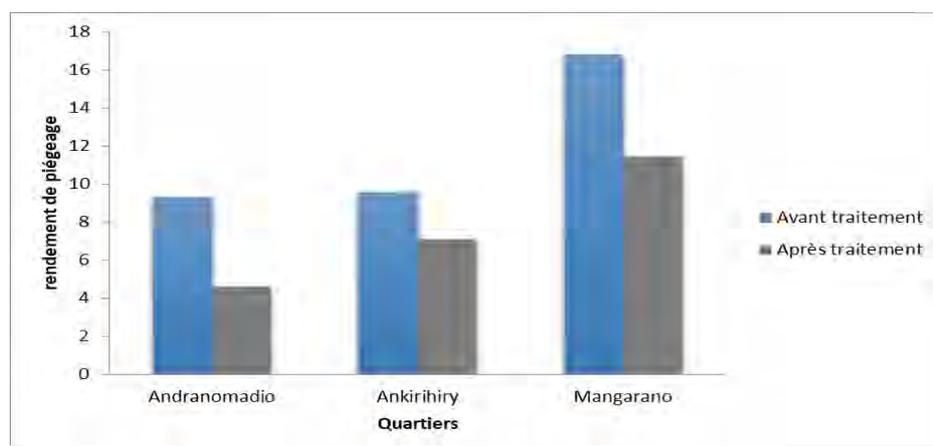


Figure 1 : Rendement de piégeage avant et après utilisation de la boîte de Kartman

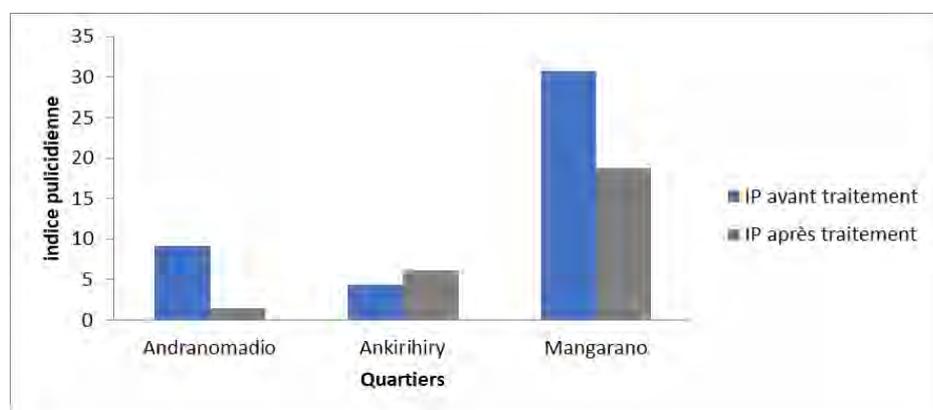


Figure 2 : Evolution de l'indice pulicidien (IP) avant et après utilisation de la boîte de Kartman

V. Impact

Les résultats issus de cette étude permettront de faire des recommandations au Ministère de la Santé Publique pour le choix des techniques de lutte contre les réservoirs et vecteurs de la peste.

VI. Production scientifique

Néant

Entomo-resist			Caractérisation des mécanismes biochimiques et moléculaires responsables de la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs de maladies dans la zone sud-ouest de l'Océan Indien		
Correspondant : Fara Nantenaina RAHARIMALALA		Email : rfaranantenaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 05/03/2019 Lieux des travaux Madagascar, Antananarivo et villes de province Budget total 24 700 €	
Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg					
Co-investigateur hors IPM : - Eric CARDINALE , UMR ASTRE, CIRAD, La Réunion (France)					
Date début : 15/10/2017	Date fin : 30/09/2018	Durée (mois): 24			
Financements : CIRAD (fonds INTERREG): PA 18.68					
Mots-clés: <i>Aedes aegypti</i>, <i>Aedes albopictus</i>, résistance aux insecticides, Madagascar					

I. Contexte et justification

La lutte antivectorielle tient une place prépondérante dans toute stratégie de lutte contre la propagation des maladies transmises par les insectes vecteurs. Cette lutte repose souvent sur l'utilisation d'insecticides. C'est le cas pour ce qui concerne la lutte contre les moustiques vecteurs de maladies dans la région sud-ouest de l'Océan Indien. Si ces insecticides peuvent s'avérer dangereux pour la santé humaine, animale et l'environnement, leur utilisation contribue de manière significative à la réduction : i) des cas de paludisme, essentiellement par la pulvérisation de produits à effet rémanent à l'intérieur des habitations et la distribution de moustiquaires imprégnées et ii) des cas d'arboviroses essentiellement par le traitement des gîtes larvaires et la pulvérisation spatiale péri-focale. Cependant, malgré leur efficacité, leur utilisation intensive a entraîné le développement de résistances dans les populations de moustiques, qui peut limiter drastiquement l'efficacité des programmes de lutte antivectorielle.

Dans la région sud-ouest de l'Océan Indien, il est absolument indispensable que les services chargés de la lutte anti-vectorielle s'attachent à surveiller l'émergence et à suivre l'évolution de la résistance aux insecticides dans les populations de moustiques vecteurs du paludisme ou/et d'arboviroses. Pour cela, des tests standards de l'OMS sont mis en œuvre et permettent de définir la sensibilité ou la résistance aux molécules employées ou candidates pour la lutte antivectorielle. En complément, la caractérisation des mécanismes associés à cette résistance peut permettre d'anticiper l'émergence de la résistance et de prédire sa diffusion, et ainsi contribuer à une gestion efficace du phénomène.

II. Objectifs

Ce projet de recherche vise à caractériser les mécanismes responsables de la résistance aux insecticides chez *Aedes albopictus* et *Ae. aegypti*, vecteurs majeurs d'arboviroses, et chez les vecteurs majeurs du paludisme, dans cinq pays/territoires de la région sud-ouest de l'Océan Indien (Comores, Madagascar, Maurice, La Réunion et Seychelles). Les travaux ont été axés sur l'identification des gènes de résistance connus ainsi que la recherche de nouveaux gènes associés à la résistance aux insecticides chez les moustiques des genres *Aedes* et *Anopheles*. Ils se sont également attachés à mettre en évidence les enzymes de détoxification impliquées dans la résistance aux insecticides chez ces moustiques.

III. Méthodes

Approche biochimique

La détection de l'augmentation des activités enzymatiques liée à la résistance aux insecticides a été effectuée à l'aide de tests en microplaques. Les tests ont été réalisés sur des moustiques adultes. Trois types d'enzymes responsables de la détoxification des insecticides ont été testés : des estérases (alpha et beta), des glutathion-S transferases (GST) et des oxydases.

Approche moléculaire

Des marqueurs moléculaires liés à la résistance aux insecticides des différentes familles d'insecticides ont été caractérisés, notamment les mutations du gène du canal sodique, ainsi que de nouveaux marqueurs liés à la résistance du métabolisme. Le gène F1534C a été particulièrement recherché chez *Ae. Albopictus*.

IV. Résultats et discussion

Résultats préliminaires concernant Madagascar

Des œufs ou des larves ont été échantillonnés dans six localités : Antananarivo, Toamasina, Farafangana, Antsiranana, Mahajanga et Morondava et mis en élevage dans l'insectarium de l'IPM. Les bioessais ont été réalisés sur des femelles F1 en utilisant les concentrations diagnostiques de propoxur, DDT, deltaméthrine et fénitrothion de l'OMS et, sur les larves, avec différentes concentrations de téméphos et de Bti. Des femelles F1 de trois jours à jeun et des larves de stade 3 ou 4, non exposées aux insecticides ont été conservées à -80°C pour les analyses biochimiques. Au stade adulte, des bioessais ont révélé une résistance possible au DDT dans toutes les localités sauf à Morondava. Les moustiques de Mahajanga ont montré une résistance confirmée à la deltaméthrine. Une résistance au propoxur a été observée dans toutes les localités. Toutes les populations de moustiques étaient sensibles au fénitrothion, sauf celles d'Antananarivo et de Toamasina. Au stade larvaire, les bioessais ont révélé une sensibilité des populations testées aux différentes concentrations de Bti à l'exception de celles d'Antsiranana et de Toamasina et une résistance de toutes les populations aux différentes concentrations de téméphos testées.

Les études biochimiques ont permis de mettre en évidence une surproduction d'alpha-estérases chez les moustiques adultes de Morondava, de beta-estérases à Antsiranana, Mahajanga et Morondava et de CytP450 à Mahajanga et Farafangana. Chez les larves, une surproduction d'alpha-estérases a été observée à Antsiranana, Mahajanga et Farafangana, de beta-estérases à Antsiranana et Farafangana et de CytP450 à Antsiranana et Morondava. La surexpression de ces enzymes détoxifiantes semble bien associée à la résistance phénotypique observée chez *Ae. albopictus* à Antsiranana, Farafangana, Mahajanga et Morondava. L'absence de surexpression dans les deux derniers sites (Antananarivo, Toamasina) suggère l'existence d'un autre type de mécanisme de résistance aux insecticides. Ces résultats fournissent les premières informations de base sur la résistance aux insecticides et ses mécanismes dans les populations d'*Ae. albopictus* à Madagascar. L'étude d'autres types de mécanismes, comme l'altération des sites cible des insecticides en raison de mutations monogéniques, est en cours pour compléter cette étude.

V. Impact

Cette recherche est menée en forte interaction avec le programme de veille sanitaire de la Commission de l'Océan Indien (COI). Ce programme inclut la surveillance de la résistance des moustiques aux insecticides, rassemble Madagascar, La Réunion, les Comores, les Seychelles et Maurice, et prévoit la collecte des moustiques et la réalisation des tests insecticides *in vivo* sur site ainsi que l'envoi de moustiques à l'IPM pour la réalisation des tests biochimiques et moléculaires. Une coordination étroite entre les responsables des deux projets est donc instaurée pour assurer la bonne réalisation des objectifs fixés. A terme, un panorama global des mécanismes responsables de la résistance aux insecticides sera dressé et

contribuera à définir une stratégie efficace de gestion de la résistance aux insecticides chez les moustiques vecteurs de maladies dans la région sud-ouest de l'Océan Indien.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

- **Insecticide susceptibility status and activity of detoxifying enzymes in larvae and adult *Aedes albopictus* from six regions of Madagascar.** [Raharimalala FN](#), [Epelboin Y](#), [Rakotomanga M](#), [Vololoniaina AO](#), [Dusfour I](#), [Ngoangouni C](#), [Girod R](#). Second WIN international conference on “Integrated approaches and innovative tools for combating insecticide resistance in arbovirus vectors”. October 01 – 03, 2018. Singapore

VI.3. Communications affichées

- **Insecticide susceptibility status and activity of detoxifying enzymes in adult *Aedes albopictus* from six regions of Madagascar.** [Raharimalala FN](#), [Epelboin Y](#), [Rakotomanga M](#), [Vololoniaina AO](#), [Dusfour I](#), [Ngoangouni C](#), [Girod R](#). Institut Pasteur International Network Symposium “Combating resistance: microbes and vectors”. November 15-16, 2018. Paris, France

Entomo-WN		Etude des moustiques vecteurs de la fièvre West-Nile dans les écuries de Madagascar	
Correspondant : Michaël Luciano TANTELY		Email : lucinambi@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Hélène GUI S, Unité d'épidémiologie, ghelene@pasteur.mg - Claudia FILIPPONE , Unité de virologie, filippone@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg		Date de rédaction 05/03/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 4 593 €	
Co-investigateur hors IPM : - Eric CARDINALE , UMR ASTRE, CIRAD, La Réunion (France)			
Date début : 01/09/2016	Date fin : 30/04/2018		
Financements : CIRAD, PA 06.51			
Mots-clés : Moustique, biologie, West Nile, cheval, Madagascar			

I. Contexte et justification

Le cycle épidémique du virus West-Nile (VWN) implique l'homme, les oiseaux, les chevaux et les moustiques vecteurs. Nos travaux antérieurs ont montré pour la première fois à Madagascar que les vecteurs majeurs, candidats et potentiels du VWN étaient présents dans les écuries de Madagascar et capables de piquer à la fois les chevaux, l'homme et les oiseaux. *Culex antennatus* était l'espèce la plus abondante (vecteur candidat), suivi de *Cx. quinquefasciatus* (vecteur majeur). Un suivi longitudinal de ces moustiques s'avèrait nécessaire pour comprendre le risque d'exposition aux piqûres de l'homme et des animaux domestiques.

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de compléter les données obtenues sur la surveillance longitudinale des moustiques vecteurs du VWN à Antananarivo, notamment dans un site où les hôtes vertébrés impliqués dans le cycle de transmission du VWN sont présents. Les objectifs secondaires incluent l'étude longitudinale de la variation de i) la biodiversité des moustiques, ii) l'abondance des différentes espèces et iii) leurs lieux d'activité.

III. Méthodes

Le site d'étude est une écurie localisée à Andoharanofotsy (18°58'48.66"S, 47°32'24.72"E), dans la zone péri-urbaine d'Antananarivo, Madagascar. Le suivi entomologique longitudinal a été réalisé de janvier 2017 à avril 2018, à raison de deux nuits de capture par mois à un intervalle en moyenne de 15 jours. Lors de chaque investigation de terrain, les moustiques ont été collectés à l'aide de six pièges lumineux placés respectivement à l'intérieur d'un box à cheval, d'une étable, d'une maison, d'un poulailler, entre deux porcheries et près d'un point d'eau. Les précipitations journalières ont été extraites à partir du site <http://www.infoclimat.fr> pour Antananarivo. Le cycle lunaire à Madagascar a été recueilli à partir du site <http://www.vercalendario.info>.

IV. Résultats et discussion

Au total, 46737 moustiques adultes appartenant à 25 espèces et 7 genres ont été collectés pendant 32 nuits de captures (16 mois). Le piège placé dans l'étable était le plus productif (35,7%), suivi de ceux placés près de la porcherie (27,7%), dans le box à cheval (22,2%), dans la maison (8,0%), dans le poulailler (3,7%) et près

d'un point d'eau (2,5%). *Cx. antennatus* était l'espèce la plus abondante (68,9%) suivie de *Cx. quinquefasciatus* (19,8%) (Tableau 1). Ces deux espèces ont été capturées dans les six pièges : *Cx. antennatus* était abondant dans les pièges placés près des animaux domestiques et *Cx. quinquefasciatus* dans la maison. Chaque mois, le nombre total de femelles capturées pendant la nouvelle lune était 1 à 4 fois plus élevé que pendant la pleine lune (ANOVA: DF= 4, F= 2,991, $p > 0,05$).

Un grand nombre de moustiques, en particulier *Cx. antennatus*, ont été collectés pendant la nouvelle lune dans les trois pièges extérieurs; et inversement pendant la pleine lune dans l'étable. Un plus grand nombre de moustiques, en particulier *Cx. quinquefasciatus*, ont été collectés pendant la nouvelle lune dans la maison (ANOVA: DF= 4, F= 2,991, $p > 0,05$). Aucune différence significative n'a été observée entre le nombre de moustiques pares ou nullipares dans les pièges installés dans l'étable, dans la porcherie et le box à cheval (ANOVA: DF= 2, F= 0,274, $p = 0,768$).

Tableau 1. Nombre d'espèces et moustiques adultes collectés dans les six pièges lumineux (PL) au cours de 32 missions (16 mois) effectuées à Andoharanofotsy, Madagascar.

	Che	Mai	Pe	Por	Pou	Zéb	Total
<i>Culex antennatus</i>	7237	37	643	11661	825	11821	32224
<i>Culex quinquefasciatus</i>	1180	3583	274	298	598	3327	9260
Espèces restant	1992	119	247	1004	328	1563	5253
Total	10409	3739	1164	12963	1751	16711	46737
Nb d'espèces	16	10	19	18	17	13	25
Nb de sessions	32	32	32	32	32	31	
Densité/pièges	325,3	116,8	36,4	405,1	54,7	539,1	

Che : PL placé à l'intérieur d'un box à cheval ; Mai : un PL placé à l'intérieur d'une maison ; Pe : un PL placé près d'un point d'eau ; Por : un PL placé entre deux porcheries ; Pou : un PL placé dans d'un poulailler ; Zéb : un PL placé à l'intérieur d'une étable.

V. Impact

Cx. antennatus et *Cx. quinquefasciatus* sont associés à la transmission du VWN à Madagascar. Le cycle lunaire a un effet sur leur abondance et l'attractivité de leurs hôtes. Cet effet peut varier selon les espèces. Cet effet lunaire et l'emplacement des pièges doivent être pris en compte pour une espèce cible lors des enquêtes entomologiques visant à étudier la transmission du VWN à l'aide de pièges lumineux.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

- **Moon phase effect on mosquito vectors of West Nile virus in Madagascar: biodiversity, abundance, host attractiveness and feeding rates.** Tantely ML, Guis H, Raharinirina MR, Randriananjantenaina I, Cardinale E, Garros C, Girod R. 67th annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Octobre 28 - November 1, 2018. Nouvelle Orléans, Louisiana, USA.

EPI-RC-AfriBiota		Physiopathologie du syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo et Bangui (volet épidémiologie, socio-anthropologie et développement psychomoteur)	
Correspondant : Rindra V Rendremanana		Email : rrendrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Maheniasy Rakotondrainipiana, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, r.maheniasy@pasteur.mg - Elliot Rakotomanana, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliotsfara@pasteur.mg - Tatamo Rajaonarivo, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, t.rajaonarivo@pasteur.mg - Valérie Rambolamanana, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, v.rambolamanana@pasteur.mg - Jean Marc Collard, Bactériologie Expérimentale, jmcollard@pasteur.mg - Inès Vigan-Womas, Immunologie des Maladies Infectieuses, ines@pasteur.mg - Alexandra Bastaraud, LHAÉ, abastaraud@pasteur.mg - Frédérique Randrianirina, CBC, frederique@pasteur.mg - Jean-Michel Heraud, Unité virologie, jmheraud@pasteur.mg - Iony Razanajatovo, Unité virologie, ionyr@pasteur.mg 			
Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Philippe Sansonetti, Institut Pasteur, Paris (IPP) - Pascale Vonaesch, IPP - Tamara Giles-Vernicke, IPP - Maria Doria, IPP - Annick Robinson, CHUMET, Antananarivo - Francis Allen Hunald, HJRA, Antananarivo - Lisette Raharimalala, CSMI, Antananarivo - Robert Barouki, Hôpital Necker –Enfants malades, Paris - Nathalie Kapel, Hôpital Salpêtrière, Paris - Brett Finlay, University of British Columbia, Vancouver, Canada 			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
11/2017	31/12/2021	49	
Financements : <ul style="list-style-type: none"> - Fondation Total, Odysee Re, Institut Pasteur, FNS NF, Fondation Pasteur Suisse, NRF 			
Mots-clés: Malnutrition chronique, entéropathie environnementale pédiatrique, biomarqueurs, développement psychomoteur, microbiote, socio-anthropologie			

Date de rédaction

07/02/2019

Lieux des travaux

Antananarivo,

Madagascar

Bangui, République

Centrafricaine

Budget total

2,300 M€

(425 822€ pour

Madagascar)

I. Contexte et justification

Un enfant de moins de cinq ans sur quatre souffre d'une sous-nutrition chronique dans le monde; à Madagascar ce chiffre a été de 47% en 2015. La malnutrition est due principalement à une insuffisance d'apport alimentaire mais aussi à des infections répétées. Néanmoins, de nouveaux aspects de la malnutrition ont été récemment identifiés chez les enfants dont le syndrome de l'entéropathie

environnementale pédiatrique (EEP) qui est maintenant reconnu comme pouvant avoir un impact majeur sur l'assimilation des nutriments et sur la croissance des enfants dans les pays défavorisés. L'EEP est une inflammation chronique de l'intestin grêle suite à une exposition répétée à un environnement hautement contaminé par des bactéries. Une meilleure connaissance des mécanismes de l'EEP permettrait de proposer des mesures préventives voire même curatives.

II. Objectifs

Mieux comprendre la malnutrition chronique infantile et l'EEP par une approche multidisciplinaire (épidémiologie, socio-anthropologie, psychologie, microbiologie, immunologie et bioinformatique).

III. Méthodes

La population d'étude est constituée par des enfants de 2 à 5 ans, vivant dans des quartiers défavorisés d'Antananarivo, ou venant en consultation au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant de Tsaralalàna (CHUMET), au Service de Chirurgie Pédiatrique de l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HJRA) et au Centre de Santé Maternelle et Infantile de Tsaralalàna. L'objectif de recrutement pour Madagascar a été de 460 enfants : 200 malnutris chroniques et 260 normonutris, lesquels ont été appariés entre eux selon l'âge, le sexe et le quartier de résidence. Un test VIH a été réalisé chez les enfants éligibles, ceux qui ont eu des résultats négatifs ont été inclus dans l'étude. Des échantillons de sang, de selles, d'urines et de liquide d'aspiration gastro-duodénale (uniquement chez les enfants malnutris) ont été collectés pour mesurer les biomarqueurs potentiels de l'EEP.

Pour évaluer le développement psychomoteur des enfants, un test ASQ3 (Ages & Stages Questionnaires) a été réalisé, lequel permet d'apprécier les 5 domaines du développement de l'enfant en fonction de leur âge : la communication, la motricité globale et fine, la capacité de résolution des problèmes et la socialisation. Pour le volet socio-anthropologique, 95 entretiens semi-directifs approfondis auprès de 25 familles, des personnes ressources (femmes âgées, matrone et tradipraticiens), 6 observations participantes ont été menées à Ankasina. De plus, 10 séances de photovoices auprès de 11 adolescents ont été réalisées à Andranomanalina Isotry. D'autres entretiens approfondis, observations participantes et photovoices sont prévues dans le courant de l'année 2019 dans le cadre de la thèse en anthropologie de la santé pour étoffer les informations. Les entretiens et les séances de photovoice renseignent sur l'état de santé de l'enfant, les pratiques d'hygiène, l'alimentation, son histoire de vie (grossesse de la mère, soins apportés à l'enfant à la naissance, ...) et, la représentation sociale du retard de croissance.

IV. Résultats et discussion

La collecte des données a duré 16 mois (nov. 2016 - mars 2018). Au total, nous avons inclus 490 enfants disposant au moins d'un échantillon biologique requis par l'étude: 211 malnutris chroniques et 279 enfants normonutris. En effet, il a été décidé avec le comité de pilotage d'augmenter l'effectif à inclure dans les 2 pays (pour Madagascar à 490 enfants) pour compenser certains enfants avec des échantillons manquants. Durant les 16 mois de collecte des données, nous avons dépisté 1214 enfants parmi lesquels 45% (n=547) ont été programmés pour les prélèvements, parmi eux 89,5% (n=490) ont été présents au moment de la collecte des échantillons. En dehors des contraintes d'appariement (âge, sexe, quartier de voisinage), les motifs de non inclusion ont été les signes d'infection, la proportion de refus a été faible (5%). Environ 78,1% (165/211) des enfants malnutris chroniques ont eu une aspiration gastro-duodénale (AGD), la proportion de refus a été de 21%. Parmi ceux qui ont eu une AGD, la moitié a eu une bonne séquence pH acide puis basique, 4,2% n'ont eu aucun échantillon et le reste ont été ceux qui n'ont eu qu'un seul type d'échantillon acide ou basique (23,6%) ou avec 2 types liquides à pH différents mais non obtenu avec la séquence attendue (21,8%).

La double saisie des données issues des cahiers d'observation a pris fin en août 2018. Une réunion de travail sur le volet épidémiologie et clinique (WP1) a eu lieu à l'IPP en novembre 2018 (15-16 novembre), elle a permis de voir ensemble des analyses statistiques en cours (avec les jeux de données disponibles), de planifier les analyses ultérieures pour les objectifs du volet 1.

Parmi les enfants inclus dans le projet, 442 (247 normonutris et 195 malnutris chroniques) ont fait l'objet de test ASQ3 (janvier 2017-avril 2018). L'analyse préliminaire a montré que le score moyen dans le domaine de la motricité générale a été plus élevée chez les garçons que chez les filles (54,1 vs 52, $p < 0,05$), en revanche le score moyen pour les aptitudes sociales et personnelles a été plus élevé chez les filles (50,4 vs 48,2, $p < 0,05$). Il a été également montré que le score moyen dans tous les domaines sauf la communication a été significativement plus élevé chez les enfants normonutris que les malnutris chroniques.

Durant l'enquête socio-anthropologique, il a été constaté que les enfants, quel que soit leur statut nutritionnel, vivent dans un environnement avec des conditions d'hygiène et d'assainissement très précaires (canaux d'évacuation bouchés et dalles éventrées, présence de détritiques et de trace de matières fécales, inondation récurrente pendant la saison de pluie, faible disponibilité de latrine). La différence pouvant expliquer la survenue du retard de croissance et éventuellement l'EEP résiderait, entre autre dans le soutien émotionnel de l'enfant venant de la mère, les pratiques alimentaires, la mobilité et la pratique d'hygiène. Une analyse approfondie de ces informations sont en cours afin de confirmer ces avancements.

V. Impact

A terme, les résultats de l'étude permettront de mieux comprendre l'entéropathie environnementale, et aussi de proposer des mesures préventives.

VI. Production scientifique

VI 1. Publications

- **Identifying the etiology and pathophysiology underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project.** Vonaesch P, Randremanana R, Gody JC, Collard JM, Giles-Vernick T, Doria M et al. BMC Pediatrics 2018; 18:236. IF: 2,39
- **Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa.** Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, Huus KE, Naharimananirina T, Gondje BP, Nigatoloum SN, Vondo SS, Kaleb Kandou JE, Randremanana R, Rakotondrainipiana M, Mazel F, Djorie SG, Gody JC, Finlay BB, Rubbo PA, Wegener Parfrey L, Collard JM, Sansonetti PJ; Afribiota Investigators.

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

Néant

EPI-RC-ALERT		African coalition for Epidemic Research, Response and Training	
Correspondant : Laurence Baril		Email : lbaril@pasteur.mg Tél : +261 20 22 590 19	
Co-investigateurs de l'IPM :		Date de rédaction 27/02/2019 Lieux des travaux CHUJRB MHURAM Budget total 125 771 €	
<ul style="list-style-type: none"> - Aina Harimanana, Epidémiologie et Recherche Clinique, aharim@pasteur.mg - Gwenaelle CARN, Epidémiologie et Recherche Clinique, Gwenaelle@pasteur.mg - Rila Ratovoson, Epidémiologie et Recherche Clinique, rila@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON, Unité Peste, mino@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> - Mamy Randria, Directeur d'établissement, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (CHUJRB), Antananarivo, Madagascar 			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/12/2017	30/11/2022	60 mois	
Financements :			
European and Developing Countries Clinical Trials Partnership			
Mots-clés : Epidémie, recherche clinique, Afrique sub-saharien, fièvre, formation			

I. Contexte et justification

Durant une épidémie, les défis majeurs sont l'accès aux soins (diagnostic et traitement) pour la survie des patients et la compréhension de la cause de la survenue de l'épidémie pour éviter la propagation de l'épidémie. Implémenter des recherches cliniques, en respectant les normes et l'éthique est un des éléments clés pour répondre aux épidémies. A l'instar d'autres pays africains ayant renforcé leurs capacités en recherche clinique (Kenya, Afrique du Sud), le projet ALERTT a pour objectif d'augmenter les capacités des pays africains à réaliser des recherches cliniques multi-sites en mettant en réseau différentes équipes cliniques capables de monter des études et les réaliser selon les bonnes pratiques cliniques. Cet effort intègre aussi les réseaux de laboratoire, la gestion des données et les capacités en analyses de données et modélisation mathématique. Le projet ALERTT (African coalition for Epidemic Research, Response and Training) regroupe 21 institutions de 13 pays (4 européens et 9 africains).

II. Objectifs

Le projet vise à permettre aux pays en Afrique Sub-saharien de monter des équipes pluridisciplinaires, de façon pérenne, pour répondre aux épidémies, suivant les bonnes pratiques cliniques et bonnes pratiques de laboratoire :

- Développer et mettre en place des recherches cliniques (WP1)
- Mettre en place un réseau de laboratoire (WP2)
- Développer un réseau de gestion de base de données (WP3)
- Renforcer les réglementation et éthiques (WP4)
- Renforcer les compétences en recherche clinique (WP5)
- Assurer que les activités entreprises soient pertinentes et acceptées par la communauté, et impactent sur le système de santé (WP6)

III. Méthodes

Calendrier du projet :

Période	Activités
Janvier - Décembre 2018	Préparation du projet : convention, document d'étude, atelier de renforcement de compétences
Janvier - Décembre 2019	Protocole de l'étude de base approuvée (Surveillance des fièvres) Procédures d'études développées (laboratoire, gestion de données) Premières inclusions étude base : décembre 2019
Janvier - Décembre 2020	Développement et obtention d'approbation de protocole d'études ancillaires Développement des procédures d'études développées (laboratoire, gestion de données) Premières inclusions étude ancillaire : décembre 2020
Janvier - Décembre 2021	Présentation des résultats de l'étude de base Présentation des résultats intermédiaires des études ancillaires
Janvier - Décembre 2022	Présentation des résultats des études - Publications Développement de protocole d'étude (essai clinique) Développement de plan de pérennisation

IV. Résultats et discussion

- Deux sites d'étude ont été acceptés pour Madagascar : l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (HUJRB) et le « Moramanga Health Survey in Urban and Rural Areas in Madagascar » (MHURAM).
- Différents groupes ont contribué pour le développement du protocole et des outils dans la phase préparatoire du projet.
- Un atelier de partage de compétences sur la recherche s'est déroulé à Madagascar du 16 au 20 juillet 2018. Différentes étapes de la recherche clinique ont été abordées durant les discussions lors des visites et des focus-group afin d'identifier les besoins des différents acteurs en recherche clinique. Les besoins de formation, mise en place de réseaux de chercheurs (public-privé), appui pour l'accès aux informations et ressources, recherches de fonds ont été soulevé.

V. Impact

- **Intérêt pour la personne participant à l'étude** : amélioration de l'accès aux soins des patients.
- **Intérêt en santé publique** :
 - o Renforcements des compétences en recherche clinique à Madagascar
 - o Mise en place de réseau des chercheurs aussi bien eu niveau local qu'au niveau international
 - o Développement d'équipes pluridisciplinaires pour répondre aux épidémies
 - o Amélioration du système de santé de Madagascar

VI. Production scientifique

Néant

EPI-RC-ASIDE		Alerting and surveillance for infectious disease epidemics	
Correspondant : Fanjasoa RAKOTOMANANA		Email : fanja@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Laurence RANDRIANASOLO , EPI-RC, laurencel@pasteur.mg - Stephan RANDRIANASOLO , Epi-RC, stephan@pasteur.mg - Jean-Marius RAKOTONDRAMANGA , Epi-RC, rjmarius@pasteur.mg - Laurence BARIL , Epi-RC, laurence@pasteur.mg , laurencebaril1@gmail.com		Date de rédaction 29/01/2019 Lieux des travaux 54 sites sentinelles, Madagascar Budget total 27691 USD	
Date début : 01/09/2017	Date fin : 31/08/2018	Durée (mois) : 12 mois	
Financements : Grant N° 5 IDSEP140020-04-00 Institution : Department of Health and Human Services (DHHS), USA			
Mots-clés : Surveillance, Système d'alerte précoce, Madagascar.			

I. Contexte et justification

Un réseau de surveillance des maladies à potentiel épidémique dont le paludisme, la grippe, arboviroses et la diarrhée a été mis en place à Madagascar depuis 2007. La priorité en santé publique de Madagascar est d'augmenter le nombre de districts en pré-élimination du paludisme actuellement au nombre de 9 dont deux îles touristiques. Cependant une recrudescence saisonnière du paludisme a été rapportée dans certains districts du Sud Est de Madagascar. L'épidémie de peste pulmonaire urbaine du quatrième trimestre de l'année 2017 a été très importante (2417 cas notifiés vs 400 cas déclarés annuellement). Ces situations épidémiologiques justifient l'intérêt d'un réseau de surveillance réactif, en temps réel. Un système d'alerte sur le paludisme a été développé à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), basé sur une interface web. Elle combine un Système de Surveillance de Fièvre (SSF) et un Système d'Information Géographique (SIG). Le SSF a été développé sur une application android et stocké dans un Système de Gestion de Base de Données PostgreSQL. Dans le cadre du projet ASIDE, l'IPM participe à un partage de méthode et de technique de collecte et d'analyse de données de surveillances avec l'Institut Pasteur de Dakar (IPD), l'Institut Pasteur de Bangui (IPB) et le Centre Pasteur de Cameroun (CPC).

II. Objectifs

L'objectif principal est d'harmoniser les outils de collecte et d'analyse de données à travers une plateforme partagée avec les Instituts et Centre Pasteur participant au projet ASIDE. L'objectif secondaire est d'améliorer la détection des maladies à potentiel épidémique dans l'espace et dans le temps.

III. Méthodes

- *Harmonisation des outils de collecte et d'analyse de données* : Une plateforme d'échange SLACK a été créée pour partager les techniques et méthodes d'analyse de données. Des réunions mensuelles inter-pays par skype ont été adoptées pour le suivi du projet. Un cours international de Système d'Information Géographique et d'Analyse Multi Critère Spatialisée a été convenu pour une recherche de financement.
- *Système d'alerte précoce sur le paludisme* : Le réseau de surveillance des fièvres intéresse 54 sites sentinelles répartis dans les 22 régions de Madagascar. Quatre méthodes ont été proposées dans l'interface web pour définir le seuil d'alerte de façon interactive. La méthode utilisée pour les résultats

présentés a été le 90ème percentile avec des paramètres de l'algorithme modifiables par les utilisateurs (ex 3 semaines consécutives depuis la mise en place du site) et des paramètres par défaut (données du site étudié, nombre de TDR positif). La transition des sites de surveillance des fièvres en site de référence biologique pour quelques Centres de Santé de Base (CSB) a commencé vers la fin de l'année 2018.

IV. Résultats et discussion

- *Harmonisation des outils de collectes et analyse de données* : Les publications antérieures et les dictionnaires de variables ont été partagés. Un plan d'analyse des fiches de collecte de données individuelles a été rédigé de façon collaborative. De même des scripts de détection de seuil et de téléchargement automatique de données climatiques ont été mis en commun. Une réunion annuelle des représentants des pays a eu lieu au CPC pour discuter des différentes méthodes de détection de seuil d'alerte. Le cours SIG et AMS a été accepté pour co-financement de l'Association des Instituts Pasteur et du DHHS.
- *Système d'alerte précoce sur le paludisme* : Environ 14,4% des consultations, tout âge et sexe confondu, ont été rapporté par les 54 CSB entre octobre 2017 et Septembre 2018. Le système de surveillance a détecté 29 alertes ou situations anormales dont 11 alertes pour le paludisme. Trois alertes sur 11 ont été rapportées comme paludisme « autochtone » sur les Hautes Terres Centrales. Un plan de transition a été développé pour renforcer la surveillance étiologique à Madagascar. Un réseau de surveillance biologique a été constitué avec 11 CSB parmi les 54 anciens sites de surveillance des fièvres.

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Evaluating Effectiveness of Mass and Continuous Long-lasting Insecticidal Net Distributions Over Time in Madagascar: A Sentinel Surveillance Based Epidemiological Study.** Girond F, Madec Y, Kesteman T, Randrianarivelosia M, [Randremanana R](#), Randriamampionona L, [Randrianasolo L](#), Ratsitorahina M, Herbreteau V, Hedje J, Rogier C, Piola P. *Eclinical Medicine*. 2018 Jul; 1:62-69. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.07.003.

V.2. Communications orales

Néant

V.3. Communications affichées

- **Use of spatial and geographic data to improve the Influenza-Like Illness cases surveillance in Madagascar.** Nari-Vony TF, [Rakotondramanga JM](#), [Randrianasolo L](#), Randriamampionona L, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM, [Baril L](#). 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. 19 au 21 mars 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Utilisation des analyses spatiales et données géographiques pour améliorer la surveillance de syndromes grippaux (« Influenza-Like Illness ») à Madagascar.** Nari-Vony TF, [Rakotondramanga JM](#), [Randrianasolo L](#), Randriamampionona L, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM, [Baril L](#). EPICLIN 12 / 25ème Journées des Statisticiens des CLCC CHU Nice. 30 mai au 01 juin 2018. Nice, France.
- **Évaluation d'un système d'alerte précoce pour le paludisme par l'utilisation d'une technologie mHealth avec les agents communautaires dans des zones rurales reculées de 2013–2017, à Madagascar.** [Ramarokoto TH](#), [Randrianasolo L](#), Randriamampionona LB, Valentini Randrianasolo S, [Bernardson B](#), [Ramarokoto CE](#), [Rakotondramanga JM](#), [Randremanana R](#), Piola P, [Baril L](#). EPICLIN 12 / 25ème Journées des Statisticiens des CLCC CHU Nice. 31 mai au 01 juin 2018. Nice, France.

EPI-RC-DEMARE		Etude observationnelle des infections humaines par le virus de la dengue à Toamasina	
Correspondant: Judickaëlle IRINANTENAINA		Email : judi@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Responsable scientifique et co-directeur de thèse, de l'IPM : - Laurence BARIL , EPI-RC, laurence@pasteur.mg , laurencebaril1@gmail.com			Date de rédaction 15/02/2019 Lieux des travaux Toamasina, Madagascar Budget total 220 000 €
Investigateur Principal, hors IPM : - Olga DE SANTIS , Institut de Santé Globale, Université Genève, Suisse			
Date début : 01/03/2019	Date fin : 30/09/2020	Durée (mois) : 18	
Financements : Institution : Fond National Suisse, INSERM			
Mots-clés : dengue, epidemiologie, asymptomatique, Océan Indien			

I. Contexte et justification

La dengue est l'arbovirose la plus répandue à travers le monde. L'incidence mondiale a été multipliée par 30 au cours des 50 dernières années avec 100 millions de nouvelles infections par année et près de 20 000 décès. La situation épidémiologique de la dengue dans la zone Océan Indien (OI) et en Afrique incluant Madagascar est très peu connue.

Le panel clinique est très large comprenant les formes asymptomatiques, le syndrome fébrile « dengue-like » (ou dengue classique) et les formes sévères : fièvre hémorragique et/ou état de choc hémodynamique. Différents gènes humains contribuent à la susceptibilité ou à la résistance aux différentes formes cliniques de l'infection du DENV. La présence de formes pauci-symptomatique et asymptomatique de dengue au cours des épidémies est largement décrite dans la littérature, avec une proportion variant de 10 à 90% selon les études. Les cas infectés estimés à 50 et 90%, peuvent favoriser la diffusion du virus au sein de la population. Le vecteur principal à Madagascar est '*A. albopictus*. Ce moustique est bien adapté à l'environnement urbain, profitant de multiples gîtes larvaires péri-domestiques.

Un double Test de Diagnostic Rapide de dengue (TDR-dengue) couplant antigène/anticorps (NS1 / IgG-IgM) est disponible avec une performance qui peut atteindre 87,3% de sensibilité et une spécificité de 86,8%.

Sachant que les systèmes de surveillance ne sont pas suffisants, les cas pauci- et asymptomatiques ne sont pas détectés, les données épidémiologiques sur la dengue à Madagascar sont rares, les facteurs déterminants de la présentation clinique ne sont pas connus, et les facteurs déterminants de l'évolution d'une épidémie sont encore mal compris, nous avons décidé de rechercher activement les infections par le DENV avec toutes formes cliniques (incluant les pauci-symptomatiques et asymptomatiques) au sein même de la communauté afin de collecter les données nécessaires à une meilleure compréhension de l'épidémiologie ainsi que de la présentation clinique de la dengue à Madagascar.

II. Objectifs

Objectif Principal : Estimer la prévalence d'infections de dengue (toutes formes cliniques) dans la communauté de Toamasina

Objectifs secondaires :

- Evaluer le rôle des TDR-dengue pour la détection de cas de dengue dans les centres de santé
- Etudier la distribution spatiale des infections autour d'un cas index de dengue dans la communauté
- Estimer la prévalence d'infections primaires et secondaires de dengue

- Détecter la présence d'autres arboviroses
- Estimer la proportion d'infections de DENV détectées sur des échantillons de sang collectés dans les TDRs de paludisme usagés
- Etablir une collection biologique d'échantillons de sang veineux, capillaire et d'urines bien caractérisée de participants infectés par la dengue
- Identifier les gènes de susceptibilité et de résistance à la dengue

III. Méthodes

Un recrutement et inclusion des cas index (total 40) de dengue détectée se fera dans 2 centres de santé de bases et 2 centres d'urgences de Toamasina grâce à une définition de cas de fièvre et à l'utilisation de tests de diagnostic rapide de dengue. Par la suite, les sujets résidants dans le voisinage du foyer du cas Index seront invités à participer à l'étude. Il est prévu d'inclure 1600 sujets autour du cas index en suivant un design de recrutement de cluster géographique autour de cas index.

Les données seront collectées auprès des cas index et de la population autour du cas index à partir d'un questionnaire et des prélèvements d'échantillons biologiques (sang et urine). Ces échantillons biologiques seront bien caractérisés et conservés avec consentement des participants dans le but d'effectuer ultérieurement des recherches de l'infection virale dans le sang et de l'excretion virale dans les urines. Ils serviront également à compléter les autres causes étiologiques possibles (CHIKV et ZIKV par exemple) ainsi que des analyses génétiques afin d'identifier les bases génétiques qui confèrent soit une protection soit une susceptibilité aux différentes formes cliniques de dengue.

IV. Résultats attendus

- Données de prévalence pour les cas symptomatiques, asymptomatiques et l'immunité de dengue à Toamasina
- Distribution spatiale des infections autour d'un cas index de dengue
- Analyse de prédicteurs cliniques, démographiques et environnementaux des infections
- Efficience du TDR dengue dans les centres de santé
- Présence de gènes de résistance ou de susceptibilité à la maladie
- Détection d'autres arboviroses

V. Impact

- Augmenter la précision des mesures de prévention
- Affiner les modèles de prédiction d'épidémie
- Evaluer le risque d'une épidémie pour la population locale en étudiant l'expression clinique de la maladie dans cette population
- Renforcer les collaborations locales en Océan Indien en travaillant avec La Réunion (étude jumelle à La Réunion).

VI. Production scientifique

Néant

EPI-RC-EDRaS		Etude des Déterminants du Recours aux Soins des femmes enceintes et des enfants de moins de 5 ans	
		Etude dans trois zones appuyées par USAID à Madagascar	
Correspondant : Dr Feno RAKOTOARIMANANA		Email: fenomj@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Chiarella MATTERN, EPI-RC, chiarellam@pasteur.mg - Laurence BARIL, EPI-RC, lbaril@pasteur.mg - Masiarivony RAVAORIMANGA, EPI-RC, masiarivony@pasteur.mg Fanjaso RAKOTOMANANA, EPI-RC, fanja@pasteur.mg		Date de rédaction 15/02/2019 Lieux des travaux Moramanga, Manakara, Antsohihy Madagascar Budget total 320 000 US\$	
Co-investigateur hors IPM : Dr Dolorès POURETTE , Chargé de recherche à l'IRD Dr Voahirana ANDRIANANTOANDRO , CRD-UCM Ambatoroka			
Date début : 01/03/2017	Date fin : 31/03/2019		
Financements : USAID-GRANT No. AID-687-G-13-00003 SDM Project – MCH task 2.3 Subproject 22			
Mots-clés : Déterminants, recours aux soins, santé mère et enfant, Zones USAID			

I. Contexte et justification

A Madagascar, afin de mieux répondre aux problèmes de faible utilisation des offres de soins et de taux de mortalité maternelle et infantile élevés, il convient d'identifier les obstacles qui limitent l'accès à des services de santé maternelle et infantile de qualité.

II. Objectifs

Cette étude a pour objectif principal d'identifier et analyser chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans, les déterminants du :

- Recours aux soins (préventifs et curatifs) durant la grossesse ;
- Recours aux établissements de soins ou à des personnels des soins qualifiés pour l'accouchement ;
- Recours à l'utilisation d'une méthode de planification familiale PF (avant et après la grossesse) ;
- Recours aux soins en période néo-natale (0 à 28 jours) ;
- Recours aux soins (préventif et curatif) pour les enfants de moins de 5 ans.

III. Méthodes

L'étude a été réalisée, appuyée par l'USAID (Mahefa Miaraka ou Mikolo) dans trois Districts : Moramanga-Manakara-Antsohihy.

Cette étude fait appel à des approches complémentaires :

- pour la partie quantitative ou partie épidémiologique, il s'agit d'une étude observationnelle avec suivi en communauté dans laquelle est intégrée une étude géomatique d'accès aux soins
- pour la partie qualitative ou socio anthropologique, il s'agit d'une étude analytique basée sur des entretiens individuels réalisés avec différents acteurs de la problématique (femmes, /parents d'enfants de moins de 5 ans personnel soignant (biomédicaux et traditionnels).

Ces deux volets sont couplés avec une étude de type analyse rétrospective des données existantes sur la thématique.

Pour la partie épidémiologie clinique : 512 femmes enceintes de 6 mois ou plus ont été incluses dans le premier passage de l'étude. 488 d'entre elles ont été revues après l'accouchement. Un questionnaire individuel pré-testé a été administré à chaque femme. Des données relatives au positionnement géographique ainsi que sur l'économie de ménage ont été aussi collectées.

Pour la partie socio-anthropologie : une totalité de 201 entretiens semi directifs ont été menés avec différents catégories d'acteurs. A Moramanga, 90 entretiens avaient été réalisés en 2013 dans le cadre d'une étude menée par l'IRD (Dr Dolorès Pourette), l'IPM (Dr Patrice Piola) et de l'UCM (Dr Olivier Rakotomalala). Cinquante-trois (53) entretiens ont été faits à Antsohihy et 58 à Manakara.

Pour la partie revue analytique de données, une analyse des données d'enquête socio anthropologique, des documents relatifs à la thématique auprès de différents entités concernées (DSFa, DPEV, PSI, USAID, UNICEF...) et à partir de la littérature scientifique ont été effectuées.

L'analyse de données a été faite selon le type d'étude.

IV. Résultats et discussion.

Le choix des méthodes contraceptives (MC) repose souvent sur l'injection, considérée comme plus pratique (1 fois tous les 3 mois), plus discrète vis-à-vis d'un mari pouvant être réticent à l'utilisation d'une MC et comme sans effets secondaires. Les jeunes femmes se sentent peu concernées par la planification familiale. L'idée que l'enfant soit une ressource pour un ménage et que l'espacement des naissances est un processus « naturel » constitue un obstacle à l'utilisation d'une MC.

Plus de 90% des femmes ont effectué au moins une séance de consultation prénatale (CPN). La première se déroule généralement autour des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Elle est perçue comme une opportunité de traitement/prévention de maladies spécifiques à la grossesse pouvant être nocives pour elles ou pour leur bébé. La distance géographique constitue un facteur secondaire de non réalisation de CPN. Les résultats de l'analyse du temps trajet (géomatique) montre une cohérence moyenne avec les données d'enquête épidémiologique.

Plus de 61% des accouchements se déroule à domicile. Les coûts moyens de l'accouchement dans une formation sanitaire est supérieur au coût d'un accouchement à domicile ou par une matrone. Les soins postnataux (mères et nouveaux nés) sont très peu rapportés (quantitatif/qualitatif). La matrone assure certains soins du bébé et de la mère. Les probabilités de réalisation de consultation post natale sont influencées par l'entourage ou par la personne accoucheur ($p < 0,001$). La vaccination n'est pas considérée comme une priorité à la naissance de l'enfant. L'acceptation de la vaccination se fait par souci de préserver la santé de l'enfant. Chez les enfants de moins de 5 ans, la confiance à la vaccination est très déterminante pour sa pratique ($p < 0,001$). L'observance du calendrier de vaccination ainsi que la confusion autour du vaccin constitue également un obstacle. Lorsque les enfants sont malades, les agents communautaires de santé (AC) sont parfois sollicités ; le recours au centre de santé ne se fait généralement qu'en cas de maladie grave.

V. Impact

Outil d'aide à la décision pour orienter la conception des stratégies de promotion, de prévention en matière de santé mère et enfant dans le pays.

VI. Production scientifique

Néant

EPI-RC-GeoSanté		Géographie de la santé sur l'accès aux hormones de synthèse par les éleveurs de porcs à Madagascar	
Correspondant : Daouda KASSIE		Email : daoudak@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :			
- Chiarella MATTERN , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, chiarellam@pasteur.mg			
- Laurence BARIL , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM :			
- Vincent Michel RAKOTOARINOME , Direction des Services Vétérinaires (DSV)			
- Tantely RANDRIAMPARANY , Laboratoire Nationale de Diagnostic Vétérinaire (LNDV)			
- Vincent PORPHYRE , Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD)			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/03/2019	30/12/2019	10	
Financements :			
- INTERREG-V Qualinnov II			
Mots-clés : Géographie - Santé - Hormones - Risque - Porcs - Eleveurs			

Date de rédaction

12/02/2019

Lieux des travaux

Bongolava,

Itasy,

Vakinankaratra

Madagascar

Budget total

5 000 €

I. Contexte et justification

De 2011 à 2015, la Direction des Services Vétérinaires (DSV) à Madagascar et le CIRAD ont mis en place un suivi des contaminations des viandes porcines par les résidus de médicaments vétérinaires. En 2013, une étude menée par le CIRAD, la DSV à Madagascar et l'ONIRIS (Nantes) a mis en lumière l'utilisation détournée en élevage porcin d'une hormone de synthèse (Medroxyprogesterone Acetate – MPA) initialement utilisée pour la contraception féminine humaine et distribuée largement pour le planning familial. Le Ministère de la Santé Publique malgache a réalisé en 2015 un audit de sa chaîne de distribution de médicaments mais n'est pas intervenue au niveau des élevages. Les résultats d'audits ont permis de monter un programme de sensibilisation auprès des utilisateurs légaux et illégaux du contraceptif à base de MPA. Néanmoins, aucun programme de surveillance n'est actuellement mis en place du fait de l'absence d'outils rapides disponibles à Madagascar. Les flux de produits et les conditions d'accès aux produits par les éleveurs malgaches restent méconnus et des sérieux risques pour les consommateurs existent ; ce qui justifie la mise en place d'une enquête nationale en géographie de la santé afin de faire écho aux audits de la chaîne de distribution de ces produits pharmaceutiques à destination humaine et de comprendre l'organisation de ces réseaux de distribution informels vers le secteur de l'élevage et les conditions d'accès à ces produits. La présente étude se situe dans la composante 3 (Sécurité sanitaire des aliments) du programme de recherches INTERREG-V Qualinnov II. Il s'agit de la première étude qui doit être réalisée dans l'action de l'« Evaluation des risques sanitaires liés aux résidus d'hormones de synthèse dans les viandes ».

II. Objectifs

Etablir une cartographie du risque de diffusion des résidus d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) dans les élevages de porcs à Madagascar

III. Méthodes

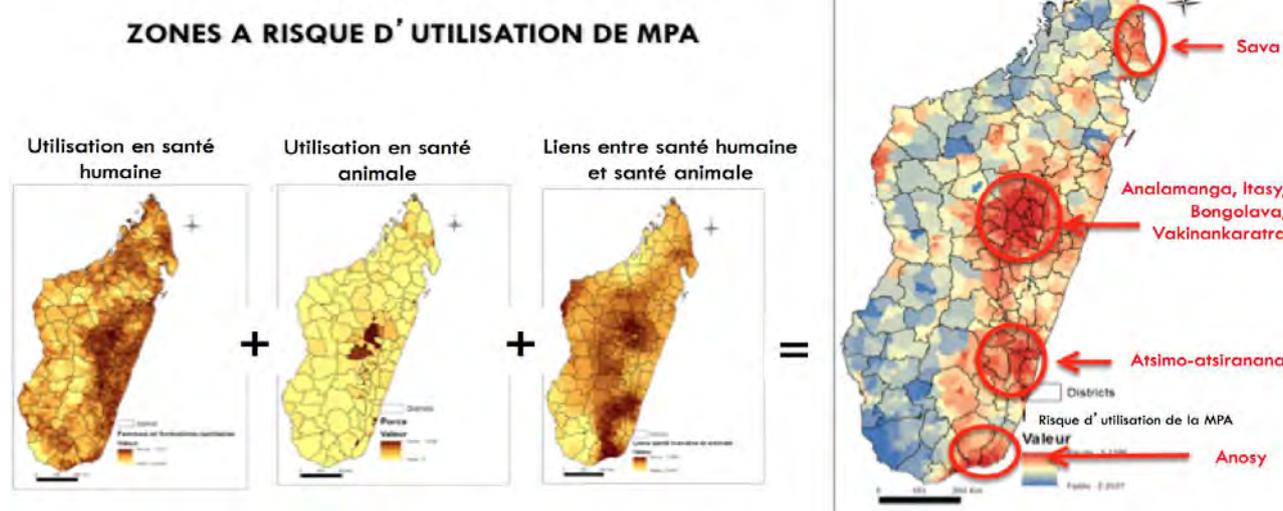
La méthodologie adoptée dans cette étude est une Aide à la Décision Multicritères (MCDA) pour produire des cartes de risque pour l'utilisation de la MPA dans les élevages de porcs à Madagascar. Cette méthode transforme et combine des données géographiques avec jugements d'experts pour produire des informations pertinentes et utiles pour la prise de décisions. La présente étude comprend 2 volets :

- Une enquête à l'échelle nationale qui est l'« Analyse de l'accessibilité de l'offre et de la demande de médicaments vétérinaires ». Une cartographie des zones à risque d'utilisation de la MPA est réalisée avec une approche MCDA. Des enquêtes qualitatives ont été conduites auprès de structures « officielles » (dépôts de médicaments vétérinaires et pharmacies).
- Une enquête à une échelle régionale qui est l'« Analyse des circuits de distribution informels des médicaments vétérinaires et des hormones de synthèse ». Des enquêtes qualitatives seront conduites dans des élevages, sur des marchés et auprès de vendeurs de médicaments vétérinaires n'ayant pas d'autorisation officielle de vente et susceptibles de commercialiser les produits ciblés (MPA).

IV. Résultats et discussion

Une première cartographie a permis d'identifier des zones potentielles à risque d'utilisation de la MPA dans les élevages à Madagascar (carte ci-dessous).

□ Cartographie des zones potentielles d'utilisation de la MPA dans les élevages de porcs



Un processus de collecte de données supplémentaires est en cours afin d'intégrer de nouvelles variables pour améliorer cette première cartographie des zones à risque d'utilisation de la MPA dans les élevages de porcs. En outre, d'autres enquêtes en cours auprès de structures officielles de distribution des médicaments vétérinaires permettront de mieux choisir les zones pour le second volet de l'étude.

V. Impact

Les résultats de cette étude permettront de comprendre les forces et faiblesses de l'organisation des circuits officiels (pour les femmes) et des besoins en médicaments vétérinaires non satisfaits au niveau des zones d'élevage. Ils serviront aussi à identifier des zones à risque de diffusion des résidus de MPA dans élevages de porcs à Madagascar. Elle permettra de proposer des stratégies pertinentes de sensibilisation des éleveurs et des suggestions dans la distribution des contraceptifs injectables féminins, notamment la MPA.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

- **Risk mapping for residues of medroxyprogesterone acetate in pigs.** Kassié D., Rakotoharinome V.M., Tantely R., Mattern C., Baril L., Porphyre V. Rencontres QualiREG 2018 – 19-23 novembre 2018. Moroni, Comores.

VI.3. Communications affichées

Néant

EPI-RC-HDSS		Système de suivi démographique et sanitaire à Moramanga (Madagascar)	
Correspondant : Rila RATOVOSON		Email : rila@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Laurence BARIL , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrandrem@pasteur.mg		Date de rédaction 11/02/2019 Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Budget total 5 000 €	
Co-investigateur hors IPM : - Gilles PISON , UR DEMOSUD, Institut National d'Etudes Démographiques, Paris, France			
Date début : 01/10/2012	Date fin :		
Financements : - Institut National d'Etudes Démographiques INED , France.			
Mots-clés : Madagascar, suivi, démographie, mortalité, santé			

I. Contexte et justification

Lorsque les décès ne sont pas comptabilisés et les causes non enregistrées, les autorités de santé ne peuvent pas élaborer de politiques efficaces de santé publique, ni mesurer l'impact de leurs stratégies en santé. A Madagascar, comme dans beaucoup d'autres pays à faible ressources, les naissances et les décès ne sont pas exhaustivement enregistrés, en particulier en milieu rural. Seules les grandes villes disposent de système d'enregistrement des décès pratiquement complet avec leurs causes. Moramanga a été choisi comme un site d'étude de l'IPM pour le développement de recherches cliniques où un observatoire de population et de santé a été établi depuis 2012. Trois communes sont incluses dans ce projet : la commune urbaine, et 2 communes rurales (Ampasimpotsy, Ambohibary). Après le recensement de la population effectué de 2012 à 2014, un premier suivi a eu lieu de juillet 2016 à décembre 2017. Les ménages dans lesquels au moins un décès était survenu ont été revisités pour faire l'objet d'une autopsie verbale (AV). L'AV trouve son utilité dans les pays où la plupart des personnes décèdent à domicile, sans contact avec le système de santé en plus de l'état civil déficient.

II. Objectifs

L'objectif spécifique du passage en 2018 était de documenter au maximum toutes les causes de décès survenus entre le recensement et le premier suivi.

III. Méthodes

L'AV est une méthode de détermination des causes probables de décès en administrant un questionnaire standardisé détaillé qui renseignent sur les symptômes et les événements ayant précédé le décès. L'autopsie verbale comporte cinq étapes :

- le recensement des décès : obtenu lors du passage dans les ménages ;
- l'interrogatoire de l'entourage de la personne décédée : des enquêteurs spécialement formés pour l'AV ont interrogé le membre du ménage qui s'était occupé du décédé avant sa mort en utilisant un questionnaire d'autopsie verbale (OMS, version 2014) téléchargeable sur le site de l'OMS ;
- à partir des réponses obtenues, établissement du diagnostic primaire par deux médecins à travers un document basé sur le modèle international de certificat médical de la cause de décès ;

- la confirmation diagnostique par un médecin tiers qui valide le diagnostic s'il est identique pour les deux diagnostics primaires ou formule un compromis lorsqu'ils sont voisins et/ou compatibles. En cas de divergence entre les deux diagnostics primaires, un troisième médecin est sollicité pour donner son diagnostic probable. Si une cause est identique entre 2 médecins, le diagnostic est rapporté, sinon la cause devient indéterminée ;
- la classification des causes de décès se rapportant à la catégorie correspondante de la Classification Internationale des Maladies Xème version (CIM-10).

IV. Résultats et discussion

Une partie de ces enquêtes d'autopsie verbale a été réalisée durant le premier semestre 2018. Au total, 515 décès ont été collectés et enquêtés parmi lesquelles 285 (55,3%) de sexe masculin. Les décès d'enfants de moins de 15 ans représentaient 18,4% (95/515) de l'ensemble.

Chez les nourrissons de moins de 12 mois (n=48), 71% étaient décédés par des causes néonatales.

Chez les enfants de 1 à 4 ans (n=29), la malnutrition, associée à une pathologie sous-jacente était la plus fréquente (17%), et les causes externes : accident (22%) chez les 18 enfants âgés de 5 ans à 15 ans.

Pour les 163 décès d'individus âgés entre 15 et 49 ans, les causes liées à la grossesse représentent 24% des décès chez les femmes (n=67) alors que chez les hommes (n=96), les causes externes (accident, violence...) prédominent (31%). De 50 à 79 ans (n=257), les maladies chroniques notamment les maladies cardiovasculaires étaient la principale cause de décès enregistrée ; et au-delà, la sénilité suivie par les infections respiratoires aiguës était la plus fréquente.

Concernant le site de recherche pour Moramanga, le deuxième semestre a été consacré à sa réorganisation. Une évaluation des besoins d'un « site de recherche clinique » en bonne et due forme a été initiée.

V. Impact

L'observatoire de santé et de population à Moramanga est unique à Madagascar. Il permet de fournir des données précises du fait de son exhaustivité et des passages réguliers dans la zone d'étude. En plus du recensement, la disponibilité d'informations sur la mortalité due à des causes spécifiques reste indispensable pour repérer les problèmes de santé émergents. Le site reste une plateforme adaptée pour les recherches cliniques de l'IPM. En plus du projet sur la résistance aux antibiotiques (projet BIRDY), qui était en phase de préparation pour redémarrage en 2018, un projet sur la perception de la population sur la rage et les pratiques en cas de morsure de chien (projet TROI CAP Rage) s'y est déroulé et un autre sur l'infection tuberculeuse chez les enfants (projet MTBVAC) a été en phase de préparation et de mis en place pendant le second semestre de l'année 2018.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

EPI-RC-LEPTOPLUS		Etude des cas incidents et facteurs de risque de la leptospirose et de l'infection au virus West Nile parmi les patients présentant des signes cliniques évocateurs hospitalisés au Centre Hospitalier Régional de Référence d'Ambatondrazaka (CHRR)	
Correspondant : Vaomalala RAHARIMANGA		Email : vmalala@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Hélène GUI S, Unité d'Epidémiologie et de Recherche clinique (EPI-RC), helene.guis@cirad.fr - Laurence RANDRIANASOLO , EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Niry RABENINDRINA , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), rniry@pasteur.mg - Zely Arivelo RANDRIAMANATANY , IMI, zrandriamanantany@yahoo.fr - Ines VIGAN-WOMAS , IMI, ines@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Claudia FILIPONE , Unité de Virologie, cfilippone@pasteur.mg - Laurence BARIL , EPI-RC, lbaril@pasteur.mg		Date de rédaction 30/01/2019 Lieux des travaux Ambatondrazaka, Madagascar Budget total 66 001 €	
Co-investigateur hors IPM : - Angela RAHANITRANIVO , CHRR, Ambatondrazaka (Madagascar) - Eric CARDINALE , CIRAD, La Reunion (La Reunion)			
Date début : 01/07/2017	Date fin : 30/09/2019		
Financements : Institution : INTERREG - CIRAD			
Mots-clés : Surveillance hospitalière, leptospirose, virus de West Nile, arboviroses, zoonoses, virus de la Dengue, Virus Chikungunya, hantavirus, fièvre, cas incidents, facteurs de risque, Ambatondrazaka, Madagascar			

I. Contexte et justification

Les pathogènes responsables de la leptospirose et de nombreuses arboviroses sont présents à Madagascar. Les données obtenues chez l'animal apportent une meilleure connaissance sur les réservoirs animaux et confirment la circulation des leptospires et du virus West Nile (WNV) à Madagascar. Très peu d'informations sur la prévalence et l'incidence de la leptospirose et des infections par le WNV sont disponibles chez l'homme en milieu hospitalier. Une surveillance en milieu hospitalier des cas cliniquement suspects de leptospirose et West Nile (WN) permet de générer des informations sur ces maladies, leurs caractéristiques cliniques et de proposer des mesures de lutte à appliquer dans le pays à partir de l'identification des facteurs de risque.

II. Objectifs

Identifier les cas incidents de leptospirose humaine et de WN parmi les patients présentant des signes cliniques évocateurs hospitalisés au CHRR. Et plus spécifiquement i) Identifier les cas pauci-clinique probable de leptospirose parmi l'ensemble des patients hospitalisés pour fièvre ; ii) identifier les facteurs de risque de la leptospirose, de l'infection par le WNV et de quantifier la fraction étiologique du risque (si recrutement suffisant de cas et de témoins) ; iii) identifier des cas d'autres arboviroses (chikungunya et dengue) et des infections à hantavirus parmi les cas suspects de leptospirose et/ou de West Nile et décrire ces cas.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective sur une année, incluant tous les patients présentant de la fièvre ou un antécédent de fièvre. Le tableau clinique du patient permet ensuite de distinguer

- i) des patients suspects d'infection pauci-clinique de leptospirose,
- ii) des patients suspects cliniques de leptospirose,
- iii) des patients suspects cliniques de fièvre WN et
- iv) des patients suspects cliniques de WN neurologique.

Une étude cas-témoin nichée dans la cohorte est effectuée afin d'identifier les facteurs de risque de leptospirose et du WN. Pour la leptospirose : les cas sont ceux confirmés et probables de leptospirose, les témoins sont ceux dont les tests diagnostiques de leptospirose et hantavirus sont négatifs. Pour le WNV : les cas ceux confirmés et probables de WN, les témoins sont ceux avec des résultats négatifs au WNV, paludisme, DENV et CHIKV.

Pour chaque patient inclus, un questionnaire recueillant les données démographiques, les données d'exposition pour les 2 maladies étudiées, antécédents médicaux et l'utilisation des méthodes de lutte contre les moustiques est administré. Des prélèvements de sang capillaire pour le diagnostic de paludisme et pour le test badelette IgM anti-leptospires, de prélèvements de sang veineux et d'urines pour les diagnostics de la leptospirose, de l'infection par WNV et leur diagnostic différentiel sont réalisés. Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité d'éthique de la Recherche Biomédicale auprès du Ministère de la Santé (CERBM) le 20 octobre 2017 (N°102-MSANP/CERBM).

IV. Résultats et discussion

L'étude a été mise en place vers fin janvier 2018. La première inclusion date du 02 Février 2018. Le bilan des Inclusions et des prélèvements jusqu'au 31/12/2018 est résumé par la figure ci-dessous.

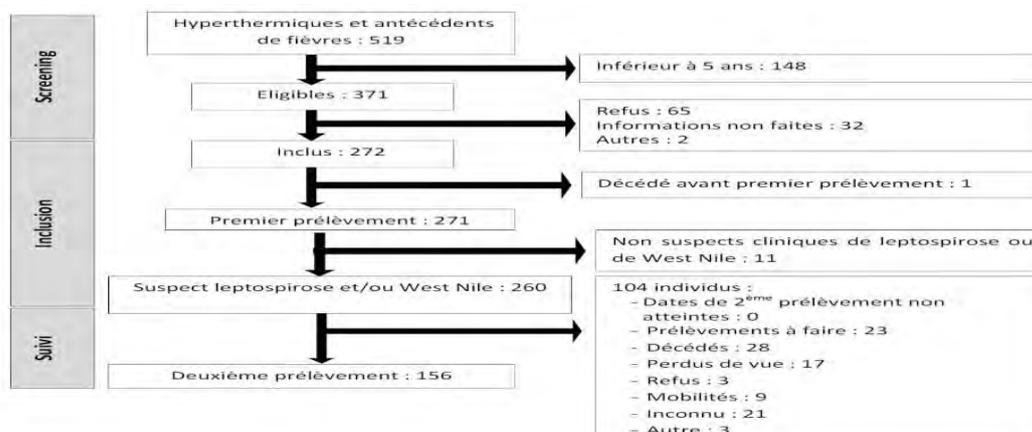


Figure 1 : Flow-chart des patients screenés, inclus et suivi au CHRRA

V. Impact

Amélioration des connaissances sur les maladies à potentiel zoonotique ou à impact économique majeur afin de renforcer les capacités de réponse et de développer des mesures de prévention en adéquation avec la réalité épidémiologique du terrain.

VI. Production scientifique

Néant

EPI-RC MALINEA		Malnutrition et Infections Enfance en Afrique	
Correspondant : Rindra V Rendremanana		Email : rrandrem@pasteur.mg Tél : 261 20 22 412 72	Date de rédaction : 02/2019
Co-investigateurs de l'IPM : - Jean Marc Collard , Bactériologie expérimentale, jmcollard@pasteur.mg - Rojovola Rakotondramanana , Unité épidémiologie et de Recherche Clinique, rojovola@pasteur.mg - Azimdine Habib , Bactériologie expérimentale et Helminthiases, a.habib@pasteur.mg		Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar Bangui, RCA Région de Maradi, Niger Dakar, Sénégal	
Co-investigateurs hors IPM : - Ronan Jambou , IP Côte d'Ivoire - Muriel Vray , IP Dakar			
Date début : 30/07/2014	Date fin : 30/12/2018	Durée (mois) : 41mois	
Financements : - FSP , France, subvention N° 2101375618		Budget total : budget global : 1.3M° € (132 700 € pour Madagascar)	
Mots-clés (<i>séparés par des virgules</i>) : malnutrition aiguë modérée, renutrition, microbiote, antibiotique, prébiotique			

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, tandis que, la malnutrition aiguë modérée (MAM) qui est une porte d'entrée de la MAS, 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. Le but du projet Malinea est d'améliorer la MAM en agissant sur la flore et les infections intestinales.

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, le statut nutritionnel des enfants et 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 Madagascar a été menée au niveau du Conseil de Développement d'Andohatapenaka (CDA) et du Centre de Santé Mitia (CDS Mitia). Tous les enfants de 6-24mois, présentant une MAM définie par un indice Poids/Taille entre -3 et -2 Ecart-Type (ET), et dont les parents étaient consentants ont été inclus dans l'étude. Chaque enfant a été aléatoirement inclus soit dans le bras 1 (farine lactée CSB++), soit dans le bras 2 (farine lactée CSB++ avec azithromycine 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. Tous les enfants

inclus ont reçu la farine pendant 3 mois consécutifs. Le critère de jugement principal était la guérison définie par un indice Poids/Taille $\geq -1,5$ lors de 2 visites consécutives au 3^{ème} mois, sans hospitalisation, ni transfert, ni décès, ni abandon (perdu de vue). Des échantillons de selles ont été collectés pendant l'inclusion, au 3^{ème} mois et au 6^{ème} mois. Pour Madagascar, il était prévu d'inclure 240 enfants MAM et 100 enfants normo-nutris de 18-24 mois.

IV. Résultats et discussion

Après un arrêt de l'étude suite à la non-conformité des farines, la reprise des inclusions a eu lieu la semaine du 16 mai 2018, précédée par une semaine de formation de l'équipe sur le protocole et les modes opératoires cliniques. Le recrutement des 240 enfants MAM et les 100 enfants normo-nutris a respectivement duré 4 mois et 2 mois. Parmi les 240 enfants MAM inclus, 121 ont été recrutés au niveau du CDA et 119 au niveau du CDS Mitia ; 79 ont été inclus dans le bras 1, 80 dans le bras 2 et 81 dans le bras 3. Quarante-huit pourcent (88%) des enfants MAM inclus ont effectué la visite au 3^{ème} mois et 69% ont réalisé la dernière visite entre le 5^{ème} et 6^{ème} mois après l'inclusion. Huit événements indésirables graves tous non liés à l'étude ont été notifiés (dont 1 décès).

Examen parasitologique

Des recherches de parasites par microscopie ont été réalisées sur 288 des 340 échantillons de selles recueillis (52 échantillons sont en cours d'analyse) en utilisant deux techniques : la technique Kato-Katz et la technique MIFc (Merthiolate-Iode-Formol concentration). Les analyses ont révélé une prévalence de parasitisme de 39,9% (n=114) parmi les 288 échantillons de selles analysés. Deux espèces majoritaires ont été identifiées : *Ascaris lumbricoides* et *Trichuris trichiura* avec une prévalence respective de 70,2% (n=80) et 50,9% (n=58). Le polyparasitisme pour ces deux espèces était observé avec une prévalence de 21,9% (n=25). Aucune association entre l'infestation et le statut nutritionnel n'a été observée (p=0,11).

En juillet 2018, 77 extraits d'ADN issus de 77 échantillons de selles appartenant à 31 enfants ayant eu une variation de leur statut nutritionnel dans une ancienne étude de cohorte (étude Campylobacter à Moramanga) ont été envoyés au Pôle Biomics à l'Institut Pasteur de Paris. Tous ces échantillons proviennent d'enfants qui ont été inclus avant l'âge de 12 mois et ont été suivis jusqu'à l'âge de 24 mois et qui ont eu des changements de statut nutritionnel lors de leur suivi. L'objectif de l'analyse est de voir si la composition du microbiote intestinal change avec le changement du statut nutritionnel. Les analyses sont en cours.

V. Impact

Ce projet permettra de mieux comprendre la prise en charge des enfants MAM et d'éventuellement recommander de nouvelles stratégies.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

A multicenter randomized controlled comparison of three re-nutrition strategies for the management of moderate acute malnutrition among children aged from 6 to 24 months (the MALINEA project). Vray M, Hedible BG, Adam P, Tondeur L, Manirazika A, Randremanana R, Mainassara H, Briend A, Artaud C, von Platen C, Altmann M, Jambou R. *Trials* 2018, 19(1):666. IF :1,78

VI.2. Communications orales et affichées

Néant

EPI-RC-NéoVac II		Étude anthropologique des perceptions des séquelles de l'infection par le virus de l'Hépatite B	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarella@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigatrice de l'IPM : - Anjarasoa Dimbiniaina DARSOT , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, danjarasoa@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Tamara GILES-VERNICK et Yusuke SHIMAKAWA , Unité d'épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris (France) - Muriel VRAY , Institut Pasteur de Dakar, et coordinatrice du programme de recherche NEOVAC (Sénégal), - Dolorès POURETTE , Institut de Recherche pour le Développement, UMR 196 CEPED, Paris (France)			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/09/2018	31/12/2019	16 mois	
Financements : - Fondation Total , Paris, France			
Mots-clés : Hépatite B, perception, séquelles, foie, Madagascar			

Date de rédaction

08/02/2018

Lieux des travaux

Antananarivo,
Moramanga,
Madagascar

Budget total

39 200 €

I. Contexte et justification

L'infection par le virus de l'Hépatite B (VHB) s'attaquant au foie, provoque des maladies aiguës ou chroniques. Elle est à l'origine entre autre, du carcinome hépatocellulaire (cancer du foie) ou de la cirrhose, faisant chaque année plus de 61000 décès chez les adultes en Afrique Subsaharienne. Les porteurs chroniques du virus de l'Hépatite B peuvent être infectés dès la naissance. Pour prévenir cette transmission mère-enfant, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande, depuis 2009, d'immuniser les nouveau-nés dans les 24 heures suivant la naissance, à l'aide d'un vaccin non combiné anti-VHB. Pour atteindre l'objectif d'élimination d'ici 2030, les 28 pays à forte morbidité joignent leurs efforts en facilitant l'accès au dépistage et aux traitements pour les personnes atteintes. Toutefois, la promotion des soins cible essentiellement des groupes à risques et devrait s'étendre vers une prise en charge universelle. Sans compter que très peu de personnes infectées ont accès au dépistage et à la thérapie, en particulier dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire. En effet, fin 2015, seules 9% des personnes infectées par le VHB ont été concernées par les actions de lutte recommandées (OMS).

À Madagascar, les données disponibles ne permettent pas d'estimer la prévalence précise des personnes atteintes par l'Hépatite B ainsi que les proportions exactes de ceux qui ont accès aux services de dépistage et de traitement. La première phase du projet « Neovac » s'est portée sur l'étude de la faisabilité d'une vaccination à la naissance contre l'Hépatite B à Madagascar. Les résultats ont révélé des pistes d'entrée et surtout, des défis de sa mise en place à Madagascar. Les accouchements à domicile y sont inévitablement évoqués comme retardant la vaccination ; et un des résultats les plus marquants de la première phase de l'étude NéoVac a montré que les parents ne connaissaient pas l'Hépatite B. Par ailleurs, les informations autour de la conception et les perceptions des maladies par la population en lien avec l'Hépatite B restent encore pauvres à Madagascar.

II. Objectifs

Documenter la conception des maladies du foie et les soins y afférant, les termes locaux décrivant les symptômes des stades finaux des maladies du foie et l'explication « locale » des maladies du foie, étant mise en lien avec l'Hépatite B auprès de la population locale (les patients, leurs familles et les soignants).

III. Méthodes

Cette étude a fait appel à une méthodologie inductive avec un suivi hospitalier partant du service de gastro-entérologie au CHU Befelatanana, auprès de spécialistes de l'Hépatite B et de leurs patients d'une part et un suivi communautaire auprès de la communauté de Moramanga d'autre part. Au mois de décembre 2018, 14 entretiens semi-directifs ont été réalisés auprès patients atteints d'Hépatite B (n=9 patients suivis en consultation, 1 patient hospitalisé), des gastro-hépatologue (n=3) et du personnel du Service de Lutte des Maladies Négligées du Ministère de la Santé Publique (n=1). Les entretiens renseignent l'itinéraire thérapeutique, la compréhension des contextes de diagnostic, l'annonce, la connaissance de la maladie, la relation avec les soignants. Des entretiens semi-directifs, se basant sur des photos de personnes atteintes par la cirrhose décompensée et le carcinome hépatocellulaire (photo elicitation interview) sont prévus dans la communauté de Moramanga.

IV. Résultats et discussion

Les informations sont en cours de transcription et d'analyse.

V. Impact

Les informations issues de cette étude permettront de développer des messages pertinents qui pourront traduire ce que sont l'hépatite B et ses séquelles, mobilisables par le personnel de santé et faisant sens pour la population Malagasy.

VI. Production scientifique

Néant

EPI-RC-PECADOM +		Prise en charge à domicile du Paludisme à Mananjary	
Correspondant : Rila Ratovoson		Email : rila@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Milijaona Randrianarivelosia , Unité de Recherche Paludisme, milijaon@pasteur.mg - Laurence Baril , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg		Date de rédaction 11/02/2019 Lieux des travaux Mananjary Budget total 365 832,14 €	
Co-investigateur hors IPM : - Peace Corps Volunteers , Madagascar			
Date début : 01/06/2016	Date fin : 03/12/2018		
Financements : - USAID , USA, Grant N° AID-687-G-13-00003			
Mots-clés : Paludisme, anémie, rural, dépistage actif, Mananjary,			

I. Contexte et justification

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 (Artémisinin-based Combination Therapy). Dans cette stratégie, tout dépend de la volonté des malades ou des parents à recourir aux soins offerts par les AC. Une intervention en communauté, basée sur la stratégie PECADOM, avec dépistage actif toutes les 2 semaines des cas suspects de paludisme (PECADOM Plus), et un traitement en cas de TDR positif permettrait une 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.

Selon l'Enquête Démographique et de Santé (EDS 2008-2009), le District de Mananjary occupait la deuxième place de forte prévalence d'anémie chez les femmes, elle a été de 53% après celle de la région de Boeny (57%). Le poids de l'anémie et du paludisme chez les femmes en âge de procréer a été aussi exploré dans ce projet de recherche.

II. Objectifs

- Objectif principal : Evaluer l'efficacité d'un dépistage actif des cas de paludisme et de prise en charge en communauté rurale à Mananjary.
- Objectif secondaire : Estimer la prévalence de l'anémie chez les femmes de 15 à 49 ans dans les 2 bras.

III. Méthodes

L'unité de randomisation (cluster) a été constituée par un fokontany (la plus petite délimitation administrative). L'étude a été conçue pour détecter une diminution de 10% à 5% de la prévalence du paludisme dans le groupe recevant l'intervention par rapport au groupe témoin. Le nombre total de clusters nécessaire était de 11 fokontany par bras. Le bras intervention était basé sur la stratégie PECADOM Plus (dépistage actif toutes les 2 semaines par les AC des cas suspects de fièvre et traitement par ACT en cas de positivité) et le bras témoin avec les procédures habituelles de pris en charge du paludisme.

Au démarrage, les 22 fokontany ont été recensés et dépistés par TDR 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 a été mesuré par hémoglobinomètre afin de dépister l'anémie. Après 8 mois de dépistage actif, les 22 fokontany ont été revisités et dépistés de la même méthode qu'au démarrage.

IV. Résultats et discussion

Les principaux résultats ont montré, après la période de dépistage actif, que la prévalence du paludisme avec TDR positif a diminué de 8,0% à 4,7% ($p < 10^{-3}$) dans le bras intervention et seulement de 6,8% à 5,8% ($p < 10^{-3}$) dans le bras témoin. Cette diminution a été plus marquée chez les enfants d'âge inférieur à 15 ans. Chez les enfants de moins de 5 ans, la prévalence du paludisme a diminué de 8,0% à 4,2% (-47,5%) dans le bras intervention et seulement de 4,4% à 3,8% (-13,6%) dans le bras témoin; chez les enfants âgés de 5 à 14 ans, elle est passée de 13,0% à 7,4% (-43%) dans le bras intervention et seulement de 11,7% à 9,5% (-18,8%) dans le bras témoin.

Au démarrage de l'étude, 57,2% des participantes non enceintes âgées de 15 à 49 ans souffraient d'anémie (dont 3 % d'anémie grave, 17 % d'anémie modérée et 37 % d'anémie légère). Chez les femmes enceintes, toutes celles ayant eu un TDR positif étaient anémiques, avec une majorité de la forme modérée (51,2%) ou sévère (23,2%). A la fin de la période de suivi, 32,4 % étaient anémiques, dont 2,2 % graves, 7,9 % modérés et 22,4 % légères. Aucune des femmes enceintes ayant eu un TDR positif n'a souffert d'anémie grave.

V. Impact

Ce projet de recherche a démontré la faisabilité des dépistages actifs du paludisme par les AC dans les zones enclavées de Madagascar et la baisse de la prévalence du paludisme dans le bras intervention. Ces résultats suggèrent d'évaluer l'efficacité et la rentabilité dans des zones de transmission modérée à intense. Un nouveau projet va évaluer l'efficacité de l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme à tous les groupes d'âge afin de permettre un diagnostic rapide et un traitement approprié.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

- **Proactive community case detection and management of malaria in rural communities of Madagascar: Results from a cluster randomized trial.** Rila Ratovoson, Daouda Kassie, Jemima Ravelonarivo, Voahangy Andrianaranjaka, Karol Lopez, Laurie Ohlstein, Voahangy Razanakotomalala, Reziky Mangahasimbola, Sandro Randrianirisoa, Jocelyn Razafindrakoto, Catherine Dentinger, Laurent Kapesa, Patrice Piola, Laura C Steinhardt, Milijaona Randrianariveolosia, Laurence Baril. American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 67th Annual Meeting. 28 Octobre au 01 Novembre 2018. New Orleans, USA.

VI.3. Communications affichées

- **Heterogeneous malaria infection prevalence in Mananjary, on the rainy South Eastern coast of Madagascar District.** Voahangy Andrianaranjaka, Elie Noro Rholimalala, Anthonio Rakotoarison, Vonjitia Rasamoely, Rila Ratovoson, Elisabeth Ravaoarisoa, Milijaona Randrianariveolosia. 7th Multilateral Initiative on Malaria. 15 au 20 Avril 2018. Dakar, Sénégal.
- **Réduction du paludisme suite à la prise en charge à domicile à Mananjary.** Rila Ratovoson, Daouda Kassie, Karol Lopez, Ghislain Ravelonjatovo, Voahangy Razanakotomalala, Jocelyn Razafindrakoto, Laurent Kapesa, Catherine Dentinger, Milijaona Randrianariveolosia, Laurence Baril. Journée du Paludisme, 25 avril 2018, Antananarivo, Madagascar.

EPI-RC-Peste clinique		Caractérisation clinique et diagnostic microbiologique des patients admis aux centres de traitement de la peste avec suspicion de peste pulmonaire durant l'épidémie de Madagascar en 2017		
Correspondant : Rindra V Rendremanana		Email : rrendrem@pasteur.mg Tél : 261 20 22 412 72		
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa Rajerison , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Jean-Michel Heraud , Unité Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Noroso Razanajatovo , Unité Virologie, noroso@pasteur.mg - Frédérique Randrianirina , Centre de Biologie Clinique, frederique@pasteur.mg		Date de rédaction 18/02/2019 Lieux des travaux CHUJRB, CHAPA, CENHOSOA Antananarivo, Madagascar Budget total 48 000€		
Co-investigateurs hors IPM : - Mamy Randria (investigateur principal), Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Mihaja Raberahona , Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Peter Horby , Université d'Oxford - Alex Salam , Université d'Oxford - Arnaud Fontanet , Institut Pasteur Paris				
Date début : 03/11/2017	Date fin : 31/03/2019			Durée (mois) : 16
Financements : Université d'Oxford/UK-PHRST				
Mots-clés : signes cliniques, diagnostic microbiologique, peste pulmonaire, Madagascar				

I. Contexte et justification

Au cours des quatre derniers mois de 2017, Madagascar a fait face à la plus grande épidémie de peste pulmonaire de son histoire. Durant cette épidémie, des tableaux cliniques diversifiés ont été observés (autres que les symptômes classiques de peste pulmonaire). Certains facteurs comme la prise d'antibiotique et l'existence d'une co-infection virale peuvent expliquer ces modifications.

II. Objectifs

Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des patients admis pour suspicion de peste pulmonaire dans les centres de traitement de la peste à Antananarivo

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte prospective. Les sujets hospitalisés au niveau de Service des Maladies infectieuses du CHUJRB, du Centre Hospitalier Anti-Pesteux d'Ambohimiandra et du Centre Hospitalier de Soavinandriana qui ont été consentantes ont été inclus dans l'étude. Les critères d'inclusion répondent à la définition d'un cas suspect cliniquement de la peste pulmonaire primaire ou secondaire telle que proposée par le Ministère de la Santé Publique de Madagascar. Les signes cliniques présentés par le patient avant et pendant l'hospitalisation ont été recueillis ainsi que les traitements reçus. A part les crachats qui sont des échantillons à collecter devant une suspicion de peste pulmonaire pour effectuer de Test de Diagnostic Rapide de la peste, l'analyse par biologie moléculaire et éventuellement la culture; plusieurs types d'échantillons ont été collectés : i) sang pour la Numération Formule Sanguine, le dosage du CRP, la

recherche de germes par hémoculture, examen sérologique à l'inclusion et à la sortie, et dosage du taux d'antibiotiques et ii) aspiration naso-pharyngée pour la recherche de virus respiratoires.

IV. Résultats et discussion

Le recrutement a duré 1mois et demi (03/11/2017 à 28/12/2018) avec 20 sujets inclus. Ce faible taux de recrutement était lié au fait que quelques temps après le démarrage de l'étude, l'épidémie a régressé. L'âge moyen des sujets inclus était de 31,4 ans (écart-type 18,1), et 12 sujets étaient de sexe masculin (60%). Le délai médian entre le début de symptômes et l'admission à l'hôpital était de 3,5 jours (intervalle interquartile 2–13), et la durée médiane de l'hospitalisation de 8 jours (IIQ: 5,5-8). Un seul patient était décédé durant son séjour à l'hôpital. Au total, 14 sujets (70%) ont rapporté avoir pris d'antibiotique avant l'admission à l'hôpital ou avaient des traces d'antibiotiques détectés dans leur sérum à l'admission. Pour 2 l'infection par *Y. pestis* a été confirmée par TDR positif, qPCR positif et une séroconversion en IgG pour le premier, et séroconversion IgG pour le second. Deux sujets ont été classés comme ayant eu une infection probable par *Y. pestis* : un sujet avec un TDR positif, et l'autre avec un TDR positif et une sérologie positive à l'inclusion. Dix-neuf patients ont bénéficié d'une aspiration naso-pharyngées ; chez 16 d'entre eux (84%) au moins un virus a été détecté par PCR, et pour 9 (47%) soit *Staphylococcus aureus* soit *Streptococcus pneumoniae* ont été isolés. Chez les 2 cas confirmés et un des cas probables un adénovirus a également été détecté dans leurs échantillons naso-pharyngés.

V. Impact

Une meilleure connaissance de ces manifestations cliniques est capitale pour la réponse opérationnelle et de santé publique durant l'épidémie.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

Néant

EPI-RC-Peste post-épid		Evaluation post épidémique des cas de peste pulmonaire survenus lors de l'épidémie 2017 à Antananarivo (Madagascar) : effets secondaires du traitement, étude de l'immunité humorale et cellulaire et approche qualitative	
Correspondant : Rindra V Rendremanana (PI)		Email: rrandrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Feno Rakotoarimanana , Epidéiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), feno@pasteur.mg - Minoarisoa Rajerison , Unité peste, mino@pasteur.mg - Laurence Baril , EPI-RC, lbaril@pasteur.mg - Inès Vigan-Womas , Unité IMI, ines@pasteur.mg - Voahangy Andrianaivoarimanana , Unité peste, kekely@pasteur.mg - Fanjasoa Rakotomanana , EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Chiarella Mattern , EPI-RC, chiarellam@pasteur.mg - Frédérique Randrianirina , CBC, frederique@pasteur.mg			
Coordinateur projet volet SaSS : Elodie Chevallier , chevallier@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Angelo Razanakoto , CENHOSOA - Mihaja Raberahona , CHU JRB - Zely Randriamanantany , CNTS- CHU JRA - Arnaud Fontanet , IPP - Anna Louise Funk , IPP - Javier Pizarro , IPP - Christian Demeure , IPP - Anne Sophie Le Guern , IPP			
Date début : 01/01/2018	Date fin : 30/09/2019	Durée (mois) : 19	
Financements : USAID, Wellcome Trust, DFID, Inserm			
Mots-clés : peste pulmonaire 2017, évaluation post-épidémique, sérologie, effets secondaires, fonction auditive, fonction rénale, socio-anthropologie, perception, vécu de l'épidémie, communication			

Date de rédaction

14/02/2019

Lieux des travaux

Antananarivo

Budget total

205820 Euros

(part EPI-RC)

I. Contexte et justification

L'année 2017 a été marquée par une épidémie de peste précoce par rapport aux années précédentes et avec une prédominance de la forme pulmonaire en zone urbaine. Plus de 2400 cas de peste ont été notifiés dans tout Madagascar durant l'épidémie dont 77% étaient des cas de peste pulmonaire. La confusion et la panique ont marqué la population ainsi que les personnels soignants. En phase post épidémique, pour une meilleure compréhension de l'ampleur de cette épidémie, des études épidémiologiques, socio anthropologiques et biologiques ont été mises en place.

II. Objectifs

- Chez les sujets guéris de peste pulmonaire dans la ville d'Antananarivo et en période post-épidémique, décrire leurs caractéristiques cliniques et sérologiques et évaluer les principaux effets secondaires à moyen terme des traitements par Streptomycine en particulier l'ototoxicité et les troubles de la fonction rénale.

- Décrire et analyser les réponses immunes cellulaires sur un échantillon de cas PP et PB.
- Le volet qualitatif a pour objectifs d'évaluer les connaissances et les perceptions autour de la peste parmi la population d'Antananarivo, ainsi que le vécu et la prise en charge de la maladie parmi les soignants et les anciens patients guéris suite à l'épidémie et de mieux comprendre l'impact que la communication et la diffusion de rumeurs a pu avoir sur les comportements et les mesures de santé publique.

III. Méthodes

Toutes les études se sont déroulées à Antananarivo.

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale à quelques mois de l'épidémie de 2017. Cette étude regroupe une étude de séroprévalence chez les cas notifiés durant l'épidémie (confirmés, probables et un échantillon de suspects), leurs contacts proches ainsi que chez un échantillon de la population générale recruté au niveau du CTAR-IPM. Une étude type exposé et non exposé à la streptomycine a été nichée pour évaluer l'association probable de la prise de streptomycine à dose forte et les effets secondaires persistants (rénal et auditif). La détection des anticorps type IgG a été faite par la technique ELISA et réalisée au niveau de l'unité Peste. Une technique Multiplex permettant de détecter plusieurs antigènes a été développée par l'unité d'Immunologie des maladies infectieuses et a été testée sur quelques échantillons. Le dosage de la créatininémie a été fait au CBC et les examens audiométriques dans des centres spécialisés : Service ORL CENHOSOA pour les adultes et Hôpital luthérien d'Ambohibao pour les enfants de 5 ans ou moins. Pour l'analyse de la réponse cellulaire, une phase de pré étude sur 4 anciens cas (confirmés) et 4 donneurs de sang a été faite.

Le volet qualitatif s'est articulé en trois axes : le premier a porté sur le vécu de l'épidémie de peste de 2017 et sur les difficultés rencontrées lors de la prise en charge des patients hospitalisés. Au total, 31 soignants travaillant dans les deux centres de traitement anti-pesteux lors de l'épidémie, ainsi que 31 patients guéris ont été interrogés à l'aide de canevas d'entretien semi-directifs. Le deuxième axe a porté sur les perceptions et la connaissance de la peste dans la population d'Antananarivo. Pour ce faire, 10 focus groups comprenant au total 46 personnes ont été menés en se basant sur la méthode photovoice.

Le troisième axe se porte sur l'analyse des données de la presse écrite et des médias sociaux durant l'épidémie de peste de 2017. Ces données ont été collectées entre octobre et novembre 2017 et proviennent de la « Veille Informationnelle » mise en place par la « Commission Communication » du Ministère de la Santé Publique en réponse à l'épidémie.

IV. Résultats et discussion

La recherche ainsi que le recrutement des cas et de leurs ménages ont été compliqués. Un taux de refus de 22% ainsi qu'un taux de fausse adresse de 28% ont été enregistrés réduisant le nombre d'individus inclus dans l'étude. L'étude de la séroprévalence a concerné 610 individus dont 115 anciens cas, 295 contacts et 200 consultants du CTAR. Toutes les sérologies par technique ELISA ont été négatives. Parmi 305 échantillons testés sur multiplex, six ont été positifs. Le reste est en cours d'analyse. Environ 55,7% des cas inclus ont reçus de la streptomycine. Nous n'avons pas trouvé d'association statistiquement significative entre la prise de streptomycine et l'apparition d'insuffisance rénale ou de surdité ($p > 0,05$). Le manque de puissance statistique du au faible nombre de sujet inclus est suspecté.

Les résultats du pré test sur l'immunité cellulaire soulève l'intérêt de travailler sur des échantillons issus de cas de peste en phase aigüe ou en période de convalescence pour mieux cerner la problématique et adapter les techniques utilisées.

Les résultats issus des trois axes du volet qualitatif ont démontré que la peste est systématiquement associée à la saleté et à la pauvreté, entraînant ainsi la honte et la stigmatisation. C'est une maladie connue de la

population, principalement sous sa forme bubonique, la forme pulmonaire est mal connue et mal comprise, ce qui a engendré une confusion dans la compréhension des modes de transmission. Cette confusion, accentuée par le manque d'information et l'apparition des rumeurs, a engendré les paniques et amplifié la méfiance envers les autorités et les mesures de santé publiques mises en place lors de l'épidémie de 2017 (afflux massif pour un diagnostic et débordement des services de santé, déni du résultat, fuite). L'analyse approfondie des informations des entretiens avec les soignants du deuxième centre de traitement (partie 2) sont actuellement en cours.

La restitution intermédiaire du volet qualitatif a été réalisée le 12 octobre 2018, celle du volet quantitatif le 03 décembre 2018, elles ont été effectuées à l'IPM avec l'USAID.

V. Impact

Cette étude a permis de comprendre les difficultés dans la réalisation d'une enquête épidémiologique en période post épidémique pour une maladie stigmatisante comme la peste. Elle soulève l'intérêt de poursuivre les recherches concernant l'immunité humorale et cellulaire sur la peste. Elle suscite aussi l'intérêt d'une meilleure coordination de l'équipe soignante dans l'enregistrement des cas, la prise en charge ainsi que de la communication avec les autres acteurs en cas de d'épidémie. L'approche qualitative a permis de mieux comprendre les liens dynamiques qui existent entre les informations, les perceptions et les comportements (soignants, usagers, autorité publique). Cette interconnexion marque l'importance du système d'information dans les perceptions locales de la peste mais aussi sur l'impact des comportements durant l'épidémie (exemple des « enterrements dignes et sécurisés » et de la prise en charge des patients). Dans le but de pouvoir mieux orienter les actions de santé publique et les campagnes de communication et de sensibilisation contre la peste, l'écriture d'un guide à destination des décideurs, basée sur ces résultats est prévue.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

- **Regards croisés sur la peste : fléau du passé, réalité du présent à Madagascar.** Rakotosamimanana S, Mattern C, Rakotomanana E. Rencontre avec un chercheur. 17 Mars 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **La réémergence d'une maladie « oubliée » : d'hier à aujourd'hui, l'épidémie de peste pour questionner la notion d'innovation à Madagascar.** Mattern C. Rencontres des Études Africaines (REAF). 9 au 12 juillet 2018. Marseille, France.

VI.3. Communications affichées

- **A qualitative study to understand population's perception on plague after 2017 epidemic, Antananarivo, Madagascar.** Rakotosamimanana S, Mattern C, Rakotomanana E, Rabaonary E, Chevallier E, Ramamonjisoa J, Taglioni F, Rajerison M, Rakotomanana F, Baril L. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 67th Annual Meeting. 28 octobre au 1er novembre 2018. New Orléans, États-Unis.

EPI-RC-PREMA KANGO			Évaluation qualitative sur la notion de prématurité en communauté et le recours à la méthode kangourou pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés à Antananarivo, Moramanga et Manakara.		
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarellam@pasteur.mg		Date de rédaction 14/01/2019 Lieux des travaux Antananarivo Moramanga Manakara, Madagascar Budget total 80 000 US\$	
		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
- Perlinot HERINDRAINY , Unité d'Epidémiologie de Recherche Clinique, perlinot@pasteur.mg					
Coordinateurs projet :					
- Myriam LANDAU , myriam.landau@gmail.com					
- Soafara RAONIMANGA , soafara@pasteur.mg					
Co-investigateur hors IPM :					
- Dr Christine BELLAS-CABANE , Anthropologue Sénior, Pédiatre (France)					
- Dr Zoly Nantenaina RANOSIARISOA , Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique de Befelatanana (CHUGOB) (Madagascar)					
- Dr Narindra RANDRIANAIVO , Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta, Befelatanana (HJRB) (Madagascar)					
- Elodie Prisca RANJANORO , Association Compassion Madagascar					
- Dr Marie-José SIMON , Association JEREMI RA, Lyon (France)					
- Azzah AL-RASHID , USAID, Antananarivo (Madagascar)					
- Dr Vonimboahangy Rachel ANDRIANARISOA , Service de la Maternité Sans Risque (SMRS)-MINSANP (Madagascar)					
Date début :		Date fin :		Durée (mois) :	
01/09/2018		30/09/2019		12	
Financements :					
USAID MCH SDM-Grant AID-687-G-13-00003					
Mots-clés : Recherche qualitative – Prématurité – Communauté – Méthode Mère-kangourou					

I. Contexte et justification

A Madagascar, 14 % des enfants naissent prématurés et 16% des décès d'enfants de moins de 5 ans sont liés à la prématurité. Ces données sont confirmées par les résultats d'une étude menée par l'IPM sur la résistance aux antibiotiques chez les nourrissons (Bacterial Infectious Resistant Diseases among Young children in low-income countries - BIRDY 1). Cette étude s'est poursuivie depuis décembre 2018 (BIRDY 2) en étudiant plus en détail les facteurs de risque et les conséquences de la prématurité sur le développement de ces enfants.

Selon la recommandation 7 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les interventions visant à améliorer l'issue des naissances prématurées, la « méthode kangourou » a été préconisée pour assurer la protection thermique du nouveau-né prématuré. De nombreuses études ont montré l'intérêt de cette méthode qui permet, globalement, une amélioration de la survie des nouveau-nés prématurés notamment en l'absence de matériel comme les couveuses, outil coûteux, qui nécessite une certaine expertise d'utilisation ainsi qu'un entretien régulier et une source d'électricité.

A Madagascar, depuis 1999, 6 personnes ont été formées à la Méthode Mère Kangourou ou MMK (dont 2 médecins et 2 sages-femmes qui ont pu se former à Bogota, où est née et a été développée cette méthode à travers la *Fundacion Canguro*) dans le but de l'appliquer et de la transmettre. Le Ministère de la Santé Publique de Madagascar, sensibilisé à cette approche qui fait partie des recommandations de l'OMS, a déjà

inséré cette méthode dans le dispositif de formation des personnels soignants à travers les Soins Obstétricaux et Néonataux d'Urgence (SONU) au niveau communautaire et hospitalier depuis 2014. Cependant, la méthode mère-kangourou nécessite une structure (Unité Kangourou) dans laquelle, les parents, hospitalisés avec leur enfant prématuré apprennent pendant le temps nécessaire (selon la prise de poids du nouveau-né) les gestes et l'ensemble des pratiques liées à la méthode de manière à pouvoir les reproduire une fois sortis de l'hôpital. Depuis la formation de ces personnels soignants, une quinzaine d'unités kangourou ont vu le jour dans les maternités et dans certains services de pédiatrie y compris au niveau communautaire. Cependant, faute de personnel suffisamment formé, ces unités ne sont pas toutes fonctionnelles de manière optimale.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est double : (1) Identifier les compréhensions et pratiques de prise en charge ou de non prise en charge de la prématurité dans trois zones de Madagascar et (2) Identifier le déroulement concret de la prise en charge des prématurés (difficultés rencontrées, apports) au sein de deux Unités Kangourou à Antananarivo.

III. Méthodes

L'entretien semi-directif, le focus group et l'observation seront utilisés dans le cadre de cette étude.

Phase I : Etude en communauté (Antananarivo, Moramanga, Manakara).

- *Focus group* avec des mères/familles en communauté (participants prévus : n= 75 à 150)
- *Entretiens semi-directifs* avec :
 - des mères ayant eu un enfant prématuré (n=15 à 30 totaux)
 - des professionnels de santé (sages-femmes), (n=15 à 30 totaux)
 - des soignants traditionnels (matrones) (n= 15 à 30 totaux)

Phase II : Etude en Unité Kangourou (Antananarivo)

- *Entretiens semi-directifs avec des familles* (mères, pères ou grands-mères) dont l'enfant prématuré est pris en charge dans les 2 Unités Kangourou (UK) ciblées (n=20)
- *Entretiens semi-directifs avec les soignants* y travaillant (n= 10 à 15)
- Des *observations directes* du déroulement concret de la MMK au moment de la prise en charge dans l'UK puis lors du suivi post hospitalisation une fois que l'enfant est de retour à domicile (5 à 10 familles seront observées à divers moments (5 à 8 observations)

IV. Résultats et discussion

Le protocole de recherche a été soumis au CERBM et approuvé en date du 21/12/2019. Le début de la collecte des données est prévu mi février 2019.

V. Impact

L'étude permettra de proposer des pistes de réflexion pour améliorer la prise en charge de la prématurité en milieu communautaire et l'implémentation de la méthode kangourou à Madagascar. A long terme, cela permettrait, à l'aide de données quantitatives, de proposer des recommandations pour améliorer la prévention de la prématurité et la santé des nouveau-nés prématurés à Madagascar.

VI. Production scientifique

Néant

EPI-RC-RAGE CTAR		Analyses des données sur la surveillance et la prophylaxie de la rage humaine à Madagascar.	
Correspondant :		Email :	
Dr Laurence BARIL		lbaril@pasteur.mg	
Dr Jean-Michel Héraud		jmheraud@pasteur.mg	
Co-investigateurs de l'IPM :			
- Dr Hélène GUI S, Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), helene.guis@cirad.fr et ghelene@pasteur.mg			
- Reziky MANGAHASIMBOLA , EPI-RC, mreziky@pasteur.mg			
- Anjasoa Randrianarijaona , EPI-RC, anjasoa@pasteur.mg			
- Dr Soa Fy Andriamandimby , Virologie, soafy@pasteur.mg			
- Dr Laurence Randrianasolo , EPI-RC, laurence@pasteur.mg			
- Dr Ravo Ramiandrasoa , Service Médical, ravo@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM :			
- José NELY , Point focal Rage, Service de Lutte contre les Maladies Épidémiques et Négligées, Ministère de la Santé Publique, Antananarivo, Madagascar			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/01/2018	31/12/2018	12	
Financements :			
- Institut Pasteur de Madagascar , Madagascar, référence du contrat			
Mots-clés : Rage ; Surveillance ; vaccination ; Madagascar ; Prophylaxie post exposition ; Centre de traitement antirabique (CTAR)			

Date de rédaction

01/02/2019

Lieux des travaux

Madagascar

Budget total

9278 €

I. Contexte et justification

La rage est souvent décrite comme une maladie « 100 % évitable » (puisqu'il existe des vaccins humains et animaux) et 100 % mortelle (puisqu'une fois les symptômes déclarés, l'évolution vers la mort est inéluctable). La transmission de la rage à l'homme se fait au travers de morsure de chien dans 99% des cas. C'est une maladie tropicale négligée qui, au niveau mondial, entraîne 59 000 (25 000 – 159 000) décès humains (Hampson et al., 2015), avec 95% des décès survenant en Asie et en Afrique. Chaque année 15 million de personnes bénéficient d'une prophylaxie post-exposition (PPE) dont le coût moyen est estimé à 40 US/personne en Afrique et en Asie.

Depuis 2015, par une approche « un monde, une santé », l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), et l'Alliance mondiale contre la rage (GARC : Global Alliance for Rabies Control), ont lancé un appel pour un monde indemne de rage humaine transmise par les chiens d'ici 2030.

A Madagascar, la rage est endémique et constitue un problème de santé publique important. L'Institut Pasteur de Madagascar assure le déploiement de 30 autres CTAR, permettant de couvrir les 22 régions de l'île et prend en charge (avec un coût institutionnel élevé) la fourniture gratuite en vaccins anti-rabiques post-exposition auprès des CTAR.

Le nombre moyen de patients par an bénéficiant d'une PPE dans les CTAR dépasse les 4 000 entre 2006 et 2011. Les nombres de cas de rages confirmés au Laboratoire National de Référence (LNR) contre la Rage, à l'IPM, sous-estiment très vraisemblablement l'incidence de la rage humaine. En effet, si une dizaine de cas de rage sont confirmés chez l'Homme chaque année à Madagascar, un modèle récent estimait le fardeau de la rage chez l'Homme sur l'île à 282 à 745 décès humains liés à la rage chaque année, avec le niveau de PPE

actuel permettant d'éviter 1499-3958 décès supplémentaires par an. Ainsi, en l'absence de PPE, la rage occasionnerait entre 1781 et 4703 décès par an à Madagascar (Rajeev et al., 2018). Ces estimations montrent l'impact majeur de la PPE, qui permet de sauver plusieurs milliers de vies humaines.

Une analyse approfondie des données relatives aux PPE mises en place dans les CTARs est nécessaire afin de préciser la distribution et la dynamique des recours à la PPE, les caractéristiques des morsures, les taux de complétude des PPE, et la fréquence des liens mis en œuvre avec les services de santé animale pour réaliser le suivi de l'animal mordeur. Ceci afin de proposer des mesures pour améliorer la distribution des ressources et les ripostes des services de santé humaine et vétérinaire. Les données d'utilisation des vaccins au niveau des CTAR seront aussi confrontées aux données d'approvisionnement en vaccins par l'IPM pour vérifier leur adéquation.

Le suivi et la surveillance de la rage et des moyens de lutte contre cette zoonose constituent une étape indispensable pour bâtir des politiques sanitaires visant à la réduction du nombre de cas humains, voire à l'éradication de la rage humaine puis canine. Ainsi ce travail doit contribuer au renforcement du programme de lutte contre la rage à Madagascar en permettant de mieux cibler et dimensionner les efforts de lutte et de prévention.

II. Objectifs

II.1. Objectif principal

- Améliorer le système de surveillance de la rage pour mieux cibler les actions de lutte et de prévention afin de ramener à zéro le nombre de décès humains lié à rage d'ici 2030.

II.2. Objectifs secondaires

- Analyser les données sur les PPE réalisées dans les CTAR de 2014 à 2018
- Décrire les dynamiques et distribution et caractéristiques des recours aux PPE, les caractéristiques des morsures et les mesures mises en œuvre relatives à l'animal mordeur
- Confronter les données sur l'approvisionnement et l'utilisation des vaccins dans les CTAR
- Faire une analyse économique simple entre nombre de flacons (1 flacon = 2 doses) distribués et les cas rapportés en fonction des zones géographique
- Optimiser le système de distribution des vaccins rages dans les CTAR qui en ont besoin et qui contribuent aux données de surveillance
- Améliorer l'acquisition des données de surveillance des CTAR

III. Faits marquants de l'année

- Redynamisation du groupe de travail sur la rage
- Edition des revues trimestrielles sur la rage
- Mise à jour de la fiche de déclaration de PPE

IV. Méthodes

Les données issues des CTAR ont été saisies sur REDCap et puis nettoyées. Une analyse rétrospective des données de surveillance sur les PPE obtenues dans les CTAR (2014-2017) a été faite en utilisant le logiciel R. Les données sur le nombre de flacons de vaccins fournis aux CTAR ont été confrontées aux estimations du nombre de flacons utilisés par CTAR (établies d'après le nombre de fiches de suivi des patients ayant consulté le CTAR renvoyées à l'IPM).

V. Résultats et discussion

Durant l'année 2018, 24.887 fiches PPE de 2014 à 2018 ont été saisies dans la base de données sur RedCap et une vérification des doublons ont été effectuée. Les données du CTAR de l'IPM ainsi que le CTAR de Fianarantsoa, qui disposent de leur propre base de données informatique, doivent être intégrées. Les résultats intermédiaires montrent que la remontée des fiches des CTAR analysées est très hétérogène. En effet, 11/30 CTAR n'ont renvoyé quasiment aucune fiche de (PPE) entre 2014 et 2017.

La comparaison entre l'estimation du nombre de flacons de vaccins utilisés par chaque CTAR par année et le nombre de flacons reçus par le CTAR a montré que le taux d'utilisation des vaccins variait entre 0 et 93,2% selon les CTAR. On peut ainsi distinguer les CTAR qualifiés de bons utilisateurs (taux d'utilisation des flacons reçus proche de 100%), mais aussi un nombre important de CTAR qui s'approvisionnent en vaccins de façon régulière sans renvoyer de fiches de patients.

VI. Impact

L'identification d'une très importante disparité entre les CTAR a alerté sur la nécessité de mener une enquête afin de mieux comprendre quels étaient les freins et leviers pour que tous les CTAR parviennent à de bons taux d'utilisation des vaccins. L'identification de ces leviers permet de renforcer les CTAR. L'étude de la population de personnes mordues permet de mieux cibler des mesures de prévention contre les morsures. L'analyse des données a aussi permis d'identifier des points à améliorer sur les fiches de suivi des patients et sur la structuration de la surveillance et des CTAR.

VII. Production scientifique

VII.1. Publications

Néant

VII.2. Communications orales

Néant

VII.3. Communications affichées

Néant

EPI-RC-RAGE TROI (CAP-SASS)		Evaluation socio-anthropologique des stratégies de contrôle des maladies et leur adoption : la rage à Madagascar	
Correspondants : Rila RATOVOSON Elliot RAKOTOMANANA		Email : rila@pasteur.mg elliottfara@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Daouda KASSIE , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique / Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), daoudak@pasteur.mg - Hélène GUIIS , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique/ Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), ghelene@pasteur.mg - Chiarella MATTERN , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, chiarellam@pasteur.mg - Laurence BARIL , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg - Jean Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg			
Coordinateur IPM (volet SaSS): Ranaivoharimina Haritiana Mendrika , mendrika27@gmail.com			
Co-investigateur hors IPM : - Malavika RAJEEV , Université de Princeton (Etats-Unis)			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/10/2017	30/06/2019	21	
Financements : Feder InterReg V			
Mots-clés : rage – morsure - connaissance – attitude – pratique			

Date de rédaction

06/02/2019

Lieux des travaux

Moramanga,
Antananarivo,
Madagascar

Budget total

18 259 €

I. Contexte et justification

La rage est endémique et connue à Madagascar depuis le XIX^{ème} siècle. Le pays compte 30 centres de traitement antirabique (CTAR), répartis dans toute l'île, en plus de celui de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) à Antananarivo. L'accessibilité à ces CTAR est parfois difficile, notamment pour les gens vivant dans des zones isolées. Le décès dû à la rage serait imputable au manque de connaissances sur les conduites à tenir en cas de morsure suspecte de la part de la population, conduisant parfois à une prophylaxie post exposition inappropriée, retardée voir absente et/ou des mesures préventives inadéquates.

Ce projet de recherche a prévu d'investiguer les connaissances de la population concernant la rage (causes, modalités de transmission, signes, traitements) ainsi que les pratiques en cas de morsures suspectes par un chien. Une telle information fait défaut à Madagascar. L'étude a été réalisée dans le district de Moramanga, site de recherche de l'IPM. Une comparaison avec des données de la capitale a été également prévue dans ce projet.

II. Objectifs

- Evaluer les connaissances, les attitudes et les pratiques, ainsi que les représentations sociales de la rage à Moramanga

III. Méthodes

Cette étude a fait appel à une association d'approches complémentaires :

- une partie quantitative (épidémiologique) : une étude transversale a été conduite à l'observatoire de santé et de population de Moramanga. Un questionnaire standardisé a été administré au chef du ménage (ou sa femme) sur la notion de morsure survenue chez les membres du ménage dans les 5 dernières années précédant l'enquête et la connaissance sur la rage. L'échantillon nécessaire était de 316 participants. Afin d'avoir une bonne distribution de la population, un tirage au sort aléatoire de 316 habitations a été réalisé et divisé en 2 groupes : une moitié dans un rayon de 5km du CTAR de Moramanga et l'autre moitié restant au-delà d'un rayon de 15km.
- une partie qualitative (anthropologique) qui a mobilisée deux techniques de collecte de données: (i) l'entretien semi-directif et (ii) le photovoix. Les informations issues de ces deux techniques ont été confrontées à partir d'une analyse rétrospective de 68 entretiens semi-directifs issus d'une étude qualitative réalisée en septembre 2013 dans les 6 arrondissements de la Commune Urbaine d'Antananarivo.

IV. Résultats et discussion

Approche quantitative

La collecte des données sur terrain s'est déroulée de septembre à décembre 2018. Dans les rayons de 5 km du CTAR, sur les 158 habitations tirés au sort, 165 ménages ont été enquêtés. Dans le rayon de 15 km du CTAR de Moramanga, 169 ménages ont été enquêtés. Les données sont en cours de nettoyage au niveau de la cellule Data Management.

Approche qualitative

Un total de 39 entretiens semi-directifs a été réalisé avec des personnes ayant été exposées à la rage suite à une morsure de chien et qui ont consulté le CTAR durant les deux dernières années à Moramanga (30 personnes) et 9 soignants auprès des centres de santé (CTAR, et Centre de santé de base). La méthodologie « photovoix » auprès de jeunes femmes (n=4) et hommes (n=4) va être réalisée en début de 2019 afin de compléter les informations issues des entretiens semi-directifs.

V. Impact

Les résultats de cette enquête permettront de comprendre les perceptions de la population sur la rage et les pratiques dans le cadre de recours aux soins en cas de morsure. Elle pourra proposer des stratégies pertinentes de sensibilisation contre la rage afin de rajuster et/ou améliorer les stratégies nationales de lutte à Madagascar.

VI. Production scientifique

VII.1. Publications

Néant

VII.2. Communications orales

Néant

VII.3. Communications affichées

Néant

EPI-RC- RCT PESTE			Essai ouvert, randomisé, de non-infériorité de l'efficacité et de l'innocuité de la ciprofloxacine par rapport à la streptomycine + ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique		
Correspondant :		Email : rrandrem@pasteur.mg		<p>Date de rédaction 18/02/2019</p> <p>Lieux des travaux Centres de santé avec des cas de peste bubonique et/ou peste pulmonaire, Madagascar</p> <p>Budget total 24 000 €</p>	
Rindra V Rendremanana		Tél : 261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Laurence Baril, Unité épidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg - Feno Rakotoarimanana, Unité épidémiologie et de Recherche Clinique, fenomj@pasteur.mg - Minoarisoa Rajerison, Unité peste, mino@pasteur.mg - Inès Vigan-Womas, Unité immunologie des maladies infectieuses, ines@pasteur.mg 					
Co-investigateurs hors IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Mamy Jean de Dieu Randria (investigateur principal), Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Mihaja Raberahona, Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Peter Horby, Université d'Oxford - Alex Salam, Université d'Oxford 					
Tansy Edwards , London School of Tropical Medicine and Hygiene					
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :			
09/2018	08/2022	48			
Financements :					
<ul style="list-style-type: none"> - Université d'Oxford/UK-PHRST, Wellcome Trust (en cours) 					
Mots-clés: peste bubonique, essai thérapeutique, fluoroquinolones, efficacité, innocuité					

I. Contexte et justification

La streptomycine a été le premier antibiotique utilisé avec succès pour le traitement de la peste, c'est l'antibiotique pour lequel il y a le plus de données cliniques, et le traitement de choix dans plusieurs pays, y compris Madagascar. D'autres médicaments comme la gentamicine, la doxycycline et le chloramphénicol ont été également utilisés avec succès pour le traitement de la peste et sont recommandés dans certains pays. Cependant ces traitements ont des efficacités, des voies d'administrations limitées (bactériostatique vs bactéricide, forme orale seulement) et des effets indésirables fréquents et graves (néphrotoxicité et ototoxicité). Des molécules comme les fluoroquinolones ont des propriétés pharmacocinétiques intéressantes pour le traitement de la peste : une activité bactéricide, une bonne biodisponibilité orale, une bonne pénétration dans les tissus et un dossier de sécurité établi. Les études menées in vitro et sur les modèles animaux ont suggéré une efficacité comparable ou supérieure des fluoroquinolones par rapport à d'autres molécules pour tuer *Y. pestis*. Cependant, il n'existe pas de données d'essais cliniques sur ces médicaments jusqu'à ce jour. L'hypothèse que nous souhaitons tester est que la ciprofloxacine seule n'est pas inférieure à de l'aminoglycoside relayé par la ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique.

II. Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la ciprofloxacine par rapport au schéma thérapeutique recommandé à Madagascar pour le traitement de la peste bubonique.

III. Méthodes

Il s'agit d'un essai thérapeutique de non-infériorité, ouvert, randomisé. L'essai est conçu pour la peste bubonique, mais il est également prévu d'inclure les patients atteints de la peste pulmonaire. Le recrutement se fera dans les structures sanitaires (CHD, CSB) des districts où il y aura des cas suspects de peste notifiés durant la période d'étude. Les patients suspects de peste bubonique quel que soit leur âge avec une fièvre d'apparition récente (<10j), avec un ou plusieurs bubons et ayant eu comme zone de résidence ou ayant voyagé dans une zone d'endémie de peste à Madagascar dans les 14 jours avant l'apparition des symptômes seront invités à participer à l'étude. Pour la peste pulmonaire les critères d'inclusion sont l'existence d'une fièvre > 38°C d'apparition récente (< 7 jours), d'une toux, de tachypnée et existence d'un lien épidémiologique avec un cas confirmé ou probable de peste pulmonaire dans les 7 jours avant l'apparition des symptômes. Le traitement sera alloué au hasard aux patients inclus et est constitué pour la peste bubonique de streptomycine injectable pendant 03 jours relayée par la ciprofloxacine par voie orale pendant 7 jours pour le bras de référence et de la ciprofloxacine par voie orale pendant 10 jours pour le bras ciprofloxacine. L'objectif est d'inclure 190 sujets confirmés/probables dans l'analyse des données, cet effectif serait atteint en incluant 600 patients suspects de peste environ. Le critère de jugement principal est une réponse thérapeutique positive évaluée au 10^{ème} jour après l'inclusion. Les démarches standards devant un cas suspect de peste tels que : renseignement de la fiche de notification, prélèvements de bubons ou crachats seront réalisées. Ces échantillons seront utiles pour le test de diagnostic rapide, l'analyse par biologie moléculaire et la culture. De plus, des prélèvements sanguins seront réalisés à l'inclusion, à 8 jours et à 21 jours après l'inclusion pour les examens sérologiques. Une étude de faisabilité a été menée dans un premier temps dans quelques centres de santé afin d'évaluer leurs capacités à mener l'essai clinique (infrastructures, compétences des personnels), l'intérêt et volonté des personnels à participer à l'étude et avoir des informations au préalable sur l'acceptabilité de l'essai par la population.

IV. Résultats et discussion

Le protocole d'étude a reçu l'approbation du Comité d'Ethique de La Recherche Biomédicale en Septembre 2018. L'étude de faisabilité a été réalisée en octobre et novembre 2018 dans 4 districts (Ambositra, Ankazobe, Miarinarivo et Tsiroanomandidy) avec 11 centres de santé visités. Les personnels de santé ont montré leur volonté de collaborer pour l'étude ; en revanche pour atteindre l'effectif requis il est nécessaire d'inclure le maximum de formations sanitaires. La collaboration avec les agents communautaires est importante pour sensibiliser la population à venir aux centres de santé en cas de suspicion de peste. Le projet devrait appuyer les centres pour les matériels et équipements nécessaires (tensiomètre, réfrigérateur...) durant l'étude.

V. Impact

Les résultats de cette étude permettront d'obtenir des données cliniques sur les fluoroquinolones dans le traitement de la peste.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

Néant

EPI-RC-SENTFI BIO		Transition du réseau de surveillance sentinelle des fièvres vers le réseau de surveillance biologique référent (CSB_R) à Madagascar	
Correspondants : Laurence Randrianasolo Laurence Baril		Email : laurence@pasteur.mg lbaril@pasteur.mg Tél : 261 20 22 412 74	
Co-investigateurs :		Date de rédaction 18/02/2019	
- Toky Ramarokoto , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rtheri@pasteur.mg			
- Barivola Bernardson , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, bbarivola@pasteur.mg			
- Stephan Randrianasolo , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, stephan@pasteur.mg			
- Feno Manitra Rakotoarimanana , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, fenomj@pasteur.mg			
- Tojonirina Rabehasimbola , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rabehasimbolatj@pasteur.mg			
- Jean Marius Rakotondramanga , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rjmarius@pasteur.mg			
- Léa Randriamampionona , Direction de Veille Sanitaire et de Surveillance Epidémiologique, Ministère de la Santé Publique, leabnirina@gmail.com			
- Richter Razafindratsimandresy , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg			
- Norosoza Razanazatovo , Unité de Virologie, norosoza@pasteur.mg			
- Iony Razanajatovo , Unité de Virologie, ionyr@pasteur.mg			
- Jean Michel Heraud , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg			
Mots-clés : Surveillance, sentinelle, syndromique, biologique, journalière, Madagascar			

I. Contexte et justification

La Politique Nationale de Santé (PNS) de 2016, vise à renforcer la capacité des districts à détecter et à répondre précocement aux menaces d'épidémie. La mutualisation des ressources potentielles et l'approche de la surveillance intégrée des maladies et riposte (SIMR) sont adoptées afin de fournir à temps des données devant servir aux prises de décisions et au choix des interventions de santé publique. Un système de surveillance intégrée des maladies et riposte (SIMR) utilisant la tablette était fonctionnel depuis juin 2016 et couvre actuellement 45/114 districts soit 1052/2563 centres de santé de base ; des extensions sont prévues pour couvrir l'ensemble du territoire. Ainsi, la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique (DVSSE) s'est engagée au processus de transfert du réseau de surveillance sentinelle piloté par l'Institut Pasteur de Madagascar vers le Ministère de la Santé Publique durant l'année 2018.

II. Faits marquants de l'année

- Validation du plan de transition du réseau de surveillance sentinelle des fièvres vers un réseau de centres de surveillance biologiques référent en mars 2018.
- Formation des 54 responsables des sites sentinelles aux activités de SIMR en juillet 2018.
- Mise en place de la surveillance étiologique des diarrhées
- Utilisation du système électronique pour la transmission de données au cas par cas pour 28/54 sites sentinelles en décembre 2018.
- Diffusion des résultats des analyses de données de surveillance collectées à travers le réseau hospitalier en novembre 2018.

- Participation à des réunions techniques avec l'équipe du Ministère de la santé publique pour l'intégration du système de surveillance sentinelle dans le système d'information sanitaire national.

III. Résumé d'activité synthétique annuelle

Depuis 2007, un réseau de surveillance sentinelle des fièvres est en place à Madagascar, et couvre l'ensemble du territoire. Il est constitué par 54 CSB et de 18 centres hospitaliers. Les maladies à potentiel épidémique sous surveillance ont été : 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 ont été utilisées pour la transmission journalière des données. La surveillance clinique a été couplée avec une surveillance sentinelle biologique permettant de mettre en relation syndromes cliniques et circulation des agents pathogènes (plasmodium, arbovirus, virus grippaux...).

Vingt-neuf alertes ou situations anormales ont été identifiées par le système : 11 sur le paludisme, 5 pour les syndromes grippaux, 5 pour la diarrhée, 7 pour la PFA et 1 sur les arboviroses. Vingt-sept sur vingt-neuf (27/29) soit 93% de ces alertes étaient contrôlées par l'équipe du district sanitaire concerné et 2/11 (Tsiroanomandidy et Ihosy) alertes sur le paludisme nécessitaient une implication de l'équipe centrale de la direction de lutte contre le paludisme pour investigation et riposte.

Au cours de l'année 2018, les syndromes fébriles représentaient 15,0% des consultants (n=267.879) pour le réseau de 54 CSB. Le taux d'utilisation du test de diagnostic rapide du paludisme pour les cas de fièvre était de 93,9%. Les syndromes grippaux, le paludisme, la diarrhée fébrile et la suspicion d'arboviroses représentaient respectivement 35,3% - 18,4% - 5,7% et 0,8 % des fièvres (n=40.230). Il y avait eu 7 cas de PFA déclarés dont les résultats des analyses au laboratoire des échantillons de selles étaient négatifs. Pour la surveillance biologique de la grippe, 26% (144/557) des échantillons naso-pharyngés étaient positifs aux virus grippaux saisonniers A et B, 54% des échantillons positifs (78/144) étaient positifs au virus A/H1N1pdm. Aucun arbovirus n'a été identifié (n= 283). Par rapport à l'année 2017, la part du paludisme parmi les fièvres reste stable et la part des syndromes grippaux parmi les fièvres a augmenté de 5% (35,3% vs 30,1%).

Après l'approbation du protocole par Comité d'éthique de Recherche Biomédicale (CERBM) (n°096-MSANP/CERBM du 26 juillet 2018), 30 médecins et paramédicaux ont été formés à la surveillance biologique de la diarrhée et des infections respiratoires au niveau de 7 CSB_R : 4 à Antananarivo, 1 à Mahajanga, 1 à Antsirabe et 1 à Toliara. La collecte des échantillons de selles a commencé à la semaine 34/2018 (du 20 août 2018) et 147 échantillons de selles ont été collectés. Les analyses biologiques sont en cours.

Au niveau des centres hospitaliers sentinelles, une automatisation de la classification des motifs d'admission en CIM-10 (classification internationale des maladies, version 10) a été développée. Les résultats des analyses des données collectées depuis 2014 montraient que les syndromes fébriles représentaient 21,0% des motifs d'admissions à l'hôpital (n=140.249). La grossesse, l'accouchement et la puerpéralité (O00 à P96) et les maladies infectieuses et parasitaires (A00 à B99) représentaient respectivement 10,1% (14157/140249) et 8,1% (11360/140249) des motifs d'admission. Parmi 3.009 décès enregistrés, 19,3% (581/3009) et 7,1% (213/3009) étaient liés respectivement aux maladies de l'appareil circulatoire (I00 à I99) et maladies de l'appareil respiratoire (J00 à J99).

Le réseau de surveillance sentinelle syndromique n'est plus fonctionnel depuis octobre 2018 et la transition des activités de 7 centres sentinelles vers un centre de surveillance biologique référent est effective.

IV. Impact

Identification précoce d'une alerte ou d'une situation anormale et contrôle de plus de 90% de ces alertes au niveau du district sanitaire.

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Sensitivity of Fever sentinel surveillance system to survey malaria trends in Madagascar, 2014-2015.**
Randriamampionona L, Randrianasolo L, Randremanana RV, Ramarokoto C, Cotte A, Ratsimbaoa A, Ratsitorahina M, Hedge J, Piola P. Journal of Tropical Diseases and Public Health, (2018) 6:5

V.2. Communications orales

Néant

V.3. Communications affichées

Néant

EPI-RC-VIH MDM		Recherche anthropologique sur les ruptures de traitement ARV des personnes vivant avec le VIH à Madagascar	
Correspondants : Chiarella MATTERN Laurence BARIL		Email : chiarellam@pasteur.mg lbaril@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliottfara@pasteur.mg Coordinateur IPM : - Mirella Malala RANDRIANARISOA , mmrandrianarisoa@gmail.com		Date de rédaction 08/02/2019 Lieux des travaux Mahajanga, Antananarivo, Madagascar Budget total 29 500 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Dolorès POURETTE , Institut de Recherche pour le Développement, UMR 196 CEPED, Paris (France) - Magali BOUCHON , Médecins du Monde-France, Paris (France)			
Date début : 01/11/2018	Date fin : 31/05/2019		
Financements : Médecins du Monde , programme Observatoire VIH			
Mots-clés : Etude anthropologique, personnes vivant avec le VIH, traitement antirétroviral, observance, Antananarivo, Mahajanga, Madagascar			

I. Contexte et justification

Le VIH constitue un problème de santé publique majeur, notamment dans les pays d'Afrique subsaharienne qui réunissent la majeure partie (60%) des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Si le traitement ARV a pu contribuer à la lutte contre le SIDA et à l'amélioration de la vie avec le VIH, une rupture du traitement peut avoir un impact sur son efficacité. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'observance des traitements antirétroviraux (ARV) tels que l'oubli ou les difficultés d'accès aux structures de soins. D'autres éléments en lien avec les représentations sociales de la maladie, les facteurs structurels mais aussi les relations avec l'entourage ou avec le médecin traitant peuvent également conduire à une rupture du traitement des PVVIH. A Madagascar la prévalence du VIH demeure faible : 0,3 % en 2017 chez les personnes âgées de 15 à 49 ans. Les premiers résultats de l'Observatoire VIH, une étude quantitative menée par Médecins du Monde sur le parcours de soins des PVVIH à Madagascar, ont révélé que 48,3 % des PVVIH ont vécu au moins un cas d'arrêt de la prise d'ARV au cours des trois derniers mois. Afin d'apporter des éclaircissements par rapport à ces résultats, une étude anthropologique est en cours auprès des soignants et des PVVIH d'Antananarivo et de Mahajanga.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'explorer les motifs de l'arrêt ponctuel des traitements ARV chez les PVVIH d'Antananarivo et de Mahajanga. Par arrêt ponctuel, nous ciblons les personnes déclarant ne pas avoir pris de traitement ARV pendant une durée minimale d'une semaine, au cours même d'une période de prise régulière de traitement ARV.

III. Méthodes

Les outils de la recherche qualitative, à savoir l'entretien semi-directif et l'observation, ont été utilisés dans le cadre de cette étude. L'identification des PVVIH, ayant un arrêt ponctuel du traitement, a été réalisée avec l'aide des partenaires du programme Observatoire VIH, notamment Mad'Aids, ou encore l'association ASM (deux associations qui travaillent directement avec les PVVIH, en proposant un soutien psycho-social notamment) et des médecins référents des villes concernées. Entre le 2 et le 18 décembre 2018, 36 entretiens semi-directifs ont été réalisés auprès des PVVIH (n= 25), des médecins référents (n=4), des sages-femmes (N=2) et des membres de l'association (FIFAFI Boeny, n=3 ; Dispensaire Aina Vao : n=1 ; et Action pour la Justice et les Progrès des Populations (AJPP), n=1) à Mahajanga. Ces entretiens portent notamment sur les difficultés rencontrées par les patients dans l'observance du traitement ARV, les mesures prises par les soignants face à ces irrégularités, le dialogue et l'échange d'informations avec les patients, la compréhension du traitement et de son efficacité par le patient, les problèmes organisationnels et structurels. En outre, quatre observations de consultations dans le Centre de Santé Intégré (CSI) de Mahabibo à Mahajanga dans le bureau du médecin référent ont réalisées. Une même investigation est prévue pour Antananarivo.

IV. Résultats et discussion

Les transcriptions et les analyses des informations sont en cours.

V. Impacts

L'identification des causes des ruptures de traitements ARV chez les PVVIH, sera d'un grand intérêt pour formuler des recommandations visant à améliorer le dépistage et la prise en charge des PVVIH à Madagascar.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

Néant

HELM-MDA-Ifanadiana			Evaluation de la lutte intégrée contre les parasitoses intestinales : Etude de l'impact du traitement de masse de routine contre les helminthiases et identification des zones à risque de transmission dans deux villages du district d'Ifanadiana		
Correspondant : Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA		Email : araf@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 20/02/2018 Lieux des travaux Ifanadiana, Madagascar Budget total -----	
Co-investigateurs de l'IPM : - Ines VIGAN , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses, ines@pasteur.mg - Anjanirina RAHANTAMALALA , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses, anjanirina@pasteur.mg					
Co-investigateurs hors IPM : - Luis A MARCOS , Université Stony Brook, New-York (Etats-Unis) - Peter M SMALL , Université Stony Brook, New-York (Etats-Unis) - Patricia WRIGHT , Centre Valbio, Ranomafana (Madagascar)					
Date début : Juin 2017	Date fin : Juin 2018	Durée (mois) : 12			
Financements : Institut Pasteur de Madagascar - Université de Stony Brook - Rogers Family Foundation, Etats-Unis - Centre ValBio Ranomafana, Madagascar					
Mots-clés : Helminthes, traitement de masse intégré, charges parasitaires, prévalence					

I. Contexte et justification

Les helminthiases, notamment, celles transmises par le sol (Ascarirose, Trichocéphalose, Ankylostomiase) et les eaux douces (Bilharzioses) font partie des endémies parasitaires négligées des pays tropicaux à faible revenu comme Madagascar.

Ces endémies majeures font l'objet de stratégies de lutte standardisées, basées sur les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé et adaptées dans sa mise en œuvre suivant le statut épidémiologique local et les priorités/opportunités du pays.

Ces dix dernières années, cette lutte est basée essentiellement sur le principe d'une approche intégrée à large échelle des interventions pour la gestion rationnelle des ressources disponibles. Depuis 2007, il s'agit de déparasitage de masse des enfants âgés de 5 à 15 ans (âges scolaires) des zones dites hyperendémiques.

II. Objectifs

Evaluer l'impact de la stratégie nationale en vigueur dans le contrôle de l'endémicité des parasitoses intestinales, y compris la bilharziose : mesurer l'évolution des prévalences et des charges parasitaires après traitements médicamenteux de masse (TMM).

III. Méthodes

C'est une enquête épidémiologique longitudinale auprès de la population âgée de plus de 2 ans des villages de Mangevo et d'Ambinanindranofotaka du fokontany Vohimarina, Commune rurale Ranomafana, District Ifanadiana, dont les étapes se composent de :

- collectes de données de base socio-démographique et parasitologique au stade 0 de l'étude ;
- traitement médicamenteux de masse intégré (praziquantel et albendazole) selon la stratégie nationale ;

- suivis parasitologiques auprès de l'ensemble des inclusions à trois semaines, trois mois, six mois et douze mois du traitement médicamenteux de masse.
- gestion et analyses des données.

IV. Résultats et discussion

L'étude a permis d'inclure 359 résidents âgés de plus de deux ans dont 180 du village d'Ambinanindranofotaka et 179 de Mangevo. On a estimé une sex-ratio homme/femme de 1,0 pour l'ensemble de ces deux villages mitoyens, soit 0,8 à Ambinanindranofotaka *versus* 1,1 à Mangevo.

Les enquêtes parasitologiques initiales (méthode Kato-Katz et MIF concentré) auprès de l'ensemble de la population du village (n=359) au mois de juin 2017 ont permis de mettre en évidence de fortes endémicités en ascaridiose à *Ascaris lumbricoïdes* et en trichocéphalose à *Trichuris trichiura*, respectivement 75% et 85% de prévalence. La bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni*, la ténia à *Taenia spp*, l'*Hyménolépis nana*, l'oxyurose à *Enterobius vermicularis* et l'ankylostomiase ont eu des prévalences faibles de 4%, 2%, 1%, 0,3% et 0% respectivement.

Les enfants d'âge scolaire, âgés de 5 à 15 ans (n=137), ont présenté le même profil épidémiologique de parasitoses intestinales que l'ensemble de la population d'étude avec des amplitudes légèrement élevées de l'ascaridiose et de la trichocéphalose. Le sexe n'a pas eu d'influence notable, ni sur la prévalence, ni par rapport aux charges moyennes en œufs des selles lors de l'enquête initiale.

Le traitement médicamenteux de masse intégré, associant Praziquantel 600mg à la posologie de 40 mg par kilo de poids et Albendazole 400mg en dose unique, a fait réduire à zéro la prévalence de la Bilharziose, de la ténia et de l'hyménolépis et à moins de 10% pour l'ascaridiose. La prévalence de la trichocéphalose reste néanmoins élevée (92%) trois semaines après le traitement.

Le traitement a fait chuter de 100% les charges moyennes en œufs de *Shistosoma mansoni* et de *Taenia spp* dans les selles. La chute est de 98% pour l'*Ascaris lumbricoïdes*. Elle est de l'ordre de 50% pour le *Trichuris trichiura*.

Compte tenu de ces résultats et des méthodes de diagnostic utilisées, le Praziquantel avec la posologie recommandée (40mg.Kg⁻¹ en une prise) semble avoir agit efficacement à l'élimination des trématodes dont le schistosome et le ténia. L'Albendazole, par contre, aurait besoin d'un sérieux ajustement de posologie (augmentation de la dose ? augmentation de la fréquence de la campagne de déparasitage ? rajout d'une autre molécule synergique ? ...), voire, changement de molécule pour assurer l'efficacité à bien libérer l'intestin des ascaris et surtout des trichocéphales.

Le suivi des enfants de la tranche d'âge 5 à 15 ans (cibles des campagnes de masse de Praziquantel et d'Albendazole à Madagascar) aux temps T2 (après 3 mois) et T3 (après 6 mois) montre une réinfection rapide et croissante post thérapeutique.

Aux termes de l'étude, au temps T4 (après 12 mois) le contrôle parasitologique tout âge confondu, illustre un état épidémiologique semblable à la situation de départ (base line) au temps T0.

Un article est en cours de préparation par rapport à l'étape franchie de l'étude et aux résultats déjà disponibles.

V. Impact

L'étude permet de formuler des recommandations précises pour l'ajustement de la stratégie de contrôle des parasitoses intestinales afin d'atteindre l'étape de son élimination et de son éradication.

VI. Production scientifique

Néant

IMI-AFRIBIOTA-ImmunoHealth	Etude des réponses immunes systémiques chez les enfants souffrant de malnutrition chronique et du syndrome d'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP)	
Correspondant : Inès VIGAN-WOMAS	Email : ines@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Zo ANDRIAMANANTENA , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), azzo@pasteur.mg - Fanirisoa RANDRIANARISAONA , IMI, fanirisoa@pasteur.mg - Tsikiniaina L. RASOLOHARIMANANA , IMI, tsiky@pasteur.mg - Rindra V. RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (Epi-RC), rrendrem@pasteur.mg - Maheninasy RAKOTONDRAINIANA , Epi-RC, r.maheninasy@pasteur.mg		Date de rédaction : 30/04/2019
Co-investigateur hors IPM : - Philippe SANSONETTI , Pathogénie Microbienne Moléculaire (PMM), Institut Pasteur, Paris (IPP), France - Pascale VONAESCH , PMM, IPP, France - Milena HASAN , Technical Core-Center for Human Immunology and Cytometry Platform, IPP, France - Sophie NOVAULT , Technical Core-Center for Human Immunology and Cytometry Platform, IPP, France - Darragh DUFFY , Unité d'Immunobiologie des Cellules Sédimentaires, IPP, France - François HUETZ , Unité des Anticorps en Thérapie et Pathologie, IPP, France		Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur, Paris, France
Date début : 01/01/2016	Date fin : 31/12/2019	Durée (mois) : 36
Financements : Direction Internationale (DI) , Réseau International des Institut Pasteur, IPP Direction Internationale (DI) , Bourse de Stage Calmette et Yersin, IPP Institut Pasteur de Madagascar , Bourse Doctorale Girard et Financement des Formations Institut Pasteur-Paris , Programmes Transversaux de Recherche, PTR-08.16 Institut Pasteur-Paris , Direction du Développement – Grant Office (DDGO) Nutricia Research Foundation , Bourse de Stage		Budget total : DI : 46 700€ PTR : 250 000€ (123 915€ pour Madagascar) Formation IPP & IPM : 6000€ IPP-DDGO : 120 000€ Nutricia Research Foundation : 14 488€
Mots-clés : Malnutrition chronique, retard de croissance, entéropathie environnementale pédiatrique, réponses immunes humorales et cellulaires		

I. Contexte et justification

La **malnutrition chronique** est une forme de dénutrition qui se manifeste par un retard de croissance chez les individus qui en souffrent. Les principales causes de malnutrition chronique sont la carence en nutriments et un déséquilibre alimentaire qui empêchent le développement de l'enfant. Une exposition répétée aux pathogènes présents dans un environnement hautement contaminé affecte aussi la fonction de l'intestin grêle à absorber les nutriments ainsi que son rôle en tant que barrières contre les pathogènes. (Özaltın et al, 2010).

Un enfant sur quatre dans le monde souffre de malnutrition chronique à divers degrés. A Madagascar, 1,8 millions (47%) des enfants de moins de 5 ans en sont atteints (INSTAT 2013, OMS et UNICEF 2017). L'étiologie et les mécanismes physiopathologiques durant la malnutrition chronique restent encore mal connus ce qui rend son traitement difficile.

Une des hypothèses avancées sur les causes de ce retard de croissance est la survenue d'une Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP) (Lunn et al., 2003; McKay et al., 2010 ; Solomons 2013). L'EEP est une

inflammation chronique de l'intestin grêle causée par une constante contamination féco-orale (Morita et al., 2017, George et al., 2015) emmenant à une augmentation de la perméabilité et de l'afflux des cellules immunitaires dans l'épithélium (Watanabe et Petri, 2016). Ce syndrome a été démontré comme jouant un rôle dans la malnutrition chronique et pouvant aussi influencer les réponses du système immunitaire face à des agressions microbiennes.

Le projet "**Afribiota-Immunohealth**" constitue le volet Immunologique (WP7) d'un projet de recherche multidisciplinaire, translationnel et multicentrique "**AFRIBIOTA**" (**voir fiche EPI-RC-Afribiota**) qui a pour objectif de mieux comprendre la malnutrition chronique infantile et plus particulièrement de déterminer la prévalence et la physiopathologie de l'EPP en Afrique Sub-Saharienne et à Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif principal du projet est d'analyser finement les changements immunologiques du système immunitaire muco-sal et systémique dans le contexte de la malnutrition chronique et/ou de l'EPP afin d'identifier des biomarqueurs immunologiques permettant une meilleure prise en charge des patients. L'Unité Immunologie des Maladies Infectieuses est responsable de la partie systémique de cette étude et travaille en étroite collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris pour la partie muco-sale et les analyses biostatistiques.

III. Méthodes

Les enfants inclus dans le projet Afribiota ont été groupés en fonction de leurs caractéristiques anthropométriques (taille / âge) en malnutris chroniques sévères (MCS), malnutris chroniques modérés (MCM) et normo-nutris (NN). La collecte et la conservation des échantillons biologiques (cellules immunitaires, plasmas, sérums) s'est achevée en Mars 2018. Les mises au point et adaptation des différents protocoles ont été effectués. Les analyses immunologiques en cours portent sur :

- Une analyse quantitative et qualitative des cellules immunitaires du sang périphérique (**immunophénotypage**) : après lyse une lyse des globules rouges, les leucocytes sanguins ont été cryopréservés en azote liquide et analysés par cytométrie de flux (Attune-NxT, Thermo Fisher Scientific) en utilisant 5 panels de 8 anticorps permettant l'analyse des populations lymphocytaires B, des monocytes, des cellules NK/NK-T et les lymphocytes T (Th1, Th2, Th17, Treg).
- Une analyse des capacités des populations lympho-monocytaires circulantes à répondre à des stimuli microbiens (**immunoprofilage**). Les cellules immunitaires ont été stimulées (système Truculture-Myriad^{RBM}) avec des stimuli mimant une agression par des bactéries à gram-négatif (lipo-polysaccharide ou LPS) ou par une entérotoxine bactérienne (le super antigène Staphylococcus Enterotoxin B ou SEB activant les cellules T) ou une infection virale (ARN double brin synthétique). Les surnageants ont été conservés en -80°C et la sécrétion de 30 cytokines, chimiokines et facteurs de croissance analysés par technique multiplex (Magpix-Luminex).
- Une étude de l'altération des réponses humorales par une quantification des immunoglobulines (Ig). Des échantillons de plasmas, ont été conservés afin de doser les différentes classes d'Immunoglobulines (IgA, IgG totaux, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgD et IgE) en utilisant un test ELISA en multiplex (Magpix-Luminex).

IV. Résultats et discussion

De Novembre 2016 à Mars 2018, 490 enfants âgés de 2 à 5 ans ont été inclus dans le projet Afribiota. Toutes les mises au point ont été effectuées : immunophénotypage sur cellules congelées, adaptation des protocoles de kits commerciaux pour les analyses en multiplex des marqueurs sérologiques (Technologie

MagPix-Luminex). Les analyses des réponses immunes systémiques sont en cours et seront réalisées sur les échantillons provenant de 126 enfants NN, 49 enfants MCM et 52 enfants MCS appariés en fonction de l'âge et du sexe. L'acquisition d'un passeur de plaques associé au cytomètre Attune-NxT en Novembre 2018 permettra d'optimiser les analyses de ces échantillons.

Les analyses des premières données sont en cours en étroite collaboration avec l'Unité PMM de l'IP Paris. Afin de renforcer les compétences aussi théoriques en Immunologie qu'analytiques (bio-statistiques) du personnel de l'unité, une bourse de Fondation Nutricia Research a été obtenue.

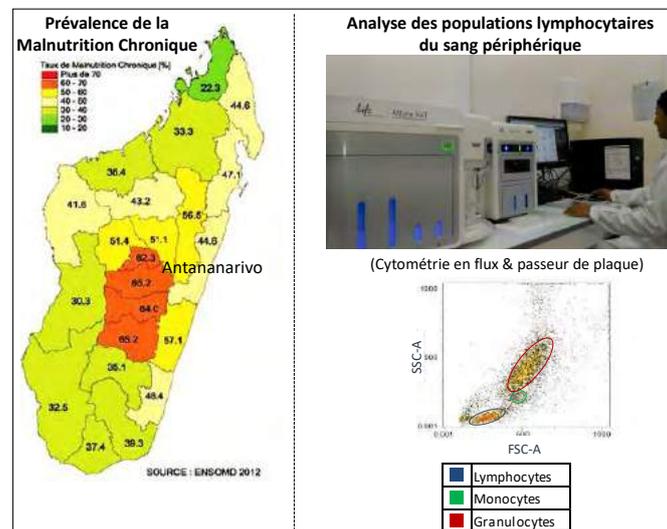


Figure 1 : Prévalence de la malnutrition chronique infantile à Madagascar et analyses des cryostabilats de lympho-monocytes par cytométrie en flux (Attune NxT/Thermo Scientific, logiciel FlowJo). Graphe représentant les cellules immunitaires discriminées en trois sous-populations selon leur taille (FSC-A) et leur granularité (SSC-A).

V. Impact

Aucune étude n'a encore investigué aussi finement autant de populations cellulaires et analyser les profils cytokiniques associés à la malnutrition infantile et au retard de croissance. 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 la malnutrition chronique et l'EEP.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Identifying the etiology and pathophysiology underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project.** Vonaesch P, Randremanana R, Gody JC, Collard JM, Giles-Vernick T, Doria M, Vigan-Womas I, Rubbo PA, Etienne A, Andriatahirintsoa EJ, Kapel N, Brown E, Huus KE, Duffy D, Finlay BB, Hasan M, Hunald FA, Robinson A, Manirakiza A, Wegener-Parfrey L, Vray M, Sansonetti PJ; AFRIBIOTA Investigators. *BMC Pediatr* 2018 Jul 19; 18(1):236. doi: 10.1186/s12887-018-1189-5. IF 2.042

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

- **Le système immunitaire face à la malnutrition chronique et à l'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP).** Z Andriamanantena, F Randrianarisoana, M Rakotondrainipiana, R Randremanana, M Hasan, S Novault, D Duffy, F Huetz, P Sansonetti, P Vonaesch, I Vigan-Womas. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar, 28-30 Mai 2018. Antananarivo. Madagascar.

IMI-Cysti-Antanifotsy		Evaluation de l'impact d'une campagne de traitement médicamenteux de masse (TMM) des populations du district d'Antanifotsy pour lutter contre la ténia/cysticercose	
Correspondants : Inès VIGAN-WOMAS Anjanirina RAHANTAMALALA		Email: ines@pasteur.mg anjanirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> - Armand RAFALIMANANTSOA SOLOFONIAINA, Unité Helminthiases, araf@pasteur.mg - Pascaline RAVONIARIMBININA, Unité Helminthiases, pascaline@pasteur.mg - Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), mahenina@pasteur.mg - Mamy Donah ANDRIANANTOANDRO, IMI, mamydonah@pasteur.mg - Clovis Norbertio CR. RASAMILAZA, Unité Helminthiases, clovis@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> - Alain Marcel Rahetilahy, Ministère de la Santé Publique, Service de Lutte contre les Maladies Epidémiques et Négligées (SLMEN), Antananarivo, Madagascar - Sylvia RAMIANDRASOA, Ministère de la Santé Publique, SLMEN, Service de lutte contre la cysticercose - Vincent Michel RAKOTOHARINOME, Ministère auprès de la Présidence en charge de l'Agriculture et de l'Elevage (MPAE), Direction des Services Vétérinaires, Antananarivo, Madagascar - Tantely RANDRIAMPARANY, MPAE, Laboratoire National de Diagnostic Vétérinaire (LNDV), Antananarivo, Madagascar - Claudia RAVONIRINA, Direction Régionale en charge de l'Agriculture et de l'Elevage (DRAE), Service Vétérinaire, Région Vakinankaratra, Madagascar - Marcelle RAZANAMAHEFA, Vétérinaire sanitaire responsable du district Antanifotsy, Région Vakinankaratra - Davidra RAJAONATAHINA, Laboratoire d'Immunologie, Centre Hospitalier Universitaire Ravoahangy Andrianaivalona (CHU-JRA), Antananarivo, Madagascar - Bernadette ABELA-RIDDER, Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Genève, Suisse - Anna Sophie FAHRION, OMS, Genève, Suisse - Samuel Hermas ANDRIANARISOA, OMS, Antananarivo, Madagascar - Vincent PORPHYRE, CIRAD, Saint Pierre - La Réunion 			
Date début : 01/01/2015	Date fin : 31/12/2018	Durée (mois) : 48	
Financements :			
OMS , OMS-Genève, N°616/IPM/DAF/SP/Ni/2017			
Institut Pasteur de Madagascar , Projet cysticercose-IMI			
Mots-clés : Taenia solium, ténia, cysticercose Humaine et porcine, épidémiologie, diagnostic sérologique, Antanifotsy, Madagascar			

Date de rédaction

30/04/2019

Lieux des travaux

Antanifotsy,
MadagascarInstitut Pasteur de
Madagascar

CHU-JRA, Madagascar

Budget total

OMS/SLMEN: 34 000€
(Financement reçu par
IPM 3 500 euros)

IPM : 1 500€

I. Contexte et justification

L'homme est le seul hôte définitif connu du ver solitaire (*Taenia solium*) responsable de la **ténia humaine**. La **cysticercose chez l'homme** est due à l'ingestion des œufs de *T. solium* contenus dans les excréments

humains contaminant les mains, les aliments et l'eau. A Madagascar, plus de 15% de la population serait touchée par cette pathologie. 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 Maladies Tropicales Négligées [MTN]), la santé animale (Ministère en charge 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" du Ministère de la Santé Publique de Madagascar, 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 spp.* allant de 2,7% à 19,2% dans ces communes.

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 des trois communes ciblées du district sanitaire d'Antanifotsy à travers un programme de traitement médicamenteux de masse (TMM) et d'éducation des populations (description du projet pilote accessible sur le site OMS : <http://www.who.int/features/2016/madagascar-halting-tapeworm/fr/>). La stratégie générale du projet est schématisée dans la Figure 1 ci-dessous.

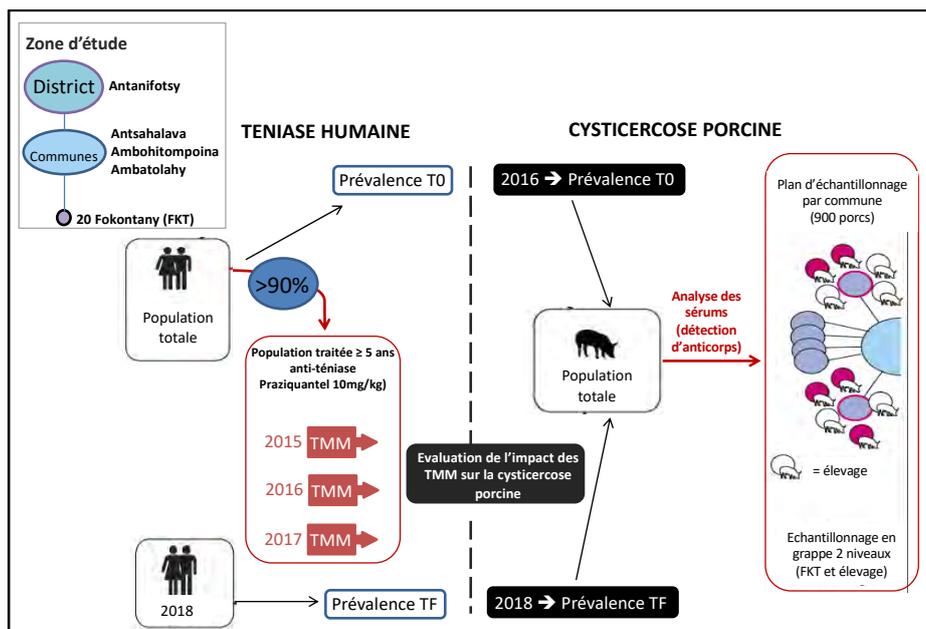


Figure 1 : Stratégie générale de l'étude (T0 = avant le traitement médicamenteux de masse TMM et TF = après TMM)

L'Unité IMI a été impliquée dans le volet sur l'analyse de la prévalence de la cysticercose porcine à T0 et à TF. Deux techniques sérologiques ont été utilisées : l'ELISA et le Western Blot (EITB).

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. Une étude de la séroprévalence de la cysticercose

TMM (TF, Mai 2018). Les analyses sérologiques ont été effectuées sur des sérums de porcs, élevés dans les communes ciblées, en utilisant les mêmes techniques à T0 et à TF : ELISA et EITB/Western Blot basées sur la détection d'anticorps (IgG) dirigés contre les glycoprotéines membranaires natives extraites des cysticerques de *T. solium* et purifiées par chromatographie d'affinité sur résine de Concanavine A (extrait antigénique CS50, Tsang et *al.*, 1989). L'ELISA a été fait en utilisant une fraction de l'antigène CS50 enrichi en glycoprotéines de masse moléculaires < à 50kDa pour minimiser les réactivités non-spécifiques obtenues avec l'extrait antigénique CS50 total. Les résultats sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Séroprévalence (IgG) de la cysticerose porcine dans les 3 communes du district d'Antanifotsy avant (T0) et après (TF) un TMM anti-téniaose (IC 95% : intervalles de confiance à 95%).

	T0 (n = 744 sérums)		3 TMM anti-téniaose	TF (n = 731 sérums)	
	n (%)	IC 95%		n (%)	IC 95%
ELISA positif	173 (23,25)	20,2-26,3		124 (16,96)	14,4-19,8
EITB positif	120 (16,13)	13,4-18,7		83 (11,35)	9,2-13,8

IV. Résultats et discussion

La séroprévalence de la cysticerose porcine obtenue avec la technique ELISA est passée de 23,25% avant les TMM à 16,96% après 3 tours de TMM. Cette prévalence a également baissé (de 16,13% à 11,35%) en utilisant l'EITB qui est la technique sérologique de référence. Des analyses à l'échelle des communes et des villages (fokontany) investiguées sont en cours.

V. Impact

Ce projet pilote, qui a duré 4 ans, a permis d'analyser l'impact des campagnes de traitement médicamenteux de masse contre la téniaose humaine sur la prévalence de la cysticerose porcine. Une analyse intégrée des données combinant la téniaose humaine, la cysticerose porcine et les facteurs de risques associés est actuellement en cours au niveau du Ministère de la Santé Publique de Madagascar (Service de Lutte contre les Maladies Épidémiques et Négligées (SLMEN)). Ces résultats constituent des données importantes pour la surveillance et le contrôle des infections à *T. solium* notamment en matière de prévention contre la cysticerose porcine.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

Néant

IMI-Cysti-Ifanadiana I		Analyse des facteurs culturels et épidémiologiques qui contribuent à la propagation de la ténia/cysticercose et des parasitoses intestinales dans le district de Ifanadiana (Ranomafana), Madagascar	
Correspondant : Inès VIGAN-WOMAS		Email: ines@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Anjanirina RAHANTAMALALA , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), anjanirina@pasteur.mg - Emma RAKOTOMALALA , IMI, emma@pasteur.mg - Rado RAKOTOARISON , IMI, radolal@pasteur.mg - Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA , IMI, mahenina@pasteur.mg - Mamy Donah ANDRIANATOANDRO , IMI, mamydonah@pasteur.mg		Date de rédaction 30/04/2019 Lieux des travaux Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Centre ValBio, Ranomafana Stony Brook University, New York, USA Date fin : 31/12/2018 Budget total SBU/GHI : 2 052€ IPM : 4 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Peter M. SMALL , Global Health Institute (GHI), Stony Brook University (SBU), New York, USA - Luis A. MARCOS , Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Stony Brook University, New York, USA - Patricia WRIGHT , Centre de Recherche ValBio (CVB), Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar - Jaydon KIERNAN, Paul CASTLE, Lee HAKAMI et Koeun CHOI , Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Stony Brook University, New York, USA - Unité mobile de soins (Health team) , CVB, Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar			
Date début : 01/05/2016	Date fin : 31/12/2018		
Financements : Stony Brook University (SBU) and the David E. Rogers Fellowship Award of the New York Academy of Medicine , New York, USA Institut Pasteur de Madagascar , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), Madagascar			
Mots-clés : Taenia solium, cysticercose, ténia, Helminthiases, épidémiologie, sérologie, Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar			

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 côtières)** en population générale. La cysticercose est responsable d'environ 30% des cas d'épilepsie et coûte environ 360 millions d'Ariary / an au secteur de la Santé Publique. Le district de Ifanadiana compte parmi les 33 districts présumés endémiques à la ténia/cysticercose à Madagascar. La pauvreté, les conditions d'hygiène et le système de santé précaire contribuent aux taux de prévalence élevés de la cysticercose et des helminthiases transmissibles par le sol (STH) dans ce district.

II. Objectifs

Dans ce contexte, ce projet de recherche a pour objectif principal d'analyser la prévalence de la ténia/cysticercose et des STH dans les populations vivant dans la commune de Ranomafana (district de Ifanadiana) et les villages enclavés situés autour du Centre ValBio (CVB) et à la périphérie du Parc de Ranomafana. Cette étude permettra aussi de mieux comprendre les facteurs culturels et épidémiologiques qui contribuent à la propagation de ces parasitoses intestinales et de la cysticercose humaine.

III. Méthodes

Une enquête socio-épidémiologique, associée à une analyse de la prévalence des STH (*Ascaris lombricoïdes*, *Trichuris trichiura*, ankylostomes, ...) et des infections à *Taenia solium* (téniaose et cysticerose humaine) 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, 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. 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 espèces de *Taenia* ont été caractérisées par analyse en biologie moléculaire (PCR et séquençage). Les analyses sérologiques par ELISA et Western Blot/EITB ont été effectués afin de rechercher les anticorps (IgG) circulants dirigés contre les antigènes de *T. solium*. La détection des antigènes circulants de *T. solium* a été réalisée en utilisant un kit commercial (Cysticercosis Antigène - ELISA - ApDIA).

Ce projet a obtenu un avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale (CERBM) auprès du Ministère de la Santé de Madagascar (Avis N°089-MSANP/CE du 13 juillet 2016).

La stratégie globale utilisée pour l'analyse de la prévalence des infections à *T. solium* est présentée dans le diagramme ci-dessous (Figure 1).

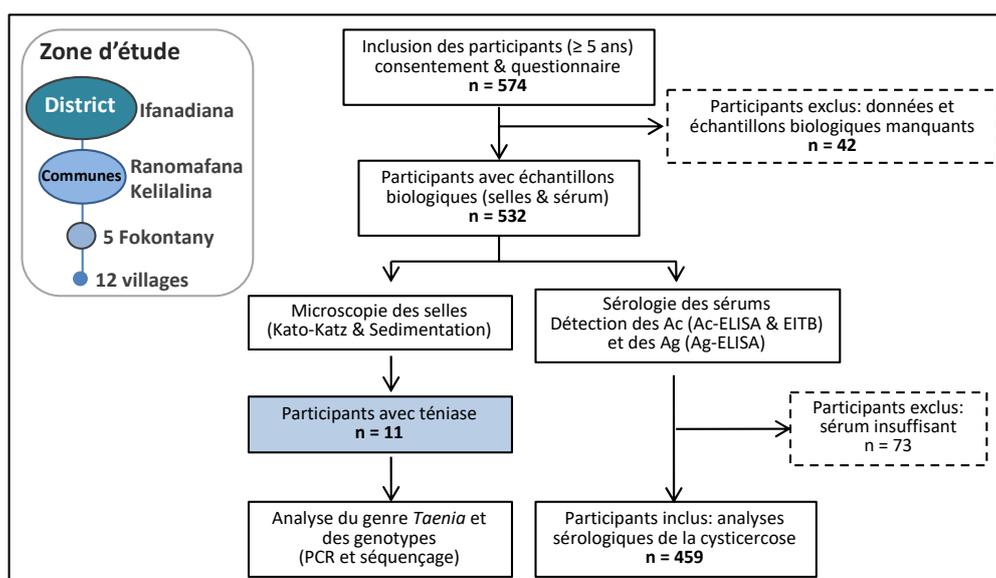


Figure 1 : Diagramme des analyses biologiques effectuées pour étudier la prévalence des infections à *T. solium* (téniaose et cysticerose humaine). Ac = anticorps ; Ag = antigènes.

IV. Résultats et discussion

Onze porteurs de *Taenia* ont été détectés par analyse coprologique des selles. Les séroprévalences en anticorps (IgG) circulants dirigés contre les antigènes de *T. solium* et détectés par ELISA (Ac-ELISA) et par EITB sont respectivement de 27,5% et de 29,9%. Des antigènes circulants de *T. solium* ont été détectés chez 57 villageois, ce qui suggère une cysticerose active chez ces personnes sans présumé de la localisation des cysticerques. Le tableau 1 résume résultats obtenus sur le volet téniaose/cysticerose de l'étude.

Tableau 1 : Prévalence des infections à *T. solium* (téniaise et cysticerose humaine) dans les 12 villages.

	Téniaise		Cysticerose humaine	
	Coprologie [n (%)]	Ac-ELISA [n (%)]	EITB [n (%)]	Ag-ELISA [n (%)]
Total n = 459	11 (2,4)	126 (27,5)	137 (29,9)	57 (12,4)
Genre				
Homme	4 (1,7)	53 (22,6)	69 (29,4)	36 (15,3)
Femme	7 (3,1)	73 (32,6)	68 (30,4)	21 (9,4)
Groupe d'âge (ans)				
Âges extrême (Moyenne)	6-51 (20,1)	5-79 (22,0)	5-74 (24,4)	5-74 (29,1)
5 – 10 ans	3 (2,4)	37 (29,1)	34 (26,8)	11 (8,7)
11 – 15 ans	1 (1,3)	21 (28,0)	25 (33,3)	7 (9,3)
> 15 ans	7 (2,7)	68 (26,5)	78 (30,4)	39 (15,2)

Les analyses des séquences du gène *cox 1* (cytochrome c oxydase 1) de *Taenia*, à partir des extraits d'ADN des échantillons de selles de 11 porteurs de *Taenia*, ont montré que dix appartiennent à l'espèce *T. solium*. Deux génotypes de *T. solium* ont été identifiés : le génotype asiatique et le génotype afro-américain. Les analyses des facteurs de risques associés à la cysticerose humaine sont en cours.

V. Impact

Les résultats de ce projet montrent une forte exposition de la population, de tout âge, aux infestions à *T. solium*. Ces résultats permettront une meilleure prise en charge des villageois surtout pour la cysticerose, zoonose longtemps négligée car présentant un faible taux de létalité avec des signes cliniques n'apparaissant qu'après de nombreuses années. Ils constituent aussi une base de données essentielle pour guider la mise en œuvre des stratégies de lutte contre les parasitoses intestinales et la téniaise/cysticerose dans le district d'Ifanadiana.

Cette collaboration entre l'IPM, le SBU et le CVB comprend aussi un volet formation qui a permis de former en 2016-2017 quatre (4) étudiants en médecine de SBU sur différentes techniques d'identification des parasites intestinaux et sur la réalisation d'étude de terrain en population.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Epidemiology of soil transmitted helminth and Strongyloides stercoralis infections in remote rural villages of Ranomafana National Park, Madagascar.** Hakami L, Castle PM, D, Choi K, Kiernan J, Rahantamalala A, Rakotomalala E, Rakotoarison R, Wright P, Lapierre SG, Crnosija I, Small P, Vigan-Womas I, Marcos LA (Accepté dans Pathogens and Global Health).

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

Néant

IMI-Cysti-Ifanadiana II		Etude de l'impact du traitement de masse de routine sur les prévalences des parasitoses intestinales et de la ténia/cysticercose	
Correspondant Inès VIGAN-WOMAS	Email: ines@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	<p>Date de rédaction 30/04/2019</p> <p>Lieux des travaux Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Centre ValBio, Ranomafana Stony Brook University, New York, USA</p> <p>Budget total SBU/GHI : 5 900€ IPM : 5 000 €</p>	
Co-investigateurs de l'IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> - Anjanirina RAHANTAMALALA, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), anjanirina@pasteur.mg - Armand RAFALIMANANTSOA, Unité Helminthiases, araf@pasteur.mg - Alexandra BASTARAU, Laboratoire d'Hygiène des Aliments et des Eaux (LHAE), abastaraud@pasteur.mg - Emma RAKOTOMALALA, IMI, emma@pasteur.mg - Rado RAKOTOARISON, IMI, radolal@pasteur.mg - Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA, IMI, mahenina@pasteur.mg - Mamy Donah ANDRIANATOANDRO, IMI, mamydonah@pasteur.mg - Augustin RAZANAJATOVO, Unité Helminthiases 			
Co-investigateurs hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> - Peter M. SMALL, Global Health Institute (GHI), Stony Brook University, New York, USA - Luis A. MARCOS, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Stony Brook University, New York, USA - Patricia WRIGHT, Centre de Recherche ValBio, Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar - Emilie REDWOOD, Liana LANGDON-EMBRY, Annabelle JONES, Benjamin SCHWARZ, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Stony Brook University, New York, USA - Unité mobile de soins (Health team), CVB, Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar 			
Date début : 01/06/2017	Date fin : 31/12/2018	Durée (mois) : 18	
Financements :			
<p>Stony Brook University (SBU) and the David E. Rogers Fellowship Award of the New York Academy of Medicine, New York, USA</p> <p>Institut Pasteur de Madagascar, Unité IMI</p>			
Mots-clés :			
<p>Taenia solium, cysticercose, ténia, helminthiases, épidémiologie, diagnostic sérologie, Ifanadiana, Ranomafana, Mangevo, Ambinanindranofotaka, Madagascar</p>			

I. Contexte et justification

Les Maladies Tropicales Négligées (telles que la téniasis/cysticercose, la schistosomiase, les géohelminthiases, la filariose lymphatique, ...) et les parasitoses intestinales (parasitoses causées par des parasites comme *Giardia*, *Entamoeba*, ankylostome, *Trichuris trichiura*, ...) constituent encore un problème majeur de santé publique à Madagascar. Depuis plusieurs années, le Ministère de la Santé Publique (MSANP) de Madagascar mène un vaste programme intégré de lutte contre les schistosomiasis et les Maladies Tropicales Négligées (MTN). Ce programme comprend un volet de poly-chimiothérapie préventive (Traitement Médicamenteux de Masse de routine, TMM) contre la filariose lymphatique (population âgée de 2 ans et plus), les schistosomiasis et les géo-helminthiases (population âgée de 5 à 15 ans) et la

téniase/cysticercose (projet pilote dans le district d'Antanifotsy, TMM de toute la population). Toutefois, la prévalence de ces parasitoses reste encore élevée dans la population générale et peu documentée dans les zones rurales et les villages enclavés de Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif principal de ce deuxième volet du "projet Ifanadiana" est d'étudier dans le village enclavé de Mangevo, situé à la périphérie du Parc de Ranomafana, l'impact réel d'un TMM de routine (praziquantel 10mg/kg & albendazole 400mg, enfants âgés de 5-15 ans, 100% de couverture) contre les schistosomiasés et les géohelminthiases sur la prévalence en différents parasites intestinaux, en pathologies associées et en paludisme. Le village d'Ambinanindranofotaka, situé dans la même commune, a été choisi comme village contrôle où aucun TMM n'a été réalisé.

Ce projet a obtenu un avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale (CERBM) auprès du Ministère de la Santé de Madagascar (Avis N° 041-MSANP/CERBM du 08 juin 2017).

III. Méthodes

Après un recensement de la population vivant dans les 2 villages ciblés, des prélèvements de selles et de sang ont été réalisés pour étudier les prévalences en téniase/cysticercose, géo-helminthiases, parasitoses intestinales opportunistes (microsporidies, cryptosporidies, giardia, entamoeba, ...) bilharziose, toxoplasmose, filariose lymphatique et paludisme. Ces prélèvements ont été réalisés avant tout traitement médicamenteux (T0, Juin 2017) et 3 semaines (T1), 3 mois (T2), 6 mois (T3), et 12 mois (TF, Juin-Juillet 2018) après le TMM afin d'évaluer l'impact du TMM de routine sur ces parasitoses et le taux de ré-infestation après TMM. La figure ci-dessous représente le schéma global de l'étude.

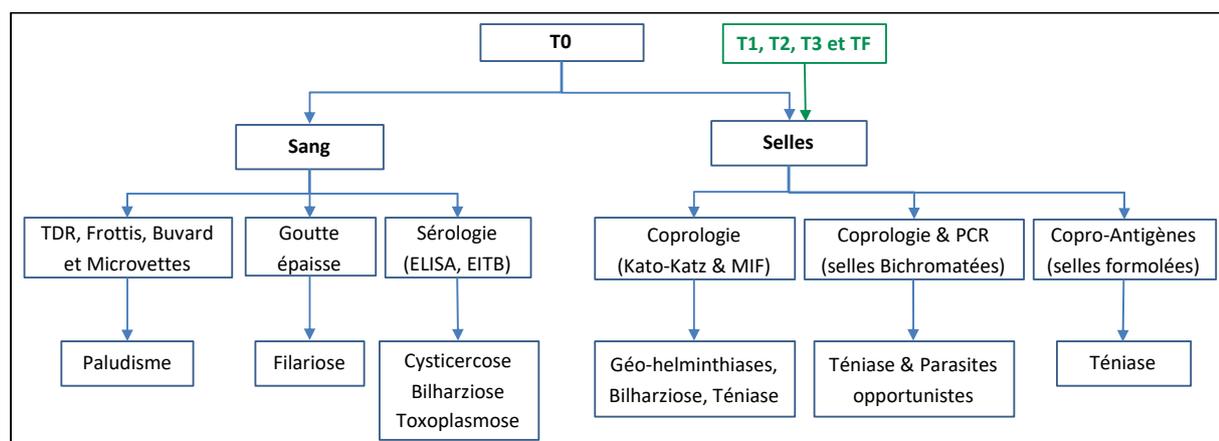


Figure 1 : Schéma général de l'étude.

IV. Résultats et discussion

Le Tableau ci-dessous représente les résultats préliminaires obtenus pour le village de Magevo avant et 12 mois après un TMM anti-téniase réalisé chez les enfants de 5-15 ans. Ces premiers résultats montrent déjà des prévalences élevées en parasitoses intestinales et aux infections à *Taenia solium*. Les analyses en cours permettront d'analyser le réel impact de ce TMM de routine sur ces pathologies, les cinétiques de ré-infestation et les facteurs de risque associés à la survenue et à la persistance de ces pathologies qui ont un impact majeur sur la morbidité et la mortalité de ces populations qui vivent en zones rurales enclavées.

Tableau 1 : Résultats de prévalence des pathologies investiguées dans le village de Mangevo avant et après TMM (TF)

Prévalence	T0 n (%)	TF n (%)
Sérologie (N=94)		
Cysticercose (ELISA)	42 (44,7)	34 (36,2)
Cysticercose (EITB)	31 (33)	7 (7,4)
Cysticercose (Ag-ELISA)	8 (8,5)	15 (16,0)
Paludisme (TDR)	10 (10,6)	26 (27,7)
Filariose	1 (1.1)	0 (0)
Bilharziose (IgG)	44 (46.8)	NF*
Coprologie (N=157)		
<i>Taenia</i>	3 (1,9)	2 (1,3)
Bilharziose	6 (3,8)	5 (3,2)
Ascaris	125 (79,6)	100 (63,7)
Trichocéphale	129 (82,2)	114 (72,6)
Ankylostomes	3 (1,9)	2 (1,3)
<i>Hymenolepis nana</i>	0 (0)	1 (0,6)
Oxyure	1 (0,6)	1 (0,6)

*NF : non fait

V. Impact

Au terme de cette étude, des données précises et fiables sur la prévalence des parasitoses intestinales (géo-helminthiases, schistosomiase, ténia, ...) et pathologies associées, de la filariose lymphatique et du paludisme dans les villages ruraux ciblés seront obtenues et exploitées pour guider les stratégies de lutte actuelles.

Cette collaboration entre l'IPM, le SBU et le CVB a aussi permis de former en 2017-2018 six (6) étudiants en médecine du SBU sur différentes techniques d'identification des parasites intestinaux et sur la réalisation d'étude de terrain en population.

VII. Production scientifique

VII.1. Publications

Néant

VII.2. Communications orales

Néant

VII.3. Communications affichées

Néant

IMI-LeptoDiag		Diagnostic sérologique et moléculaire de la leptospirose humaine à Madagascar	
Correspondant : Inès VIGAN-WOMAS		Email : ines@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Niry RABENINDRINA, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), rniry@pasteur.mg - Zely Arivelo RANDRIAMANATANY, IMI, zrandriamanantany@yahoo.fr - Tsikiniaina L. RASOLOHARIMANANA, IMI, tsiky@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON, Unité Peste, mino@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA, Unité Peste, raheli@pasteur.mg - Jean-Marc COLLARD, Unité de Bactériologie Expérimentale, jmcollard@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche clinique (Epi-RC), rrendrem@pasteur.mg - Vaomalala RAHARIMANGA, Epi-RC, rvmalala@pasteur.mg - Hélène GUIIS, Epi-RC, helene.guis@cirad.fr - Laurence RANDRIANASOLO, Epi-RC, laurence@pasteur.mg - Laurence BARIL, Epi-RC, lbaril@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD, Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Claudia FILIPONE, Unité de Virologie, cfilippone@pasteur.mg - Cesare Augusto Marino, Unité de Virologie, cesare@pasteur.mg 			
Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Pascale BOURHY, CNR Leptospirose, Institut Pasteur, Paris - Ronan JAMBOU, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire - Cyrille GOARANT, Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie - Sébastien BREUREC, Institut Pasteur de Bangui, RCA - Pierre-Alain RUBBO, Institut Pasteur de Bangui, RCA - Sandra TELFER, Université d'Aberdeen, Aberdeen, Grande-Bretagne - Eric CARDINALE, CIRAD, La Réunion (La Réunion) 			
Date début : 01/03/2013	Date fin : 31/12/2019	Durée 72	(mois) :
Financements : Wellcome Trust , 2011-2017 Division Internationale , ACIP A-22-2012-Leptospirose, IP Paris Institut Régional de Coopération-Développement (IRCOD) , Strasbourg, 2012/300-843 Direction Internationale (DI) , Bourse de Stage Calmette et Yersin, Institut Pasteur, Paris Union Européenne : INTERREG-CIRAD La Réunion Institut Pasteur de Madagascar			
Mots-clés : Leptospirose humaine, diagnostic sérologique et moléculaire, ELISA, qPCR, tests Immuno-Chromatographique, MAT			

Date de rédaction
30/04/2019

Lieux des travaux
Institut Pasteur de Madagascar
Institut Pasteur, Paris, France
Institut Pasteur de Bangui, RCA

Ambatondrazaka, Madagascar

Budget total
Wellcome Trust : 5 000 €
ACIP-Lepto : 21 800 €
IRCOD : 20 000 €
DI : 825 €
IPM : 5 000 €
INTERREG-CIRAD : 66 000 €

I. Contexte et justification

La leptospirose est une zoonose de répartition mondiale due à une bactérie pathogène du genre *Leptospira* et de l'espèce *Leptospira interrogans*. La prévalence mondiale de la leptospirose est estimée à 1,7 million de cas/an avec une létalité 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). 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'importance de la maladie à Madagascar reste mal connue à cause des difficultés à identifier des cas cliniques dans les centres de santé et à cause de l'insuffisance d'outils de diagnostic.

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 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 ;
- valider des tests de diagnostic moléculaire de la leptospirose (PCR, qPCR) basés sur la détection des gènes *secY*, *Lip32* et *Ifb1* de *Leptospira*
- évaluer la prévalence de la leptospirose dans différentes populations (éboueurs, éleveurs, agriculteurs, ...) afin d'identifier les personnes à risque (voir rapport d'Activité de l'IPM 2016 et 2017) ;
- diagnostiquer cette pathologie chez des sujets présentant des symptômes évocateurs de la leptospirose (Projet LEPTOPLUS);
- 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 CNR à l'IPP 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. A partir des données de la littérature, la détection par biologie moléculaire de l'ADN des gènes *secY*, *Lip32* et *Ifb1* de *Leptospira* a aussi été mis en place et validé. Ces différents outils de diagnostic ont pu être utilisés dans plusieurs projets de recherche visant à identifier l'exposition des populations aux leptospires et à améliorer le diagnostic des cas de leptospirose en milieu hospitalier.

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. Plusieurs lots de bandelettes permettant de détecter les IgM anti-Leptospires chez l'homme ont été produits. L'ensemble des outils de diagnostic (ELISA-IgM, ELISA-IgG, bandelettes réactives et MAT, PCR et qPCR) a été utilisé au cours d'étude séro-épidémiologiques afin d'évaluer la prévalence de cette pathologie à Madagascar.

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). 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). Une étude de séroprévalence a également été menée 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). Les résultats obtenus au cours de ces différentes études sont en cours d'analyses et permettront de mieux comprendre les facteurs de risque associés à la circulation de cette zoonose à Madagascar.

A Madagascar, le diagnostic de la leptospirose ne fait pas partie de ceux évoqués devant un tableau fébrile. La bactérie est pourtant présente car des souches ont été isolées chez les rats et des anticorps anti-Leptospire ont été détectés en population générale (Projet ZORA et PRIZM) ou dans des populations à risque (Projet ACIP-éboueurs).

Une collaboration avec l'unité de Virologie de l'IP Madagascar a permis d'identifier et confirmer par biologie moléculaire et séquençage le premier cas de leptospirose humaine (voir publication ci-dessous) renforçant ainsi les projets développés sur la leptospirose au sein de l'Institut.

Afin d'améliorer le diagnostic de la leptospirose en milieu hospitalier, en Janvier 2018, un nouveau projet inscrit dans un programme de recherche multidisciplinaire et transversal intitulé TROI pour « Traquer les Risques sanitaires dans l'Océan Indien (TROI) avec une approche « One Health – Une Seule Santé » a été initié. Ce projet « TROI-LEPTOPLUS » (voir **fiche EPI-LEPTOPLUS**) porte sur l'étude des cas incidents et des facteurs de risque de la leptospirose et de l'infection au virus West Nile (WNV) en milieu hospitalier. Le Centre Hospitalier Régional de Référence d'Ambatondrazaka (CHRRRA) a été choisi pour mener ce projet, en étroite collaboration avec les unités d'Épidémiologie et de Virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar, le CIRAD-La Réunion, et le CNR-Leptospirose de l'IP Paris. Dans ce projet LEPTOPLUS, l'unité IMI a en charge le diagnostic sérologique et moléculaire de la leptospirose. Au cours de l'année 2018, 236 patients ont été inclus. Des prélèvements de sang et d'urines ont été réalisés chez ces patients au moment de l'inclusion (P1) et environ 15-30j après le début des symptômes (P2) afin d'identifier des cas probables ou confirmés de leptospirose. Les premiers résultats de sérologie réalisés sur 202 patients montrent 14,3% de séro-positifs en ELISA-IgM et 2,9% en ELISA-IgG pour les prélèvements obtenus en P1. Ces résultats préliminaires seront étoffés avec un diagnostic moléculaire et des cultures bactériennes.

Afin de continuer à documenter la circulation de la bactérie au sein de la population générale, une étude sérologique auprès de donneurs de sang (Banque de Sang) est également en cours. Les donneurs seront recrutés auprès des 07 Centres Régionaux de Transfusion Sanguine existants.

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 Leptospiroses 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. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Study on causes of fever in primary healthcare center uncovers pathogens of public health concern in Madagascar.** Guillebaud J, Bernardson B, Randriambolamanantsoa TH, Randrianasolo L

Randriamampionona JL, Marino CA, Rasolofo V, Randrianariveლოსია M, Vigan-Womas I, Stivaktas V, Venter M, Piola P, Héraud JM. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Jul 16;12(7):e0006642. doi: 10.1371/journal.pntd.0006642. IF 4,367.

VI.2. Communications orales

- **La leptospirose à Madagascar : maladie négligée et problème émergent de Santé Public ?** Inès Vigan-Womas. Journées scientifiques des 120 ans de l'IPM, Institut Pasteur de Madagascar, 28-30 mai 2018.

VI.3. Communications affichées

- **La Leptospirose Humaine à Madagascar : une zoonose négligée.** Niry Rabenindrina, Tsikiniaina Rasoloharimanana, Nônô Randrianasolo, Mamy Donah Andrianatoandro, Ronan Jambou, Benoît Garin, Rindra Rendremanana, Soanandrasana Rahelinirina, Minoarisoa Rajerison, Sandra Telfer, Pascale Bourhy, Inès Vigan-Womas¹. Journées scientifiques des 120 ans de l'IPM, Institut Pasteur de Madagascar, 28-30 mai 2018.

IMI-PaluVivax			Le Paludisme à <i>Plasmodium vivax</i> à Madagascar : caractérisation des nouvelles voies d'invasion de globules rouges/réticulocytes Duffy-négatif		
Correspondant :		Email : ines@pasteur.mg			
Inès VIGAN-WOMAS		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA, Unité de Recherche sur le Paludisme (URP), milijaon@pasteur.mg - Emma RAKOTOMALALA, unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), emma@pasteur.mg - Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA, IMI, tsiky@pasteur.mg - Zo Tsiferana Juliana ANDRIAMANANTENA, IMI, atsiferana@pasteur.mg - Rado Lalaina RAKOTOARISON, IMI, radolal@pasteur.mg 					
Co-investigateurs hors IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Didier MENARD, Unité d'épidémiologie moléculaire du paludisme, Institut Pasteur du Cambodge (IPC) - Chetan CHITNIS, Unité de Biologie de <i>Plasmodium</i> et Vaccins, Institut Pasteur à Paris (IPP) - Jean POPOVICI, Unité d'épidémiologie moléculaire du paludisme, IPC - Odile PUIJALON, Département de parasitologie et insectes vecteurs, IPP - Christophe ROGIER, Autorité de coordination Sciences et techniques de la santé, Paris, France - Romuald RANDRIAMAHAVONJY, Maternité de l'Hôpital Militaire d'Antananarivo (HOMI), Madagascar - Hery RAKOTOVAO ANDRIAMPANALINARIVO, Maternité de l'Hôpital Général de BEFELATANANA (CHU-JRB), Madagascar - Les Equipes des Centres de Santé de Base (CSB) du district de Maevatanana, Maevatanana, Madagascar 					
Date début : 01/10/2014		Date fin : 31/12/2018		Durée : 6 ans	
Financements :					
Institut Pasteur de Madagascar , Projet Interne "IPalvivaxDuffy" Programme Transversal de Recherche Pasteurien (PTR 490) , Institut Pasteur, Paris					
Mots-clés : Paludisme, <i>Plasmodium vivax</i>, adhésines parasitaires, réticulocytes, antigène Duffy, réponse immune					

Date de rédaction

30/04/2019

Lieux des travaux

Maevatanana,
Madagascar
Antananarivo,
Madagascar
Institut Pasteur de
Madagascar
Institut Pasteur du
Cambodge
Institut Pasteur, Paris,
France

Budget total

IPM : 7 500 €

PTR : 32 460 €

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. De surcroît, un homologue de la PvDBP, à savoir la protéine ***P. vivax* Erythrocyte Binding Protein (PvEBP)**, a récemment été identifiée mais son rôle dans l'invasion indépendante de l'antigène Duffy n'est pas clairement défini.

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 mises 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 et principalement dans le district de Maevatanana 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 décrypter les bases moléculaires et génétiques (mutations génétiques, duplication de gènes, ...) qui sous-tendent les mécanismes d'invasion de *P. vivax* chez des sujets Duffy-négatif
- 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 sur le paludisme dans les écoles (« School-based Malaria Surveys ») ont été réalisées dans trois communes (Andriba, Antanimbary et Maevatanana) 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. Entre janvier 2015 et mai 2016, 611 échantillons issues de porteurs asymptomatiques ont été prélevés. Une analyse des espèces plasmodiales par PCR en temps réel (qPCR) a été réalisée et montrent une prévalence de 21% pour les infections à *Plasmodium falciparum* et de 11% pour les infections à *P. vivax*. Des infections à *P. vivax* ont été détecté chez 4,2% des individus Duffy

négatifs. Ces données montrent une circulation toujours active de *P. vivax* dans les zones d'études et renforce les données précédentes sur la capacité de *P. vivax* à infecter des individus dont les réticulocytes sont dépourvus de l'antigène Duffy.

Des prélèvements veineux ont aussi été réalisés chez les sujets souffrant d'un paludisme à *P. vivax* (individus symptomatiques) afin de mieux analyser les interactions hôtes-parasites et les caractéristiques génétiques des parasites. Les analyses génétiques ont été réalisées à la fois sur des isolats de *P. vivax* collectés au Cambodge et à Madagascar à partir d'individus génotypés comme Duffy positif. 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 résultats montrent, qu'à Madagascar, où les individus Duffy-positif et Duffy-négatif coexistent, une forte proportion d'isolats (56%) portent des copies multiples du gène codant pour la PvEBP. Cette proportion d'isolats portant une duplication du gène de la PvEBP est moindre au Cambodge (19%), où la population Duffy-négative est pratiquement absente (**Figure 1, Roesch et al., 2018**). Ces données suggèrent que la PvEBP pourrait jouer un rôle fonctionnel important dans l'invasion des réticulocytes chez les individus Duffy-négatif.

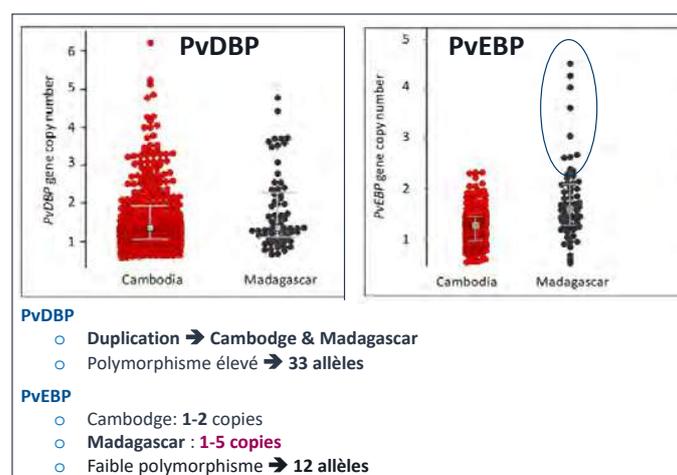


Figure 1 : Analyse génétique des isolats cliniques de patients (Cambodge et Madagascar) atteints de paludisme à *P. vivax*. Analyse du polymorphisme génétique (PCR et séquençage) et du nombre de copies des gènes codant pour les adhésines parasitaires PvDBP et PvEBP.

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 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,

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Genetic diversity in two *Plasmodium vivax* protein ligands for reticulocyte invasion.** Roesch C, Popovici J, Bin S, Run V, Kim S, Ramboarina S, Rakotomalala E, Rakotoarison RL, Rasoloharimanana T, Andriamanantena Z, Kumar A, Guillotte-Blisnick M, Huon C, Serre D, Chitnis CE, Vigan-Womas I, Menard D. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Oct 22;12(10):e0006555. doi: 10.1371/journal.pntd.0006555. IF 4.367

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

- **Le Paludisme à *Plasmodium vivax* : décrypter les nouvelles voies d'invasion du parasite.** Inès Vigan-Womas, Camille Roesch, Jean Popovici, Sophalai Bin, Vorleak Run, Saorin Kim, Stéphanie Ramboarina, Emma Rakotomalala, Rado Lalaina Rakotoarison, Tsikiniaina Rasoloharimanana, Zo Andrianamanantena, Anuj Kumar, Micheline Guillotte-Blisnick, Christèle Huon, David Serre, Chetan E. Chitnis, Didier Menard. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar, Mai 2018. Antananarivo. Madagascar.

Palu-TET			Test d'Efficacité Thérapeutique (Projet TET) des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine		
Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA		Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 01/03/2019 Lieux des travaux Mananjary et Farafangana, Madagascar Budget total 100,000 USD	
Co-investigateurs de l'IPM :					
- Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité de Recherche sur le Paludisme, seheno@pasteur.mg					
- Dina RANDRIAMIARINJATOVO , URP, dinanyaintsoa@pasteur.mg					
- Gwenaëlle CARN , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique (EPI-RC), gwenaëlle@pasteur.mg					
- Judicaëlle IRINANTENAINA , Unité EPI-RC, judi@pasteur.mg					
- Aina HARIMANANA , EPI-RC, aina@pasteur.mg					
- Anny RANDRIAMORAMANANA , EPI-RC, anny@pasteur.mg					
Co-investigateur hors IPM :					
- Laura STEINHARDT , CDC Atlanta, USA					
- Catherine DENTINGER , CDC-PMI, USAID Madagascar					
- Laurent KAPESA , PMI, USAID Madagascar					
- Samaly SANTOS SOUZA , CDC Atlanta, USA					
- Eric HALSEY , CDC Atlanta, USA					
- Naomi LUCCHI , CDC Atlanta, USA					
- Venkatachalam UDHAYAKUMAR , CDC Atlanta, USA					
- Jocelyn RAZAFINDRAKOTO , CDC Atlanta, USA					
- Nicolas RALEMARY , Ministère de la Santé, Farafangana					
- Maurice RANDRIANARISON , Ministère de la Santé, Mananjary					
- Annett COTTE , CDC Atlanta, USA					
Date début : 01/06/2017		Date fin : 31/12/2019		Durée (mois) : 30 mois	
Financements : Institution : PMI/USAID, Institut Pasteur de Madagascar					
Mots-clés : Paludisme, efficacité thérapeutique, ACT, pfK13, Farafangana, Mananjary					

I. Contexte et justification

Les antipaludiques jouent un rôle crucial dans la lutte contre le paludisme afin de réussir l'élimination progressive de cette maladie. La fixation des souches de *P. falciparum* résistantes aux antipaludiques dont les dérivés d'artémisinine en Asie du sud-est est une réelle menace aux politiques de traitement antipaludiques. Ainsi, il est crucial de surveiller l'émergence éventuelle de *Plasmodium* résistant aux antipaludiques communément utilisés dans la prise en charge des accès palustres non compliqués à Madagascar. L'Unité de recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar (URP) a réalisé dans deux sites à Farafangana et Mananjary le projet TET (Test d'Efficacité Thérapeutique) qui consiste en une "Etude multisite, randomisée, d'efficacité et de tolérance des combinaisons artésunate + amodiaquine (ASAQ) et artemether + lumefantrine (AL) dans le traitement de l'accès palustre simple biologiquement confirmé à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 mois à 15 ans. Ces sites sont dans la zone de forte de transmission du paludisme de la côte sud-est de Madagascar.

II. Objectifs

Cette étude consiste (i) à évaluer l'efficacité clinique et parasitologique à J28 pour des deux médicaments (ii) à documenter la tolérance des patients aux traitements ; et (iii) à typer les marqueurs génétiques de la résistance aux antipaludiques dont notamment les mutations dans le gène *Kelch13* de *P. falciparum* (*pfk13*) qui codent pour la résistance aux dérivés d'artémisinine.

III. Méthodes

Ont été éligibles les enfants de 6 mois et jusqu'à 15 ans, avec un poids ≥ 5 kg, résidant dans la zone du centre investigateur durant toute la durée du suivi, capables de recevoir un traitement par voie orale et qui ont eu une température axillaire $\geq 37,5$ °C à la visite d'inclusion ou qui ont rapporté un antécédent de fièvre dans les 24 heures précédant la visite d'inclusion. L'infection à *P. falciparum* a été détectée par le test de diagnostic rapide du paludisme et confirmée par la microscopie. Seuls les patients consentants avec des charges parasitaires entre 1000 et 100 000 trophozoïtes/ μ l de sang ont été inclus. L'attribution des patients dans chaque bras thérapeutique a été randomisée. Les patients ont reçu pendant trois jours (sous contrôle médical) les doses standard des antipaludiques à évaluer. Ont été exclus de l'étude les enfants qui ont présenté des signes de gravité de paludisme, ou autres infections, de signes de malnutrition, de prise régulière de toute autre médicament, d'hypersensibilité connue à un des antipaludiques testés, une grossesse ou allaitement chez les femmes. Chaque patient a été suivi pendant 28 jours avec des visites obligatoires à J1, J2, J3, J7, J14, J21 et J28. A chaque visite, des examens cliniques et des examens parasitologiques ont été effectués. La réponse clinique et parasitologique selon les critères de l'OMS a été évaluée (échecs thérapeutiques précoces, échecs cliniques tardifs, échecs parasitologiques tardifs ou réponse clinique ou parasitologique adéquate). Des échantillons de sang sur buvard ont été collectés à J0, puis acheminés et conservés à l'Institut Pasteur de Madagascar afin de typer les marqueurs génétiques de résistance. Au total, l'effectif théorique des patients à inclure a été de 88 par bras thérapeutique par site.

IV. Résultats et discussion

Ce rapport porte sur les résultats de l'étude de terrain d'avril à septembre 2018 à Farafangana et à Mananjary. Le taux de positivité global des tests de diagnostic rapide chez les patients éligibles sur les deux sites était de 40,5% (558/1377). Après la microscopie et l'évaluation individuelle des enfants consentants, 63% (352/558) ont pu être inclus dans l'étude. Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre le profil des populations d'enfants inclus dans les deux sites à J0. Ainsi, les résultats ont été analysés ensemble. Au total, 175 enfants ont été inclus dans le bras thérapeutique ASAQ et 177 dans le bras AL. Un seul échec thérapeutique précoce a été enregistré dans le bras thérapeutique ASAQ; et trois échecs tardifs dans le bras AL.

Tableau 1 : Réponse thérapeutique (sans correction par PCR) des patients avec un suivi complet à J28

Réponses thérapeutiques	ASAQ (n = 172)	AL (n = 173)
Echec précoce	1 (0,6%)	0
Echec Thérapeutique Tardif	0	1 (0,6%)
Echec Parasitologique Tardif	0	2 (1,2%)
Réponse Clinique et Parasitologique Adequate*	171 (99,4%)	170 (98,2%)

La clearance parasitaire est de 100% à J3 dans les deux bras (174/174 pour ASAQ et 177/177 pour AL). Ce qui démontre une bonne efficacité des combinaisons testées. En per protocole, à J28, le taux de réponse clinique et parasitologique adéquate est >99% pour ASAQ et >98% pour AL. Les traitements ont été bien tolérés par les patients.

A J7, l'effectif des porteurs de gamétocytes a été de 15/171 (8,8%) et 12/176 (6,8%) respectivement parmi les enfants traités par ASAQ et AL (Figure 1). Ce niveau de portage de gamétocyte indique que même avec un traitement efficace, il reste un risque de transmission de *Plasmodium* à ne pas négliger autour des personnes impaludées et bien traitées dans ces zones de forte transmission.

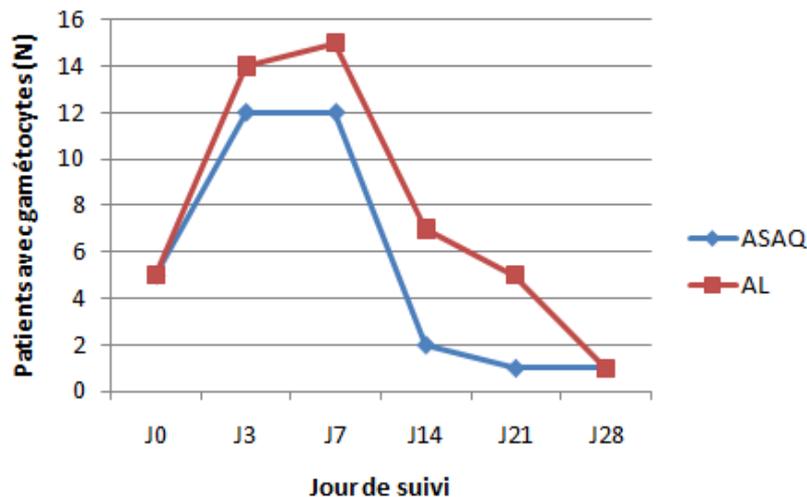


Figure 1 : Fluctuation de l'effectif de porteurs de gamétocyte après traitement par artésunate + amodiaquine (ASAQ) ou par arteméther + luméfantrine (AL)

En 2018, l'Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar a participé activement à ce projet. Et l'URP a appuyé la Direction de lutte contre le paludisme du Ministère de la santé publique depuis la rédaction du protocole d'étude jusqu'à l'acquisition des intrants nécessaires pour sa réalisation. Des analyses plus fines des résultats sont en vue. Les ADN des échantillons de J0 et d'un Ji d'échec dans le cadre de ce projet TET ont été extraits et envoyés au CDC Atlanta notamment pour le typage de *pfK13* et pour la correction par PCR des réponses thérapeutiques.

V. Impact

La bonne efficacité thérapeutique de ASAQ et de AL dans le sud-est de Madagascar est rassurante sachant qu'actuellement il y a des foyers d'épidémie de paludisme dans cette zone.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

- **Présentation partielle des résultats du TET.** Randrianarivojosia M. Réunions du comité Roll Back Malaria à la Direction de lutte contre le paludisme. Ministère de la Santé, Madagascar.

VI.3. Communications affichées

Néant

Peste-Eval-Diagnostic		Evaluation d'outils de diagnostic « FilmArrayBiothreat Panel et Lateral Flow Immunoassay » de la peste humaine à Madagascar	
Correspondant : Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA		Email : kekely@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Jerry Sylvio RAKOTONIAINA , LCP, jerrysylvio@pasteur.mg - Soloandry RAHAJANDRAIBE , LCP, soloandry@pasteur.mg - Alice LANTONIAINA IHARISOA , Unité Peste, ilanto@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - David M. WAGNER , The Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University (NAU), Arizona (USA) - Dawn BIRDELL , The Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University (NAU), Arizona (USA)			
Date début : 01/05/2018	Date fin : 30/04/2021	Durée (mois) : 36	
Financements : Defense Threat Reduction Agency USA (HDTRA1-14-CHEM-BIO-BAA)			
Mots-clés : Peste, diagnostic, FilmArray, LFI, Madagascar			

Date de rédaction
06/02/2019

Lieux des travaux
Foyers endémiques de
peste, Madagascar

Budget total
510138 \$

I. Contexte et justification

La majorité des cas de peste est présente en Afrique mais particulièrement à Madagascar qui est le pays qui notifie le plus de cas de peste humaine au monde. Aucun vaccin homologué n'est actuellement disponible pour *Y. pestis*, ce qui justifie qu'une détection rapide des infections suivie d'un traitement avec des antibiotiques appropriés est essentielle pour prévenir une mortalité importante. La disponibilité d'outils de diagnostics rapides et précis permettra aussi de protéger la population exposée à l'infection pesteuse. Des tests appelés « PON » (Point of Need), fonctionnant sur des échantillons de sang total de cas suspects de peste présentant des symptômes (phase aiguë), sont en cours d'évaluation pour leur utilisation dans le diagnostic précis de la peste à Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de valider la précision de diagnostic de deux tests PON développés par les équipes MED-Diagnostics et Medical Diagnostics (MedDx) conçus pour détecter rapidement les infections dues à la peste à partir du sang total et d'autres échantillons biologiques (aspirat de bubon, crachat). Il s'agit des tests PON dénommés:

- FilmArrayBiothreat Panel développé par BioMérieux, quicible 2 gènes de *Y. pestis* et dont le résultat est disponible en moins d'une heure.
- Lateral Flow Immunoassay (LFI) développé par InBiosqui détecte les antigènes F1 et LcrV de *Y. pestis*, et dont la lecture du résultat se fait en 15 minutes.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective sur des cas suspects de peste qui sera réalisée dans les foyers endémiques de peste à Madagascar (hautes terres centrales) sur 2 saisons pesteuses (2019-2020 et 2020-2021). Deux types de prélèvements sanguins seront effectués chez le même patient (consentant et pour lequel un diagnostic de la peste a été posé par le corps médical local) selon le type de test à réaliser : du sang veineux (4 ml) pour le FilmArrayBioThreat Panelet du sang capillaire au niveau de la pulpe du doigt (50µl) pour le LFI. La culture sur sang veineux servira de gold standard pour l'évaluation de ces PoNs tel que recommandé par le bailleur.

Le nombre de patients recrutés est estimé à 300 (i.e. 150/ saison pesteuse) et on s'attend à ce que 25 à 50 par an seront des cas confirmés (i.e. 50 à 100 pour la totalité de l'étude).

Il faut noter que les recommandations du Programme National de Lutte pour la Peste du Ministère de la Santé Publique ne seront pas modifiées dans le cadre de cette étude (envoi fiche de notification, de prélèvement et analyse biologique au LCP- Unité Peste).

IV. Résultats et discussion

Avant la mise en place, une formation des personnels de l'IPM impliqués (n= 5) dans le projet a été dispensée par un des co-investigateurs (NAU) le 08/05/2018 à l'Unité Peste- IPM. Cette formation nécessaire au comité d'éthique américain (IRB Committee) pour la réalisation de ce projet, comprend 5 modules : Belmont report and its principles (ID : 1127), Assessing risk-SBE (ID : 503), Informed consent-SBE (ID: 504), Privacy and Confidentiality-SBE (ID:5050) et Research with children (ID: 507).

Le projet a été soumis et présenté au Comité d'éthique pour la recherche biomédicale (CERBM) auprès du Ministère de la Santé Publique de Madagascar le 14/06/2018. Il a reçu l'approbation du CERBM sous la référence 078-MSANP/CERBM du 28 juin 2018.

La partie technique du projet débutera en avril 2019.

V. Impact

Nous comptons déterminer de cette étude les caractéristiques de ces tests PONs, deux outils qui permettront de diagnostiquer de façon précise la peste humaine dans des endroits difficiles d'accès comme c'est le cas dans la plupart des foyers endémiques de peste à Madagascar. La disponibilité de tels outils permettront aux personnels médicaux de prendre en charge rapidement les cas suspects de peste et ainsi de réduire le taux de létalité lié à cette maladie. Par ailleurs, ces PONs présente un autre avantage majeur par l'utilisation d'une matrice clinique moins invasive pour le diagnostic de la peste et qui ne nécessite que peu ou pas de compétence de la part du préleveur.

VI. Production scientifique

Néant

Peste-Filmarray		Evaluation du test FilmArray Global Fever Panel pour le diagnostic de la peste	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra RANDREMANANA , Unité Epidémiologie, rrandrem@pasteur.mg - Voahangy RASOLOFO , Direction Scientifique, vrasolof@pasteur.mg - Rado J.L. RAKOTONANAHARY , Unité Peste, radoupty@pasteur.mg		Date de rédaction 15/01/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 16 359 €	
Co-investigateur hors IPM : - Françoise GAY-ANDRIEU , BioMérieux, (France) francoise.gay-andrieu@biomerieux.com			
Date début : 01/07/2018	Date fin : 30/06/2019		
Financements : BioMérieux : F.GAY-ANDRIEU/IPM17941 /N° 4400205902			
Mots-clés : Mot-clé			

I. Contexte et justification

La peste pose un problème pour la santé et le bien-être des populations. L'Unité Peste-Laboratoire Central de la Peste (LCP) participe activement à la confirmation du diagnostic de la peste au niveau national, régional et international. Le test de diagnostic rapide (TDR) et la bactériologie (test de référence) sont pratiqués en routine, ainsi que les outils moléculaires (qPCR et PCR conventionnelle) depuis l'année 2017.

Une solution de diagnostic moléculaire syndromique, constituée d'une plateforme de biologie moléculaire multiplexe, BIOFIRE® FILMARRAY®, et de poches de réactifs associées à celle-ci, le panel BIOFIRE® FILMARRAY® Global Fever (GF), permet de détecter un large spectre d'agents pathogènes simultanément sur un échantillon de sang, ceci par une purification automatisée des échantillons, par une PCR nichée multiplexe et par l'analyse de la courbe appelée « melting-curve ». Ce test ne nécessite que quelques minutes de temps de manipulation et le résultat final est disponible en moins d'une heure.

II. Objectifs

- Evaluer la performance du test GF pour le diagnostic de la peste sur du sang.
- Evaluer la faisabilité et la performance du test GF sur d'autres échantillons biologiques (congelés) comme le crachat, le pus de bubon et les ponctions d'organes (essentiellement poumon et foie).

III. Méthodes

a. Evaluation du test GF sur les prélèvements en collection

C'est une étude transversale et rétrospective sur des échantillons biologiques congelés de la collection de l'Unité Peste de l'IPM. La méthode Global Fever Panel (GF) constitue le test index. Ce panel identifie la présence de matériel génétique de plusieurs agents pathogènes à l'origine de fièvres, incluant 6 espèces bactériennes (dont *Yersinia pestis* avec 2 cibles pour cette espèce : *Y. pestis* 1 et *Y. pestis* 2), 7 types de virus et 4 types de parasites.

Les résultats du test index ont été comparés avec ceux de la bactériologie qui constitue le test de référence. Dans un second temps, les résultats du test GF seront comparés à ceux du diagnostic moléculaire utilisé actuellement au sein du LCP. L'évaluation sera faite sur un groupe pour les cas de peste bubonique (PB) et un autre pour la peste pulmonaire (PP), dont 50 cas suspects et 50 cas confirmés pour chaque forme clinique.

Un autre volet de l'évaluation sera fait sur 20 prélèvements sanguins issus de cas de peste pulmonaire, et 20 contrôles négatifs de sang sans signes cliniques de peste.

b. Evaluation du test GF en prospectif sur les prélèvements reçus au LCP

Nous avons testé en prospectif les échantillons reçus pour confirmation biologique au LCP. Du début de l'étude jusqu'en décembre 2018, nous avons pu inclure 40 échantillons, dont 36 cas de PB et 4 cas de PP.

c. Etude ancillaire

Une étude ancillaire sera réalisée en utilisant 200 poches BIOFIRE® FILMARRAY® Global Fever Panel additionnelles. Cette étude est greffée avec le projet LEPTO-PLUS sur des cas fébriles au niveau de l'hôpital d'Ambatondrazaka.

IV. Résultats et discussion

Les différentes analyses biologiques au laboratoire sont en cours.

V. Impact

Le délai assez court d'obtention de résultats serait bénéfique pour la prise en charge des patients. La purification intégrée des échantillons permet de minimiser les risques de contamination par la manipulation d'échantillons biologiques potentiellement infectieux. Le spectre étendu de pathogènes cibles et la rapidité du test présentent également des atouts majeurs pour le diagnostic.

VI. Production scientifique

Néant

Peste-IRBA		Persistence de la peste dans un foyer actif : efficacité des systèmes de surveillance et implication dans la santé publique	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-Investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Beza RAMASINDRAZANA, unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, unité Peste, kekely@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA, unité Peste, raheli@pasteur.mg - Jerry Sylvio RAKOTONIAINA, LCP, jerrysylvio@pasteur.mg - Faniry RAKOTOARIMANANA, unité Peste, rfaniry@pasteur.mg 		Date de rédaction 11/01/2019 Lieux des travaux District d'Ankazobe, Madagascar Budget total 285 000 €	
Co-Investigateur hors IPM : Pr Eric VALADE , Service de Santé des Armées, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Paris (France)			
Date début : Novembre 2018	Date fin : 31/12/2020		
Financement : Expertise France			
Mots-clés: <i>Yersinia pestis</i>, épidémiologie, petits mammifères, vecteurs, Ankazobe, Madagascar			

I. Contexte et justification

La peste est une maladie à transmission vectorielle causée par une bactérie gram négative. Après plus d'un siècle à essayer de comprendre et combattre la peste, Madagascar figure toujours parmi les pays où cette maladie reste encore endémique. En effet, plus de 75% des cas notifiés dans le monde viennent de la Grande Ile. Chaque année, autour de 400 cas sont rapportés en moyenne à Madagascar mais en 2017, une épidémie urbaine a sévi dans le pays, montrant ainsi la vulnérabilité des mesures de prévention et de riposte ainsi que la nécessité d'approfondir l'épidémiologie de la peste. L'objectif principal de ce projet est donc de comprendre les relations entre les réservoirs, les vecteurs et l'environnement dans l'épidémiologie de la peste et l'efficacité des mesures de surveillance en vue de réduire les cas humains de peste.

II. Objectifs spécifiques

- Comprendre l'épidémiologie de la peste à travers les réservoirs, les vecteurs et leurs habitats
- Déterminer la circulation annuelle de *Yersinia pestis* chez les petits mammifères dans les sites d'études à travers la diversité de souche
- Déterminer le profil génétique des souches de *Yersinia pestis* isolées pendant cette surveillance
- Caractériser la résistance des souches au laboratoire et celles isolées pendant cette étude aux différents antibiotiques
- Identifier les mesures de contrôles des rongeurs et des vecteurs adéquates
- Renforcer la prévention et la préparation de la population sur la peste en recommandant de meilleures stratégies.

III. Méthodes

Tous les trois mois, les petits mammifères terrestres seront capturés dans six sites du District d'Ankazobe (communes Ambohitromby, Antakavana, Ambolotarakely, TalataAngavo et Kiangara) en utilisant des pièges standards (BTS et Sherman) pendant trois nuits successives. La durée de l'échantillonnage est d'un an. Pour chaque individu capturé, des prélèvements biologiques seront collectés et stockés pour des analyses

ultérieures. Par ailleurs, des gouttes de sang par individu seront collectées sur du papier buvard pour les analyses sérologiques et moléculaires. Le taux d'infection de la peste chez les petits mammifères seront évalués à travers divers techniques bactériologiques, sérologiques et moléculaires. Les souches isolées dans le cadre de ce projet ainsi que trois souches de la collection phénotypiquement résistantes aux ATB feront l'objet d'une étude génétique (profil et mécanisme).

Dans le cadre de l'évaluation des techniques de lutte et de prévention contre la peste, trois méthodes seront utilisées : (i) la tapette qui tue immédiatement les rats, (ii) la boîte « d'appâtage » de Kartman en présence de raticide anticoagulant et, (iii) la capture des rats vivants avec le piège BTS. Elles feront l'objet de comparaison en vue de mettre à jour le protocole de lutte et de prévention existante. Cette partie sera effectuée dans la commune de Fiadanana pendant la saison où il y a moins de cas de peste.

IV. Résultats et discussion

- Une mission de prospection des six sites susmentionnés a été entreprise et les responsables de santé au niveau du district et des centres de santé de ces six sites ont été avisées du démarrage du projet.
- Au mois de décembre 2018, trois sites (Ambohitromby, Kiangara et Antakavana) ont pu être échantillonnés. Les analyses biologiques ont révélé des individus porteurs d'anticorps anti-F1 attestant leur exposition à la peste dans le passé, mais aucun portage actif de *Y. pestis* n'a été détecté. L'index pulicidien global qui est le rapport entre le nombre total de puces collectées sur le nombre total de rongeurs capturés est en dessous du seuil (5). D'autres analyses biologiques sont actuellement en cours.

V. Impact

Nous avons pu mettre à jour les indicateurs de risque d'apparition de la peste dans les trois sites visités et émettre des recommandations en fonction de ces observations aux autorités sanitaires. Nous pouvons déterminer le rôle chaque acteur du cycle et leur environnement dans l'épidémiologie de la peste et son maintien. Les informations issues de ce projet serviront à la mise à jour de la politique nationale de lutte contre la peste pour le volet riposte et prise en charge.

VI. Production scientifique

Néant

Peste-LEPTOBETAIL		La Leptospirose chez le bétail abattu à l'abattoir de Madagascar	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Sandra TELFER , Unité peste, stelfer@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité peste, mino@pasteur.mg		Date de rédaction 01/02/2019 Lieux des travaux Ambatondrazaka, Moramanga, Antananarivo Budget total 10000 €	
Co-investigateur hors IPM : - Michel RAKOTOHARINOME , Direction Service Vétérinaire, Madagascar			
Date début : 01/03/2015	Date fin : 01/08/2019		
Financements : - Université d'Aberdeen, WT			
Mots-clés : Leptospirose, bétail, diagnostics bactériologiques, tueries			

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. Les travaux antérieurs montrent que les leptospires sont fréquents dans les populations de petits mammifères à Madagascar. Par ailleurs, cette maladie peut constituer une menace de la maladie pour les humains et le bétail. A Madagascar, depuis 1969, des séroprévalences avaient été retrouvées chez les bovins et chez les porcs mais aucune évidence sur la bactérie elle-même. Le bétail peut être une source d'infection pour l'homme et la leptospirose peut également avoir des implications pour la santé animale, il s'avère important de déterminer la prévalence et le facteur de risque de cette infection chez ces animaux. La collecte des échantillons et l'enquête sur la provenance des animaux peuvent nous fournir des informations sur la prévalence, la distribution de cette maladie afin de comprendre le processus de sa transmission.

II. Objectif

Déterminer la prévalence d'infection à *Leptospira* chez les zébus et les porcs dans les échantillons collectés dans les tueries à Antananarivo, Moramanga et Ambatondrazaka.

III. Méthodes

Les échantillons des zébus collectés à Antananarivo et Moramanga en 2015 et 2016 positifs avec la première qPCR (ciblant un gène du rRNA 16S) ont été testés en qPCR ciblant le gène *lfb1* pour l'identification de l'espèce et que nous avons comparé avec celles des rats.

Nous avons amélioré notre méthode de collecte pour éviter des contaminations en utilisant des seringues avec aiguilles pour prélever la partie cortico médullaire du rein. Pour ce faire, nous avons collecté 38 reins de zébus dans l'abattoir d'Ankadindratombo et nous avons comparé les deux méthodes de prélèvements : méthode ponction avec seringue et aiguille et méthode incision des morceaux des reins à l'aide de scalpel que nous avons utilisée en 2015, 2016 et 2017.

Pour l'année d'exercice, nous avons testé 29 reins de zébus abattus dans la tuerie d'Ambatondrazaka collectés en 2017. Les reins ont été passés en PCR en temps réel ciblant le gène 16SrRNA.

IV. Résultats et discussion

Le résultat préliminaire du génotypage de l'ADN a montré une circulation de deux espèces de *Leptospira* pathogènes dans les abattoirs de Madagascar indiquant probablement un spillover de la maladie entre rongeurs et animaux domestiques.

La méthode de ponction avec seringue/aiguille a donné un meilleur résultat que la méthode incision des reins avec scalpel.

Au total, 3,5% des zébus échantillonnés dans l'abattoir d'Ambatondrazaka sont positifs en qPCR 16S rRNA. L'analyse avec la qPCR espèce est en cours.

V. Impact

L'information acquise dans le cadre de ce projet nous a permis d'informer les autorités sanitaires pour la mise en œuvre de mesures de prévention surtout pour les populations à risque (Personnel de tueries, consommateur viande, vétérinaire, éleveur)

VI. Production scientifique

VI.1. Communications orales

Soanandrasana RAHELINIRINA, Mark MOSELEY, Sati Maria RAVAOARINORO, Emmanuel RAMANOHIZAKANDRAINY, Fehivola ANDRIAMIARAMANANA, Minoarisoa RAJERISON, Vincent Michel RAKOTOHARINOME, Sandra TELFER. First molecular detection of pathogenic *Leptospira* in livestock from slaughterhouses in Madagascar. *Keystone Symposia 25 – 29 November 2018 Kampala Uganda*

VI.2. Communications affichées

Soanandrasana RAHELINIRINA, Mark MOSELEY, Sati Maria RAVAOARINORO, Emmanuel RAMANOHIZAKANDRAINY, Fehivola ANDRIAMIARAMANANA, Minoarisoa RAJERISON, Vincent Michel RAKOTOHARINOME, Sandra TELFER. First molecular detection of pathogenic *Leptospira* in livestock from slaughterhouses in Madagascar. *Keystone Symposia 25 – 29 November 2018 Kampala Uganda*

Peste-LEPTO-MILEU CARCERAL		Surveillance murine dans les maisons centrales Madagascar	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +2612022 412 72	Date de rédaction 28/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Ambositra, Mahajanga, Ankazobe, Ambatondrazaka, Tsiroanomandidy, Miarinarivo, Arivonimamo, Moramanga, Madagascar Budget total
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité peste, mino@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Comité International de la Croix Rouge (CICR) - Zaïna Ianjafaniry BODOARISON , stagiaire, Université d'Antananarivo - Brigade anti-rat (BAR) du MinSan			
Date début : 02/02/2012	Date fin : indéterminée	Durée (mois) :	
Financements : - CICR, IPM			
Mots-clés : Peste, Leptospirose, Maison centrale, surveillance, Madagascar			

I. Contexte et justification

La surpopulation chronique, les mauvaises conditions d'hygiène en milieu carcéral et la pullulation de rats peuvent favoriser l'émergence des maladies transmises par les rats. En effet, la lutte contre les rats réservoirs et les puces vectrices de la peste est essentielle dans la prévention de la peste et des autres zoonoses. Depuis 2012, des campagnes de dératisation et désinsectisation dans les établissements pénitentiaires situés en zone pesteuse ont été menés par le Comité International de la Croix Rouge (CICR) en collaboration avec la Direction générale de l'administration pénitentiaire avec l'appui technique de l'Institut Pasteur de Madagascar et la Brigade Anti Rat du Ministère de la Santé Publique. Ces campagnes, menées à la même période (basse saison pesteuse de juin à septembre) ont été poursuivies jusqu'en 2018.

II. Objectifs

- Surveillance et prévention contre la peste
- Détermination de la prévalence d'infection à *Leptospira* chez les rongeurs

III. Méthodes

Neuf établissements pénitenciers ont été choisis pour la réalisation d'activité en 2018 (de juin au septembre 2018). Dans un premier temps, des boîtes de Kartman imprégnées d'insecticide sont disposées dans les différents quartiers afin de tuer les puces des rats pendant une nuit. Ensuite, des nasses, des pièges grillagés BTS et des pièges Sherman ont été utilisés pour capturer les rats vivants pendant trois nuits consécutives. Les animaux capturés ont été épués et disséqués. Des prélèvements de la rate et du sang du cœur ont été collectés afin d'examiner si le bacille de la peste circule ou non dans les milieux carcéraux. La recherche de la leptospirose aussi a été menée vu que cette maladie est transmise par les urines des rongeurs. A cet effet, des prélèvements des 60 reins ont été réalisés afin de rechercher la présence des leptospires dans les prisons d'Antananarivo et de Mahajanga. Les échantillons ont été passés en qPCR ciblant le gène 16S rRNA pour la recherche des leptospires et les échantillons positifs seront testés en qPCR ciblant le gène *lfb1* pour l'identification de l'espèce des leptospires.

IV. Résultats et discussion

Au total, 380 animaux appartenant à l'espèce *Rattus norvegicus*, *Rattus rattus*, *Mus musculus* et *Suncus murinus* ont été capturés dans les 9 prisons. L'index pulicidien global (nombre moyen de puce par rat) est de 1,8.

La recherche d'Antigène F1 de *Yersinia pestis* par Test de Diagnostic Rapide (TDR) a révélé 3,9% des rongeurs positifs. Aucune souche de *Y. pestis* n'a été isolée. Dix pourcent (soit 38) sont porteurs d'anticorps IgG anti-F1. L'abondance des rats est plus élevée dans la prison d'Antanimora et les rats séropositifs sont issus de trois prisons situées dans les connues actives en termes de circulation de la peste.

Pour la recherche de la leptospirose, sur les 60 rats testés en qPCR 16S rRNA, la moitié a été identifié positif. L'identification de l'espèce de leptospire circulante par qPCR lfb1 est en cours de réalisation.

V. Impact

Cette étude nous a permis de déterminer les indicateurs de risque de la peste et détecter la présence des leptospires sur les rats capturés dans les milieux carcéraux. Des recommandations orientées aux résultats intermédiaires et finaux de cette étude permettront aux autorités concernées d'orienter et renforcer les mesures à prendre pour lutter contre la pullulation des rats et éviter la transmission des maladies zoonotiques.

VI. Production scientifique

Néant

Peste-PRIZM		Zoonoses des rongeurs : facteurs environnementaux et socio-économiques associés aux risques	
Correspondant : Sandra TELFER		Email : stelfer@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, raheli@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité Épidémiologie, aharim@pasteur.mg - Inès VIGAN-WOMAS , Unité IMI, ines@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité Épidémiologie, fanja@pasteur.mg - Rado J.L. RAKOTONANAHARY , Unité Peste, radoupty@pasteur.mg		Date de rédaction 15/01/2019 Lieux des travaux Sites sentinelles, Moramanga, Madagascar Budget total 227 941 €	
Co-investigateur hors IPM : - Steve GOODMAN , Association Vahatra, Antananarivo (Madagascar) - Matthew BAYLIS , Université de Liverpool, (UK) - Rasolohery ANDRIAMBOLANTSOA , Conservation Internationale, (Madagascar)			
Date début : 01/08/2011	Date fin : 31/12/2019		
Financements : Wellcome Trust (Granted to Dr S. Telfer, 095171/Z/10/Z)			
Mots-clés : Zoonoses, rongeurs, environnement, risque, Madagascar			

I. Contexte et justification

La plupart des maladies émergentes dans le monde sont celles véhiculées par les animaux, et les animaux sauvages constituent des réservoirs importants. L'accroissement de l'effectif de ces derniers entraîne un risque de 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 zoonotiques entre eux et autres espèces sauvages, le bétail et les humains. Les maladies zoonotiques restent plus menaçantes dans les pays à faible revenu où beaucoup de cas ne sont pas diagnostiqués. 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 *Y. pestis*, *Leptospira* sp., Hantavirus et *Rickettsia* spp.

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 ;
- Évaluer 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 a été effectuée dans 20 sites répartis dans 4 communes du district de Moramanga. 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 154/13/MEF/SG/DGF/DCB.SAP/SCB du 03/07/2013 ; 312/13 du 27/12/2013 ; 178/14 du 02/07/2014 ; 11/15 du 19/01/2013 ; et 327/15 du 10/12/2015). L'exposition chez l'homme a été évaluée dans des sites avec différentes distances par rapport à la forêt, et différents états de dégradation de la forêt par la collecte d'échantillon de sang pour la détection des marqueurs d'infection suivant diverses techniques et par l'administration de questionnaire pour la détermination des facteurs de risque. Ce volet a reçu l'autorisation du Comité d'Ethique (Réf 49/MSAN/CE du 03/07/2012). Pour ces deux volets, des suivis transversaux (sur 17 sites) et longitudinaux (sur 3 sites) ont été effectués.

IV. Résultats et discussion

Pour l'étude sur l'exposition aux Rickettsies au sein de la population du district de Moramanga (n=1196), la prévalence globale d'IgG anti-Rickettsies du groupe typhus (TGR) est de 6,8% (IC à 95% [5,4-8,4]) et de 24,9% (IC à 95% [22,5-27,5]) pour l'IgG anti-Rickettsies du groupe des fièvres boutonneuses (SFGR). Aucune différence significative de la séroprévalence en IgG anti-SFGR n'a été observée entre les différents types de sites: $X^2 = 4,84$; ddl = 4 ; p= 0,30 ; et selon la distance par rapport à la forêt : $X^2 = 1,24$; ddl = 2 ; p= 0,54. En revanche, la séroprévalence des IgG anti-TGR est significativement plus élevée dans les sites situés à proximité de forêt fortement dégradée (10,6%) par rapport aux sites plus éloignés (de 3,9% à 7,2%) : $X^2 = 12,78$; ddl = 4 ; p= 0,01. Toutefois, l'exposition de la population humaine aux Rickettsies TGR n'a pas montré de différence significative selon la distance des sites par rapport à la forêt : $X^2 = 0,83$; ddl = 2 ; p= 0,66. Pour le suivi longitudinal des individus provenant de 3 sites, une augmentation du ratio a été observée chez quelques individus lors de la recherche d'IgG dirigées contre les Rickettsies TGR et SFGR par ELISA, suggérant probablement une exposition à ce pathogène pendant cet intervalle de temps. Les analyses statistiques plus poussées sont en cours pour la détermination des facteurs influençant l'exposition de la population humaine à ces pathogènes, en insistant surtout sur les variables relatives à l'habitat et à l'occupation du sol.

Ces résultats combinés aux résultats dans les rapports d'activités des 2 dernières années montrent l'exposition de la population humaine du district de Moramanga à la peste, la leptospirose et la rickettsiose. Les analyses statistiques pour la détermination des facteurs de risque d'exposition de la population à ces pathogènes ainsi que la modélisation de leur transmission feront l'objet des activités de la dernière année de ce projet.

V. Impact

Amélioration de la prévention de ces zoonoses grâce à l'amélioration du niveau de connaissance des facteurs de risque d'exposition aux pathogènes responsables.

VI. Production scientifique

Néant

Peste-RICK		Etude épidémiologique des rickettsioses à Madagascar	
Correspondant : Rado J.L. RAKOTONANAHARY		Email : radoupty@pasteur.mg	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Sandra TELFER , Unité Peste, s.telfer@abdn.ac.uk		Date de rédaction 15/01/2019 Lieux des travaux Sites ZORA, Madagascar Budget total Inclus dans PRIZM	
Co-investigateur hors IPM : - Allen RICHARDS , Naval medical research center, Silver Spring, Maryland (USA) - Alice MAINA , Naval medical research center, Silver Spring, Maryland (USA) - Ju JIANG , Naval medical research center, Silver Spring, Maryland (USA)			
Date début :	Date fin : 31/07/2019		
Financements : Fondation Wellcome Trust (Granted to Dr S. Telfer)			
Mots-clés : Rickettsia, rickettsiose, puces, zoonose, Madagascar			

I. Contexte et justification

Les rickettsioses sont des maladies zoonotiques regroupant les syndromes fébriles causés par les bactéries du genre *Rickettsia* et celle causée par *Orientia tsutsugamushi*. Plus de 25 espèces de Rickettsies sont actuellement reconnues, subdivisées en deux groupes : le groupe typhus (TGR) et le groupe de fièvres boutonneuses (SFGR).

Les rickettsioses sont encore méconnues à Madagascar. Ces infections sont aussi sous-diagnostiquées dans plusieurs pays. Deux publications récentes de 2016 ont révélé de hautes prévalences de *Rickettsia africae* (SFGR) chez les tiques de bovins et les tiques de tortues, ainsi qu'une séroprévalence de 1,63% d'anticorps anti-Rickettsies du groupe SFG chez les femmes enceintes provenant de six sites de Madagascar. Il est donc indispensable d'évaluer l'exposition de la population malgache face à ces agents pathogènes à une échelle nationale afin d'actualiser nos connaissances sur ces infections dans l'île.

II. Objectifs

L'étude fait partie d'un large projet de recherche sur les maladies zoonotiques axé sur quatre maladies véhiculées par les rongeurs (ZORA). Ce volet vise à déterminer la circulation et la prévalence des Rickettsies chez différents acteurs de leur cycle biologique à Madagascar, ainsi que d'identifier les éventuels facteurs de risque d'exposition.

III. Méthodes

Des captures de rongeurs ont été effectuées parallèlement à l'investigation chez l'homme. Les rongeurs ont été identifiés, puis leur pelage brossé afin de déloger leurs puces pour être conservées dans de l'éthanol 95°. Les puces sont identifiées selon une clé déjà définie (Duchemin 2003).

La recherche de gène de Rickettsies chez les puces *Xenopsylla cheopis* est effectuée en 2 temps. Un premier screening par la qPCR RKND03 spécifique du genre *Rickettsia* (Socolovschi et al., 2010) sur un pool de 1-5 *X. cheopis* issu de chaque rat sélectionné ainsi que tous les souris et les musaraignes. Ensuite, les puces correspondant aux pools positives sont testées avec 2 qPCR, dont l'une est spécifique de *R. typhi*, et l'autre détectant de *R. felis* et/ou « *R. felis-like organisms* » (ou RFLO) (Henry et al., 2007 ; Jiang et al., 2013). A titre de remarque, cette qPCR spécifique de *R. felis* et/ou RFLO n'a encore été pratiquée que sur une partie des puces positives au genre *Rickettsia*.

Les puces appartenant à l'espèce *Synopsyllus fonquerniei* ont été testées de manière individuelle. Tout d'abord un screening est effectué avec la qPCR spécifique du genre *Rickettsia* (Socolovschi et al., 2010). Les puces positives au genre sont ensuite testées avec les qPCR spécifiques de *R. typhi* et de *R. felis* et/ou RFLO (Henry et al., 2007 ; Jiang et al., 2013).

Les facteurs associés à la positivité aux Rickettsies chez *X. cheopis* collectés sur les rats (*R. rattus* et *R. norvegicus*) ont été déterminés par une analyse GLMM parmi les variables relatives à la puce, à l'hôte, à l'habitat et au climat.

IV. Résultats et discussion

Sur les 442 pools formés à partir de 1356 *X. cheopis*, 60 sont « positifs » à la qPCR spécifique du genre et 5 sur les 100 individus de *S. fonquerniei*. Sur les puces appartenant aux pools positifs, 217 *X. cheopis* individuelles sur 1356, et 140 sur 926 ont respectivement été testées avec la qPCR spécifique de *R. typhi* et celle détectant *R. felis* et/ou RFLO. Ainsi, 74 individus ont été positifs à *R. typhi*; alors que 48 *X. cheopis* ont été positives avec la qPCR spécifique de *R. felis* et/ou RFLO. La prévalence globale de *R. typhi* et de *R. felis*/RFLO chez les puces *X. cheopis* sont donc respectivement de 5,5% (IC 95% [4,3-6,8] ; n=1356) et de 5,2% (IC 95% [3,9-6,9] ; n=926). Deux puces ont été infectées aux 2 espèces à la fois. La prévalence de détection de *R. typhi* pour chaque site-zone varie de 0 à 21% ; tandis que celle de *R. felis* et/ou RFLO va de 0 à 37,3%. Les puces positives pour *R. typhi* provenaient principalement de *R. rattus* et *R. norvegicus*, une seule puce infectée provenant de *M. musculus*. Les puces positives pour *R. felis* et/ou RFLO provenaient toutes de *R. rattus* et *R. norvegicus*.

Concernant les 5 *S. fonquerniei* ayant été positives au genre, 4 (4% [1,3-10,5] ; n=100) ont été positives à *R. felis* et/ou RFLO, donc 4% du nombre total de cette espèce. Ces 4 puces infectées à *R. felis* et/ou RFLO ont été collectées sur 3 *R. rattus*, capturés dans 3 sites différents. *R. typhi* n'a été détectée chez aucun individu de cette puce endémique.

Le meilleur modèle pour l'explication de la positivité des *X. cheopis* à *R. typhi* a montré que les rats femelles capturés dans les zones urbaines sont plus sujettes d'être porteurs des puces *X. cheopis* positives à *R. typhi*. L'abondance de *R. norvegicus* représente également un facteur de risque de positivité des *X. cheopis* à *R. typhi*. La positivité de *X. cheopis* à *R. felis* et/ou RFLO est élevée chez les puces femelles par rapport aux mâles, et diminue linéairement avec le poids des rats. Ce dernier facteur représente éventuellement l'âge des rats hôtes.

Nous avons bien mis en évidence dans notre étude que ces pathogènes infectent les puces de rongeurs. D'ailleurs, les résultats des techniques sérologiques chez l'homme (voir rapport d'activité 2017) ont également montré que la population malgache a été exposée à ces bactéries. De plus, le suivi longitudinal chez l'homme dans le cadre d'un projet plus localisé (voir la fiche Peste-PRIZM) montre d'éventuelles séroconversions, suggérant ainsi l'existence de cas aigus de rickettsiose à Moramanga. Nous devrions donc augmenter notre vigilance par rapport à ces bactéries.

V. Impact

Nous avons pu acquérir de meilleures connaissances sur la circulation de ces pathogènes, permettant ainsi d'émettre des recommandations aux autorités sanitaire et de mieux cibler les études futures.

VI. Production scientifique

Néant

Peste-VOCs			Détection de produit de métabolite volatil (VOCs) indicateur de résistance aux antibiotiques chez <i>Y. pestis</i>				
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 05/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Arizona & Washington, USA Budget total 92 697 \$			
Co-investigateurs de l'IPM :							
- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA , Unité Peste, kekely@pasteur.mg							
- Faniry RAKOTOARIMANANA , Unité Peste, rfaniry@pasteur.mg							
Co-investigateur hors IPM :							
- David M. WAGNER , The Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University (NAU), Arizona (USA)							
- David S. WUNSCHEL , Chemical and Biological Signature Sciences, Pacific Northwest National Laboratory (PNNL), Washington (USA)							
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :					
01/10/2016	31/09/2019	36					
Financements :							
Defense Threat Reduction Agency USA (DTRA) : HDTRA1-11-16-BRCWMD-BAA							
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, AMR, MDR, métabolite, volatile, VOCs							

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, à la kanamycine, à la streptomycine, à la spectinomycine, aux sulfamides, à la tétracycline et à 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

La collecte des VOCs a été faite à partir de deux souches *Y. pestis* AMR dont l'une est résistante à la streptomycine et l'autre résistante la doxycycline. Chaque souche a été cultivée sur du bouillon de Tryptocaseïne soja (TCS) avec ou sans antibiotique. La collecte de VOCs à partir d'un milieu de culture composé d'un bouillon de Tryptocaseïne soja (TCS) seul a servi de contrôle. Chaque culture a été effectuée 2 fois.

Pour chaque culture, 2 types de prélèvements (VOCs et biomasses) ont été collectés à 3 temps différents : avant ajout de la suspension bactérienne de *Y. pestis*, durant la phase exponentielle (8h à 10h) et dans la phase tardive (23 à 24h). Les VOCs ont été collectés dans des tubes en acier inoxydable stériles (sorbent tubes) avec identification individuelle et conservés à +4°C. Les biomasses destinées à l'analyse protéomique

sont issues des cultures de *Y. pestis* inactivées à l'Ethanol high grade 70% et conservés à -20°C. L'efficacité de l'inactivation a été vérifiée par mise en culture d'une partie de la préparation.

Les Sorbent tubes contenant les VOCs ont été emballés et envoyés pour analyses au NAU. Les Biomasses seront envoyées ultérieurement car nécessitent un envoi règlementaire sous carboglace.



Figure 1 : Collecte des VOCs de *Y. pestis* AMR à partir d'une culture sur TCS sous PSM2+ (Unité peste- IPM).

IV. Résultats et discussion

La 2^{ème} reunion annuelle du projet qui s'est tenue du 02 au 06/07/2018 à Umeå (Suède) a permis de partager des résultats préliminaires effectués sur *Y. pestis* (AMS et AMR) par NAU et analysés au PNNL. Ceux-ci ont montré qu'il n'y avait pas de différence en termes de VOCs produits selon la phase de collecte (exponentielle vs. tardive). Par contre, la présence d'antibiotique dans le milieu de culture avait un impact sur l'expression des protéines associées à la résistance aux antibiotiques.

Les analyses des VOCs et biomasses collectées à l'IPM se feront ultérieurement et seront comparées à celles déjà effectuées par NAU.

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 description des VOCs produits et des protéines contenues dans les biomasses feront l'objet d'un article scientifique en préparation. Une fois les VOCs identifiés et caractérisés, une bandelette réactive pourrait être élaborée pour détecter la molécule signature de la résistance AMR/MDR dès la phase de primo culture. Ces questions n'ont jamais été abordées dans la littérature scientifique et peuvent l'être du fait de l'expertise de l'équipe et du plateau technique existant au sein de l'Unité.

VI. Production scientifique

Néant

TB-DROP		Utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte.	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Perlinot HERINDRAINY , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, perlinot@pasteur.mg - Crisca RAZAFIMAHATRATRA , Unité des Mycobactéries, crisca@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Mamy Serge Raherison , Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg		Date de rédaction 20/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo Renivohitra, Antananarivo Atsimondrano. Madagascar Budget total 93 893,12 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Julio RAKOTONIRINA , CHU de Soins et de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA), Antananarivo, Madagascar. - Jeffrey FREEMAN , National Center for Disaster Medicine and Public Health, Johns Hopkins University. - Purvash KHATRI , Institute for Immunity, Transplantation and Infection Stanford University Department of Medicine. - Cassidy RIST , Center for Public & Corporate Veterinary Medicine Virginia-Maryland College of Veterinary Medicine.			
Date début : 20/11/2017	Date fin : 20/11/2019	Durée (mois) : 24	
Financement : African Academy of Sciences: Grand Challenge Africa			
Mots-clés : Tuberculose pulmonaire, femmes enceintes, papier buvard.			

I. Contexte et justification

La tuberculose (TB) est l'une des principales causes de décès chez les femmes en âge de procréer. Chez la femme enceinte, la TB augmente les risques de pathologies et peut affecter l'enfant à naître. Le diagnostic clinique de la TB chez les femmes enceintes est difficile en raison des symptômes non spécifiques liés à la grossesse et des outils de diagnostic disponibles qui manquent de sensibilité ou qui sont difficiles à mettre en œuvre. Un mauvais diagnostic entraîne un retard du traitement pouvant mener à la mort du patient. Le test 3G-qPCR, réalisé à partir d'ARN extrait de sang veineux, pourrait fournir un meilleur diagnostic de la TB. Les patients doivent cependant se rendre dans une structure équipée pour bénéficier du test. Les investigateurs proposent d'évaluer l'utilisation du test 3G-qPCR sur du sang capillaire collecté sur papier buvard.

II. Objectifs

Valider le diagnostic TB chez la femme enceinte avec le test 3G-qPCR à partir de sang capillaire recueilli sur papier buvard.

III. Méthodes

III.1. Population d'étude et recrutement

Il s'agit d'une étude prospective chez des femmes enceintes âgées de 15 ans et plus, adressées aux Centres de Diagnostic et de Traitement de la tuberculose (CDT) pour une suspicion de TB pulmonaire ou pleurale avec un suivi à 6 mois de l'inclusion. Les sites d'études sont constitués de quinze CDT à Antananarivo Renivohitra (CHUSSPA, SMR Befelatanana, EKAR Anosizato, Prison Centrale Antanimora, CENHOSOA, CHDI Ambohidroa, DU Isotry Central, Hôpital Luthérien 67Ha, CSBU Ambohipo, CSBU Anosipatrana, DU Ambohimanarina, CSBU

Analamahitsy, CSBU Tanjombato, OSTIE Behoririka, AMIT Behoririka) puis, de deux autres CDT à Antananarivo Atsimondrano (CHU Fenoarivo et CHRD Itaosy).

III.2. Collecte des échantillons

Des prélèvements pulmonaires (crachat ou liquide pleural) et sanguins sont collectés pour chaque femme incluse. Les prélèvements sanguins veineux sont collectés dans des tubes PAXgene pour l'extraction d'ARN et des tubes Quantiferon TB-Glod Plus pour déterminer l'infection, tandis que les prélèvements sanguins capillaires sont effectués au bout du doigt et collectés sur du papier filtre Whatman 903.

III.3. Analyses biologiques

Pour chaque échantillon pulmonaire, la microscopie, la culture bactérienne et les tests de sensibilité aux antituberculeux sont réalisés avec les méthodes conventionnelles. La culture sur milieu de Lowenstein-Jensen (LJ) a été choisie comme test de référence. Le test 3G-qPCR est réalisé sur un thermocycleur en temps réel à partir d'extrait d'ARN sanguin veineux ou capillaire.

IV. Résultats et état d'avancement

IV.1. Caractéristiques de la population d'étude

L'inclusion est prévue se dérouler du 3 avril 2018 au 31 juin 2019 (soit 15 mois) pour avoir un total de 250 femmes enceintes avec une suspicion de TB pneumo-pulmonaire. Au 28 février 2019 (11 mois après le démarrage du projet), 155 femmes enceintes suspectes de TB ont été incluses (figure ci-dessous).

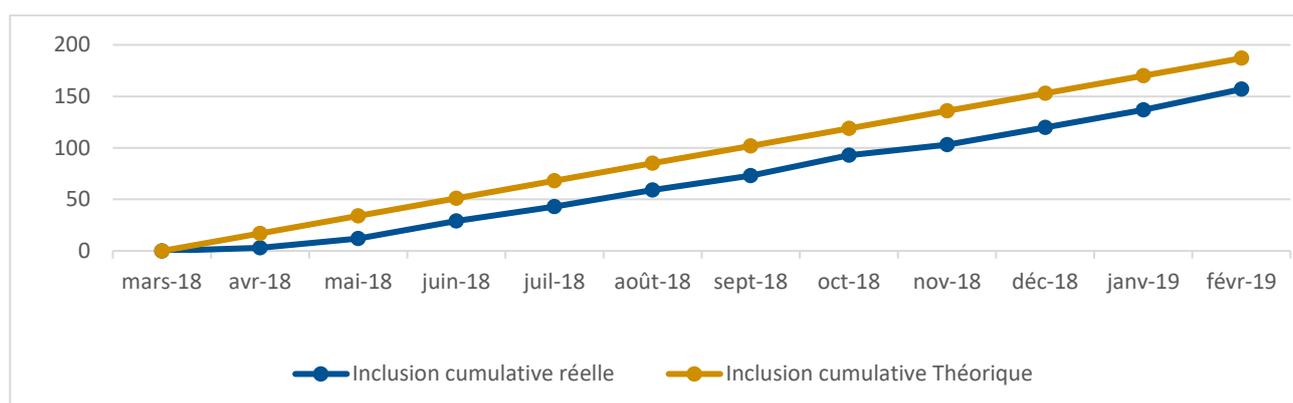


Figure : Rythme d'inclusion des femmes enceintes dans le projet TB-DROP.

IV.2. Caractéristiques microbiologiques

Au total, quinze femmes ont eu une TB confirmée bactériologiquement (tableau ci-dessous).

	Microscopie positive	Microscopie négative	Total
Culture positive	8	6	15
Culture négative	0	100	100
Culture en cours	1	40	41
Total	9	146	155

IV.3. Suivi à 6 mois

Pour toutes les participantes, les visites de suivi à 6 mois après l'inclusion (à domicile ou au CDT) sont effectuées par les Attachés de Recherche Clinique (ARC) du projet. Depuis octobre 2018 (6 mois après la première inclusion), 34 visites au sixième mois (M6) sur les 49 prévues ont été effectuées. Quinze visites n'ont pas pu être effectuées pour cause de déménagement, de changement de localités ou de refus.

V. Prochaines étapes

Le recrutement des femmes enceintes se poursuivra jusqu'en juin 2019 et le suivi à M6 de la dernière femme incluse est prévu mois de décembre 2019. Des campagnes de sensibilisation des agents communautaires sont mises en œuvre pour augmenter le rythme d'inclusion.

TB-DROTS		Drones observed therapy in remote Madagascar	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Simon GRANDJEAN LAPIERRE , Unité des Mycobactéries, IPM; Global Health Institute (GHI), Stony Brook University, New York, USA - Astrid KNOBLAUCH , Unité des Mycobactéries, IPM; GHI, Stony Brook University, New York, USA		Date de rédaction 19/02/2019 Lieux des travaux Ranomafana, District d'Ifanadiana Budget total 400,000 USD (dont 47.000 USD pour l'IPM)	
Co-investigateurs hors IPM : - Peter SMALL (co-PI), Global Health Institute, Stony Brook University, New York, USA - Jesse MCKINNEY , Centre ValBio, Stony Brook University, New York, USA and Ranomafana, Madagascar - Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) , Ministère de la Santé Publique, Madagascar			
Date début : Juillet 2017	Date fin : Décembre 2018		
Financements : TB REACH			
Mots clés : Tuberculose, diagnostic, traitement, zones enclavées, nouvelles technologies			

I. Contexte et justification

À l'échelle mondiale, plus d'un milliard de personnes vivent en zones enclavées, inaccessibles par route en toute saison. Lorsque les habitants de ces zones enclavées tombent malades, ils doivent faire face à de véritables difficultés pour arriver vers les centres de soins, souvent mal équipés, où le personnel de la santé est parfois mal formé, et où il est nécessaire de revenir fréquemment pour une surveillance sanitaire continue. Ces défis sont particulièrement problématiques pour trouver et traiter les cas de tuberculose (TB) dans des pays comme Madagascar.

II. Objectifs

Le « Drone Observed Therapy System » (DrOTS) utilise les drones et d'autres appareils électroniques pour éliminer les déplacements des patients et réduire chacun des défis rencontrés par les personnes en zones enclavées.

III. Méthodes

Plusieurs technologies innovantes sont utilisées: 1) les drones pour le transport de matériel de diagnostic et le traitement entre les centres de santé et les villages reculés; 2) les moniteurs d'enregistrement des événements médicamenteux (MERM-EvriMed) pour fournir un système de rappels électroniques (visuels et sonores) permettant aux patients d'améliorer l'observance à leur traitement médical; 3) un programme de formation audiovisuel en malgache offrant des instructions vidéos aux patients et aux agents de santé communautaires. Le programme DrOTS est pleinement intégré au PNL. Depuis les villages reculés, des échantillons de crachats sont recueillis auprès de personnes suspectes de TB et envoyés par drone à un centre de diagnostic pour les tests moléculaires. Un traitement utilisant les drones et le MERM est fourni aux patients diagnostiqués TB-positifs.

IV. Résultats et état d'avancement

Les activités de recherche active de cas dans la commune d'Androrangavola district d'Ifanadiana ont commencé en décembre 2017. Les indicateurs pour toute la durée du projet sont affichés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Indicateur du projet DrOTS

Indicateur	Total (jusqu'à décembre 2018)
Nombre de personnes sensibilisées	~12,000
Nombre de personnes dépistées	478
Nombre de personnes testées	339
Nombre de personnes diagnostiquées avec une TB par GeneXpert	23
Nombre de personnes ayant initié un traitement	23
Nombre de personnes ayant complété le traitement	11
	1 décédé
	1 perdu de vue
	10 encore sous traitement

Tous les villages participant au projet (n=61) ont été visités (4^{ème} trimestre 2018), tandis que la dernière mission sur le terrain s'est déroulée entre le 4 et le 12 décembre 2018.

Par rapport aux technologies,

Drones :

- Six vols de livraison ont réussi avec un aller-retour de 10 km au moins, le plus long a été de 22 km aller-retour.
- Les drones ont tous deux connu un grand nombre de problèmes de composants et de logiciels empêchant une utilisation à grande échelle dans le contexte malgache. La maintenance constante, le dépannage et l'attente des pièces de rechange, non disponibles à Madagascar, ont fortement entravé l'utilisation de drones au cours du projet.
- Des permis actifs de vols tout au long du projet ont été obtenus malgré la révision des règlements à Madagascar.

Vidéos : Des vidéos ont été montées pour la sensibilisation des agents de santé communautaires et de la population en général sur la TB et aident dans le traitement des patients. Ces vidéos sont en cours de révision auprès du Ministère de la Santé Publique.

EvriMED : Tous les patients ont et continuent à utiliser evriMED.

V. Perspectives et Impacts

Ce programme de preuve de concept est un pionnier dans l'amélioration de la santé humaine et écosystémique dans des environnements enclavés. Un suivi et un nouveau projet sont prévus pour une étude de mise en œuvre du système evriMED dans deux grands centres de diagnostic et de traitement urbains (Antananarivo et Fianarantsoa). Sur la base de ce qui a été appris de ce projet DrOTS, le Centre ValBio et SBU se sont associés à MSH (USAID) et au Ministère de la Santé Publique de Madagascar pour l'utilisation de drones dans les zones côtières pour riposte au paludisme.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

- **DrOTS: Drone Observed Therapy in Remote Madagascar.** Small P, Andriansolo R, [Grandjean Lapierre S](#), [Knoblauch A](#), [Rakotosamimanana N](#). TB-REACH Annual meeting. May 2017. Bangkok Thailand.
- **DrOTS: Drone Observed Therapy in Remote Madagascar.** Small P, Andriansolo R, [Grandjean Lapierre S](#), [Knoblauch A](#), [Rakotosamimanana N](#). USAID World TB Day celebration. Mars 2017. Washington DC.
- **Historique des drones en santé et le projet drone et Données et technologies : un nouveau moteur de surveillance.** [Grandjean Lapierre S](#), Small P. Amélioration de l'Accès aux Soins par les Drones. 13 mars 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo.
- **Projet DrOTS Université Stony Brook & Institut Pasteur.** [Grandjean Lapierre S](#). Drones en Santé, Rencontre avec un Chercheur. 30 Juin 2018. Institut Français à Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

VI.3. Communications affichées

- **DrOTS: Drone Observed Therapy in Remote Madagascar.** Small P, Andriansolo R, [Grandjean Lapierre S](#), [Knoblauch A](#), [Rakotosamimanana N](#). Poster digitale TB REACH Innovation summit. Septembre 2018. New York, USA.
- **Drone Observed Therapy System (DrOTS) for TB Control in Rural Madagascar: Perceptions of Local Actors.** Nouvet E, [Knoblauch AM](#), [Grandjean Lapierre S](#), Passe I, Andriamiadanarivo A, Razafimdriana K, Ravelona M, McKinney J, [Rakotosamimanana N](#), Small PM. 49th International Conference of the Union. Octobre 2018. The Hague, Netherlands.

TB-HINT			Evaluation du test QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-P) en combinaison avec HBHA pour le suivi de l'efficacité du traitement antituberculeux.		
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		<p>Date de rédaction 20/02/2019</p> <p>Lieux des travaux Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Santé Publique Analakely (CHUSSPA) Antananarivo</p> <p>Budget total IPM 14 000,00 €</p>	
Co-investigateurs de l'IPM :					
- Crisca RAZAFIMAHATRATRA , Unité des Mycobactéries, crisca@pasteur.mg					
- Perlinot HERINDRAINNY , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, perlinot@pasteur.mg					
- Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg					
- Mamy Serge Raherison , Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg					
Co-investigateurs hors IPM :					
- Jonathan HOFFMANN , Laboratoire des Pathogènes Emergents, Fondation Mérieux, Lyon, France.					
- Julio RAKOTONIRINA , Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA), Antananarivo, Madagascar					
- Jean-Luc BERLAND , Laboratoire des Pathogènes Emergents, Fondation Mérieux, Lyon					
- Juliet BRYANT , Laboratoire des Pathogènes Emergents, Fondation Mérieux, Lyon					
Date début : Août 2018		Date fin : Août 2020		Durée (mois) : 24	
Financement : Fondation Mérieux (Lyon, France)					
Mots-clés : tuberculose, traitement, QuantiFERON-TB Gold Plus, HBHA, suivi					

I. Contexte et justification

La majorité des cas de tuberculose (TB) peuvent être guéris lorsque les antituberculeux sont fournis et pris correctement. Une surveillance clinique régulière permet de s'assurer que les patients complètent leur traitement, et d'identifier et gérer les réactions indésirables aux antibiotiques antituberculeux. Cette surveillance pourrait être réalisée avec des tests immunologiques qui permettraient d'identifier rapidement la réponse des patients TB au traitement. Des tests sanguins, tels que les tests IGRA (*Interferon-Gamma Release Assay*), mesurent la production d'IFN- γ en réponse à une stimulation avec les antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Récemment, la combinaison d'un IGRA commercial (*QuantiFERON-TB Gold Plus* ou QFT) avec un autre test non-commercial basé sur la réponse à l'antigène *Heparin-Binding Haemagglutinin* (HBHA) a révélé un potentiel de stratification des stades de TB et représentent une approche prometteuse pour surveiller l'efficacité du traitement antituberculeux.

II. Objectifs

L'objectif de ce projet est de valider la valeur pronostique de biomarqueurs pour la guérison de la TB maladie post-traitement par la combinaison de QFT et de HBHA.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale et observationnelle où 40 patients avec une TB maladie sont recrutés dans le Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA). Tous les patients, y compris les adultes ou les enfants de plus de 4 ans atteints de TB pulmonaire confirmée sont inclus, en particulier, les patients qui n'ont pas encore commencé un traitement antituberculeux. Une prise de sang pour les tests QFT et HBHA est effectuée pour toute personne lors de l'inclusion ainsi qu'au 2ème mois de traitement (T1), à la fin du traitement (T2) et deux mois après la fin du traitement (T3).

IV. Résultats et état d'avancement

Le projet a obtenu l'approbation du Comité d'Éthique de la Recherche Biomédicale auprès du Ministère de la Santé Publique de Madagascar (Autorisation N°099-MSANP/CERBM du 27 août 2018). Les inclusions sont prévues pour 2019.

V. Perspectives et Impacts

Actuellement, il n'existe pas d'outil pronostique permettant de guider le traitement de la TB. La mise au point d'un tel outil pourrait améliorer le suivi évolutif de la TB maladie et valider la guérison des patients, avec à la clé une meilleure gestion des traitements, notamment pour la tolérance et la durée, tout en optimisant le contrôle de l'émergence de la résistance, en cohérence avec les objectifs prioritaires de l'OMS (pilier 3 de la stratégie END-TB). Ces résultats serviront de référence pour déterminer l'échantillonnage, les variables et les seuils de significativité nécessaires pour une étude clinique prospective ultérieure de grande ampleur.

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 : Voahangy RASOLOFO		Email : vrasolof@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 07/02/2019 Lieux des travaux CHUMET, CHUJRB, CHUMEA Madagascar Budget total 109 996 USD	
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Dr Rindra RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), rrendrem@pasteur.mg - Dr Aina HARIMANANA, Unité EPI-RC, aina@pasteur.mg - Gwenaelle CARN, Unité EPI-RC, gwenaelle@pasteur.mg - Dr Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Dr Mamy Serge RAHERISON, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg 					
Co-investigateurs hors IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Kathleen VICTOIR, coordinateur, Institut Pasteur-Division International - Brigitte GICQUEL, Unité de Génétique mycobactérienne, Institut Pasteur, Paris (coordinateur scientifique) - Jean-Marc COLLARD, Unité de Bactériologie Expérimentale (IPM) ; Institut Pasteur, Parisprélè - Sara EYANGO, Dr Mathurin TEJIOKEM, Centre Pasteur du Cameroun - Raymond KOUASSI N'GUESSAN, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire 					
Collaborateurs à Madagascar :					
<ul style="list-style-type: none"> - Annick Lalaina ROBINSON, Centre Hospitalo-Universitaire Mère enfant de Tsaralàlana (CHUMET), Antananarivo - Mbola RAKOTOMAHEFA, Pr Honoré RAOBIJAONA, Service de Pédiatrie de l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana (HUJRB), Antananarivo - Lova RAVELOMANANA, Hôpital Universitaire Mère et Enfant Ambohimandra (HUMEA), Antananarivo - Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), Ministère de la Santé Publique, Madagascar 					
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :			
Juin 2014	Mars 2020	69			
Financements :					
Fondation TOTAL					
Mots-clés : Tuberculose pédiatrique, diagnostic, algorithme, prélèvements alternatifs, GeneXpert					

I. Contexte et justification

La tuberculose (TB) est une des principales maladies responsables de décès en particulier chez les enfants dans le monde. Les enfants de moins de 5 ans infectés par le Bacille de Koch 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 à cause de la difficulté du diagnostic définitif, de la présence fréquente d'une TB extrapulmonaire et des 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, selon la prévalence de la maladie, la structure par âge de la population mais aussi les outils de diagnostic disponibles. Les nouvelles technologies de diagnostic telles que le test GeneXpert™ et les méthodes alternatives de recueil d'échantillons bactériologiques sont des alternatives intéressantes d'un part à la culture de *M. tuberculosis* qui est longue et fastidieuse, et d'autre part aux aspirations gastriques, examens invasifs nécessitant le plus souvent une hospitalisation.

II. Objectifs

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 bactériologique (aspiration nasopharyngée, selles) pour le diagnostic de la TB intrathoracique pédiatrique ;
- Identifier les déterminants des faux positifs et des faux négatifs pour chaque outil diagnostique ;
- Evaluer la performance du score pédiatrique utilisé par les pédiatres.

III. Méthodes

L'autorisation au niveau du PIRC/CoRC (Institut Pasteur) et celle du Comité d'Ethique de Recherche Biomédicale à Madagascar (n°015/MSANP/CE du 26 mars 2014) ont été obtenues en 2014.

Il s'agit d'une étude prospective menée dans les hôpitaux pédiatriques des capitales des trois pays impliqués. Environ 1500 enfants cliniquement suspects de TB intrathoracique doivent être dépistés pour obtenir 140 enfants tuberculeux sur les 3 pays pendant la durée de l'étude qui est de 3 ans. Les sujets présentant des signes cliniques de suspicion de TB ont été inclus dans l'étude. Des échantillons biologiques standards (crachat, tubage gastrique) et alternatifs (aspiration nasopharyngée, selles) ont été collectés. Les analyses bactériologiques pour le diagnostic de la TB ont été réalisées avec ces échantillons par la microscopie, la culture et le test GeneXpert™. Un test IDR a été également effectué pour chaque sujet inclus. Une radiographie pulmonaire (vue de face) des patients a été effectuée à l'admission et durant les visites de suivi (M1, M2, M6), lue *a posteriori* par un expert en radiologie pulmonaire.

IV. Résultats et discussion

De mars 2016 à septembre 2017, 501 patients ont été inclus à Madagascar, parmi lesquels 142 ont été traités par un traitement antituberculeux ; 3 patients infectés par le VIH sont décédés avant leur sortie de l'hôpital. Quatre-cent-soixante et un patients ont pu être suivis, 40 n'ayant pas pu être retrouvés.

Parmi les sujets inclus, 490 ont eu des échantillons standards (crachats ou tubage gastrique), avec au moins une bactériologie confirmée chez 69 d'entre eux (18 en microscopie, 58 sur culture et 55 avec le Genexpert). Sur les 58 patients confirmés positifs par la culture, aucun n'était porteur du VIH ; toutes les souches ont été identifiées *M. tuberculosis* (dont 1 résistante à la rifampicine).

Parmi les radiographies pulmonaires de 143 patients envoyées à l'expert de lecture, celles de 114 patients ont été lues : 8 Individus présentaient des lésions confirmées en faveur de la TB, et 9 des lésions probablement en faveur de la TB.

Quatre-vingt-quatre sujets ont présenté des Evènements Indésirables Graves (EIG) dont 78 cas de décès et 8 cas de ré-hospitalisation. 54 EIGs ont été déclarés durant leur hospitalisation et 30 au cours de leur suivi.

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 rapide dans les différents pays impliqués.

VI. Production scientifique

V.1. Publications

Néant

V.2. Communications affichées

- **Multidrug-resistant tuberculosis of children within the on-going TB-KIDS study in Abidjan, Antananarivo and Yaoundé.** N'Guessan K, Itchy V, Akpafi E, Irie-Bi M, [Raharimanga V](#), Mbouchong V, Tejiokem M, Rendremanana [R](#), Eyangoh S, [Rasolofo V](#), Victoir K and the [TB-KIDS Study group](#). "Combating Resistance : microbes and vectors" Symposium. 15-16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France.

TB-MTBVAC			Le test QuantiFERON-TB Gold Plus pour dépister l'infection tuberculeuse chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 12 ans à Moramanga, Madagascar et St Louis, Sénégal		
Correspondants : Rila RATOVOSON Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : рила@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72		<p>Date de rédaction 08/02/2019</p> <p>Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Saint Louis, Sénégal</p> <p>Budget total 5 537 092,87€ dont 375 444 € pour l'IPM</p>	
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Harizaka Emmanuel ANDRIAMASY, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), mano@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA, Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Perlinot HERINDRAINNY, Unité EPI-RC, perlinot@pasteur.mg - Maheniasy RAKOTONDRAINPIANA, Unité EPI-RC, r.maheniasy@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH, Unité des Mycobactéries, astrid.knoblauch@pasteur.mg - Laurence BARIL, Unité EPI-RC, lbaril@pasteur.mg 					
Co-investigateur hors IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Todisoa ANDRIATAHINA, Centre Hospitalier de Référence du District niveau II (CHRDII), Moramanga, Madagascar - Jaona RALAIVAO, CHRD II, Moramanga, Madagascar - Gilles RIVEAU, Centre de Recherche Biomédicale Espoir Pour la Santé (CRB-EPLS), Saint-Louis, Sénégal - Mark HATHERILL, South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI) University of Cape Town, Afrique du Sud - Ingrid MURILLO, Biofabri, Espagne 					
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :			
01/01/2018	31/12/2020	36			
Financements :					
European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) , Grant RIA: 2016V-1637 – MTBVAC – Newborns					
Mots-clés : Infection tuberculeuse, QuantiFERON-TB Gold Plus, enfant, Moramanga					

I. Contexte et justification

Le traitement préventif de la tuberculose (TB) en particulier chez les personnes vivant avec le VIH et enfants de moins de 5 ans (groupes à risque) a été étendu ; cependant, la plupart des personnes éligibles pour un traitement préventif de la TB n'y ont pas accès. Il est important de connaître la portée des infections TB chez les enfants pour en déduire les besoins en vaccination et préparer les essais cliniques pour des vaccins plus efficaces que le vaccin BCG, utilisé actuellement. Dans le cadre du programme EDCTP – MTBVAC dont l'objectif final est le développement d'un nouveau vaccin pédiatrique contre la TB, deux des sites d'études éligibles pour des essais cliniques vaccinaux à Madagascar et au Sénégal bénéficieront d'un renforcement de capacité et d'une collecte de données épidémiologiques sur l'infection TB pédiatrique afin de préparer ces sites pour des essais cliniques vaccinaux. A Madagascar, ce projet de recherche a été mis en place à Moramanga, qui a été défini comme site de recherche de l'Institut Pasteur de Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif principal est de préparer le site de Moramanga pour des essais cliniques sur de nouveaux vaccins contre la TB. Plus spécifiquement, le projet comprend deux volets:

Volet 1 : Renforcement des capacités et transfert de technologie pour la réalisation de tests immunologiques pour la détection des réponses des cellules T du sang total dirigées contre des antigènes spécifiques du vaccin MTBVAC.

Volet 2 : Estimation de la prévalence de l'infection tuberculeuse par le test QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT) chez les enfants à Madagascar.

III. Méthodes

Volet 1 : i) Formation des techniciens malgaches à l'Université de Cape Town (UCT) sur le QFT et les tests immunologiques usuels pour les tests vaccinaux TB, ii) Ecriture des procédures standardisées (SOP), iii) Transfert de technologie à Madagascar, iv) Validation des protocoles.

Volet 2 : Etude transversale complétée par une étude rétrospective des registres des centres de diagnostic et de traitement de TB (CDT) pour la prévalence de l'infection TB chez les enfants de moins de 12ans. Le pourcentage de QFT positif auprès d'un échantillon aléatoire d'enfants âgés de 1, 2, 5 et 12 ans (n = 125 dans chaque groupe; 500 enfants au total) sera étudié. Dans ces communautés, on sollicitera au hasard la participation. Les enquêtes sur la TB ressembleront aux enquêtes standardisées sur la TB infantile utilisées par le site SATVI dans le cadre d'un essai antérieur d'efficacité du vaccin antituberculeux chez le nourrisson, notamment l'évaluation clinique des symptômes et des signes, la répétition du test QFT et, en cas de suspicion de TB, la confirmation microbiologique et / ou moléculaire de la présence de *Mycobacterium tuberculosis*

IV. Résultats et discussion

Volet 1 : Deux personnes de l'IPM ont été formées à l'UCT pour le QFT et d'autres tests immunologiques. Ces tests ont été transférés au laboratoire des Mycobactéries de l'IPM. Le respect des procédures standardisées ainsi que la compétence de l'IPM pour mener ces tests ont été validés par l'UCT.

Volet 2 : Le projet a obtenu l'approbation du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale auprès du Ministère de la Santé Publique de Madagascar (Autorisation N° 138-MSANP/CERBM du 31 octobre 2018). Les Inclusions ont commencé en 2019. Des formations en Bonne Pratique Clinique de l'équipe de terrain ont été réalisées ainsi qu'un pré-test à l'IPM.

V. Impact

Cette étude contribuera à l'amélioration globale des pratiques cliniques et de laboratoire concernant l'évaluation de l'efficacité de nouveaux vaccins contre la TB chez les enfants. Cette étude permettra de préparer la conduite d'un essai vaccinal de phase III à Moramanga. Elle servira également à obtenir des informations plus complètes et actualisées sur les infections TB chez les enfants. A long terme, les résultats de cette étude pourront aussi être utilisés pour la révision et l'amélioration des recommandations nationales pour le diagnostic de la TB chez les enfants.

VI. Production scientifique

Néant

TB-WGS-OXF		Séquençage de génomes complets de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dans une région à forte incidence en tuberculose	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs IPM : - Simon GRANDJEAN LAPIERRE , Unité des Mycobactéries, IPM; Global Health Institute (GHI), Stony Brook University, New York, USA; CHU de Montréal, Canada. - Marie Sylvianne RABODOARIVELO , Unité des Mycobactéries, IPM - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH , Unité des Mycobactéries, IPM; GHI, Stony Brook University, New York, USA; Swiss Tropical and Public Health Institute, Suisse		Date de rédaction 19/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo Budget total £118,095	
Co-investigateurs hors IPM : - Timothy WALKER , Nuffield Department of Medicine, Dept. of Microbiology and Infectious Diseases, Oxford, UK - Derrick CROOK , NIHR BRC Anti-Microbial Resistance Theme, Oxford, UK - Anandi MARTIN , Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique - Zamin IQBAL , The European Molecular Biology Laboratory-European Bioinformatic Institute (EMBL-EBI), UK			
Date début : 01/04/2018	Date fin : 01/01/2020		
Financement : Wellcome Trust			
Mots clés : <i>M. tuberculosis</i>, diversité, WGS, Multi-résistance au traitement, MinION/GridION			

I. Contexte et justification

La technologie de séquençage de génome complet ou « *Whole genome sequencing* » (WGS) a permis de détecter les infections mycobactériennes dont la tuberculose (TB) et pourrait fournir un diagnostic plus rapide, précis et moins cher que ceux déjà disponibles. Dans le cadre du consortium CRYPTIC, nous travaillons à la mise en œuvre du WGS en santé publique à Madagascar. Ce projet se propose d'évaluer la détection et la transmission des souches *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) multi-résistantes (MDR-TB) aux antituberculeux en utilisant un séquenceur WGS portatif : le *MinION*.

II. Objectifs

Evaluer l'utilisation d'outils de séquençage et d'interprétation WGS pour la détection et l'étude de la transmission des souches MDR-TB à Madagascar.

III. Méthodes

- Les génomes des souches MDR-TB sont séquencés sur la plate-forme MinION ainsi que sur d'autres plates-formes WGS : l'Illumina, le PacBio et le Deeplex. La culture bactérienne est prise comme référence. La détection de la résistance aux anti-tuberculeux à partir des séquences est réalisée avec la pipeline informatique *Mykrobe*.
 - les différentes plates-formes WGS sont comparées afin d'évaluer la performance de la technologie *Minion* pour le séquençage de *MTB*.
 - la sensibilité et la spécificité du WGS pour la détection de la résistance du *MTB* aux anti-tuberculeux sont évaluées et comparées aux tests moléculaires de sensibilité (Genotype MTBDR*plus* et Xpert MTB/RIF).

- l'âge des clusters *MTB* circulant est évalué à partir d'une analyse phylogénétique bayésienne (BEAST) et étudié selon les schémas thérapeutiques individuels à partir de l'historique des médicaments sur Madagascar.
2. Les isolats ayant des résultats discordants avec le test Xpert MTB/RIF et le test Genotype MTBDR*plus* sont séquencés pour identifier les mutations liées à la discordance des tests.

IV. Résultats

- L'ADN de souches cliniques provenant de 118 patients tuberculeux en échec thérapeutique dont des MDR-TB (n=54) et des sensibles (n=54) et les échantillons obtenus du suivi des patients MDR traités (n=10, à deux mois de traitement) ont été typés par MIRU-VNTR et séquencés par les technologies MinION, Illumina, PacBio et Deeplex.
- Les séquences des 10 échantillons obtenus du suivi des patients MDR traités correspondent à 100% avec celles du début de traitement.
- 48 souches avec une discordance entre le test Xpert MTB/RIF et le test Genotype MTBDR*plus* ont été sélectionnées et séquencées. L'analyse des résultats est en cours.

V. Perspectives

Nous prévoyons d'optimiser le séquenceur *MinION* pour une utilisation dans un laboratoire périphérique. Une étude de développement de méthodes d'extraction et de séquençage d'ADN sur le *MinION* à partir d'expectorations est en cours.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

- **Point of care Mycobacterium tuberculosis whole genome sequencing in remote rural Madagascar.** Grandjean Lapierre S & Rakotosamimanana N. London Calling Meeting, 24-25 Mai 2018, Londres, Grande-Bretagne.

VI.3. Communications affichées

Néant

UBE-BCG post doc		Caractérisation moléculaire des facteurs impliqués dans l'expression et la dissémination de la résistance aux antibiotiques	
Correspondants : - Pierrette Landrie SIMO TCHUINTE - Jean Marc COLLARD		Email : pierrette@pasteur.mg Tel 034 42 494 83 jmcollard@pasteur.mg	
Co-investigateurs de l'IPM : - Frédérique RANDRIANIRINA , Centre de Biologie Clinique, frederique@pasteur.mg - Elisoa Hariniaina RATSIMA , Centre de Biologie Clinique, elisoa@pasteur.mg - Equipe Bact Exp , bex@pasteur.mg		Date de rédaction 27/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 13 500 €	
Co-investigateurs hors IPM : Antananarivo : Hôpital CENHOSOA Océan Indien : Palmyre P (Seychelles); Issack M (Maurice) ; Belmonte O (Réunion).			
Date début : 16/10/2017	Date fin : 30/09/2019		
Financements : - Institut Pasteur, Bourse postdoctorale Calmette et Yersin. - UVS-COI			
Mots-clés: Antibiorésistance ; génétique moléculaire ; plasticité génomique			

I. Contexte et justification

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) dispose d'une grande collection de souches bactériennes dont la caractérisation moléculaire n'a pas encore été entièrement effectuée. Cette caractérisation permettra de comprendre l'ensemble de mécanismes impliqués dans la résistance aux antibiotiques et surtout de sensibiliser la communauté scientifique et les pouvoirs publics pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques à Madagascar en se focalisant sur des bactéries et leurs éléments génétiques conférant des résistances à des antibiotiques de dernière ligne en médecine humaine. Les travaux de ce stage postdoctoral d'une durée de 2 ans s'inscrivent donc dans la thématique de l'antibiorésistance.

II. Objectifs

Les travaux de recherches s'articulent sur 3 objectifs principaux à savoir :

1. La caractérisation moléculaire des facteurs génétiques impliqués dans la résistance de souches à des antibiotiques importants en médecine humaine ;
2. L'étude de la plasticité génomique bactérienne sous l'impact de la pression de sélection ;
3. L'apport d'expertise dans l'implémentation dans un des sous-projets du projet TROI (« Traquer les Risques sanitaires dans l'Océan Indien ») qui a pour objectif la surveillance et la caractérisation moléculaire des souches d'*Escherichia coli* responsables d'infections urinaires communautaires isolées dans l'Océan Indien.

III. Méthodes et résultats

1. Deux études ont été finalisées en utilisant le séquençage entier du génome bactérien et la bioinformatique: une sur la caractérisation moléculaire des facteurs impliqués dans la résistance des souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes isolées à Madagascar (publié) et l'autre sur le résistome et le mobilome de deux souches cliniques de *Providencia rettgeri* multi-résistantes.

2. La plasticité génomique est l'une des propriétés adaptatives dont disposent les bactéries lorsqu'elles sont dans des conditions environnementales défavorables (présence d'antibiotiques, stress nutritif, stress oxydatif...). Nous nous sommes intéressés à l'étude de cette plasticité et les manipulations se poursuivent actuellement au laboratoire. Cependant, le manque d'un appui financier constitue un frein à la réalisation des travaux. Une demande d'appui financier a été adressée à la Direction Internationale de l'Institut Pasteur de Paris.

3. Evaluer avec une méthodologie commune dans 4 îles de l'Océan Indien (La Réunion, Maurice, Madagascar et Seychelles) la prévalence des résistances aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et aux fluoroquinolones (FQ) dans des souches d'*E. coli* isolées en milieu communautaire (souches responsables d'infections urinaires et investiguer la circulation de ces souches au niveau régional, mais aussi dans les différentes îles en réalisant des arbres phylogénétiques mais aussi en les replaçant dans un cadre international grâce aux séquences accessibles dans Enterobase [plus de 65.000 génomes d'*E. coli* sont publiquement accessibles sur <http://enterobase.warwick.ac.uk/?logout=True>]. La collecte et caractérisation phénotypique des 50 souches prévue pour Madagascar est terminée, avant un contrôle de qualité qui sera réalisé par le CHU Félix-Guyon (Saint-Denis, La Réunion). La caractérisation moléculaire d'un sous-ensemble de souches sera effectuée par notre Unité de Bactériologie Expérimentale.

IV. Impact

Ces travaux consistent à valoriser un certain nombre de souches intéressantes collectées dans des études transversales ou longitudinales ou dans la pratique ambulatoire du Centre de Biologie Clinique de l'IPM.

V. Production scientifique

V.1. Publications

Néant

V.2. Communications orales

Néant

V.3. Communications affichées

- **Phenotypic and molecular characterization of clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar.** Simo Tchuinte PL, Rabenandrasana MAN, Kowalewicz C, Andrianoelina V, Rakotondrasoa A, Enouf V, Ratsima HE, Randrianirina F, Collard JM. The 59th ITM Colloquium. Antibiotic Resistance; From Research to Action. 5-7 December 2018. Phnom Penh, Cambodia. <https://www.antibiotic-resistance-2018.org/>.
- **Molecular characterization of carbapenem-resistant strains isolated in Madagascar.** Simo Tchuinte PL, Rabenandrasana MAN, Kowalewicz C, Andrianoelina V, Rakotondrasoa A, Herindrainy P, DelarocqueAstagneau E, Huynh BT, Enouf V, Ratsima Hariniaina E, Randrianirina F, Collard JM. Challenges and new concepts in antibiotics research. 19-21 March 2018. Paris, France.

UBE-BIRDY 2		Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low income countries - BIRDY 2	
Correspondants :		Email : jmcollard@pasteur.mg	
- Jean Marc COLLARD		Tél : +261 20 22 412 72	
- Perlinot HERINDRAINY , Unité d'Epidémiologie et Recherche clinique, perlinot@pasteur.mg			
Co-investigateurs de l'IPM :			
- Frédérique RANDRIANIRINA , Centre de Biologie Clinique, frederique@pasteur.mg			
- Elisoa Hariniaina RATSIMA , Centre de Biologie Clinique, elisoa@pasteur.mg			
- Equipe BIRDY2 d'Antananarivo et Moramanga , echarli@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM :			
- Didier GUILLEMOT, Elisabeth DELAROQUE-ASTAGNEAU, Bich-Tram HUYNH , Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Maladies Infectieuses (PhEMI), Institut Pasteur, Université de Versailles St Quentin, Paris.			
- Maud SEGUY , Direction International, Institut Pasteur à Paris.			
- Elsa KERMORVANT , Service de Pédiatrie et réanimation néonatales, Hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, Paris.			
- Delphine Hivernaud , Service d'obstétrique-Maternité, chirurgie, médecine et imagerie fœtales, Hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, Paris.			
- Antananarivo : Hôpital de Befelatanana, Hôpital Mère-Enfant de Tsaralàlana, Hôpital CENHOSOA, OSTIE, Clinique Fidy, Clinique Ste Fleur, Marie Stopes International.			
- Moramanga : CHDII, CSBU, CSMI, SMIMO, Dispensaire des sœurs.			
Date début : 29/10/2018	Date fin : 28/10/2021	Durée (mois) : 36	
Financement :			
- Direction de la Coopération Internationale de Monaco , Monaco.			
Mots-clés : Infections pédiatriques, résistances aux antibiotiques, communautaire.			

Date de rédaction

17/02/2019

Lieux des travaux

Antananarivo,
Moramanga.
Madagascar

Budget total

387 500,00 €

I. Contexte et justification

Plus de la moitié de la mortalité néonatale (soit des nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours) dans le monde est attribuable à des infections sévères (26%) et/ou aux conséquences d'une prématurité (27%).

Madagascar est l'un des pays les moins avancés au monde et présente un taux de mortalité néonatale très élevé de 21,4‰ naissances vivantes (NV) (versus 2,3‰ NV en France). La réduction de cette mortalité constitue l'un des Objectifs de Développement Durable des Nations Unies à atteindre d'ici 2030, et pour cela, il semble indispensable de cibler les infections sévères et le phénomène de la prématurité dans le contexte malgache.

Les résultats du programme BIRDY 1, mené à Madagascar entre 2011 et 2017, ont montré une incidence élevée d'infection néonatale (IN) et notamment dans la 1^{ère} semaine de vie (85% des cas). Dans 70% des cas, ces infections ne répondaient pas aux antibiotiques de 1^{ère} ligne recommandés par l'OMS (Emerg Infect Dis. 2018;24(4):710-717). Les investigations doivent être poursuivies afin de déterminer le rôle de la mère mais aussi de l'environnement (animaux, eaux, aliments) dans la transmission des infections résistantes en adoptant une approche globale dite « One Health » (Clin Infect Dis. 2018; 66(6):963-969). Concernant la prématurité, le programme BIRDY 1 a permis d'estimer une prévalence d'entre 16 et 38%. Néanmoins ces données doivent être confirmées. L'échographie, technique de référence pour la détermination de la prématurité, n'est pas communément accessible à Madagascar et n'a pas été utilisée dans BIRDY 1. Aussi, l'ampleur réelle de ce problème reste largement inconnue ainsi que les facteurs de risque associés et les conséquences de la prématurité sur le développement de l'enfant.

II. Objectifs

Les objectifs de ce projet sont :

- d'estimer l'incidence des infections bactériennes résistantes ou non aux antibiotiques dans la période néonatale (0 à 28 jours)- comme dans BIRDY 1 ;
- de comprendre la transmission des bactéries résistantes dans des foyers de l'étude via une approche « One health » ;
- et d'évaluer la prévalence, les facteurs de risque et les conséquences de la prématurité sur la santé et le développement chez l'enfant.

III. Méthodes

III.1. Population de l'étude et recrutement

Il s'agit d'une cohorte prospective materno-pédiatrique (600 couples mère-enfant) avec une sous-étude transversale exploratoire au sein des foyers (« One Health »). Les sujets sont::

- les femmes enceintes dans les zones d'étude ;
- les enfants nés vivants dans les zones d'étude ;
- les habitants du foyer de certains couples mère-enfant inclus dans l'étude

Les sites d'étude sont constitués de trois quartiers du 3ème 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.

Pour répondre à un des objectifs principaux qui est d'estimer l'incidence des infections néonatales, les nouveau-nés peuvent être inclus à la naissance même si leur mère n'a pas été incluse pendant sa grossesse. Cette situation sera minimisée en identifiant les femmes enceintes au préalable sur les zones d'étude. On parle tout de même de couple « Mère-enfant » dans ce programme par mesure de simplification. Le nombre maximum de sujet inclus sera de 1400 personnes si on tient compte de cette situation et des grossesses multiples.

On inclura jusqu'à 114 foyers (57 de milieu rural, et 57 de milieu urbain), soit jusqu'à 700 personnes maximum pour l'étude « One Health ».

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 sera 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°C , de même que certains prélèvements.

IV. Résultats d'inclusion

L'inclusion des femmes enceintes dans le programme BIRDY 2 a commencé le 24 décembre 2018. Cette inclusion se fait dès le premier trimestre de grossesse. Au 31 décembre 2018, nous avons inclus 12 femmes enceintes (6 à Antananarivo et 6 à Moramanga).

V. Résultats attendus et implications possibles

- Augmentation de la puissance de l'étude pour estimer les taux d'incidence des infections bactériennes et des infections à bactéries résistantes chez l'enfant (2000 dans BIRDY 1 + 600) pendant son premier mois de vie, et l'impact de ces infections sur la morbidité et la mortalité.
- Caractérisation des déterminants du portage des bactéries multirésistantes dans un sous-échantillon et notamment le rôle joué par l'environnement et l'entourage. Ce travail permettra de guider le choix des traitements empiriques et à terme permettra l'élaboration de recommandations adaptées au mieux à l'écologie bactérienne et à la résistance aux antibiotiques locales, ainsi que de suggérer des interventions à mettre en place pour diminuer l'incidence des infections néonatales et la transmission des bactéries multirésistantes.
- Estimer la prévalence, identifier les facteurs de risque et les conséquences de la prématurité à Madagascar. Ce travail permettra de mesurer l'ampleur et le poids de la prématurité dans une population défavorisée. Ce travail pourrait aussi suggérer la mise en place d'intervention pour diminuer la prématurité et ses conséquences.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications 2018 (BIRDY 1)

- **Combating global antibiotic resistance: Emerging One Health concerns in lower- and middle-income countries.** Nadimpali M, Delarocque-Astagneau E, Love DC, Price LB, Huynh BT, Collard JM, Lay KS, Borand L, Ndir A, Walsch TR, Guillemot D. *Clin Infect Dis* 2018; 66(6):963-969. IF : 9,117
- **Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014.** Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Herindrainy P, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Herisioa E, Hariniaina-Ratsima E, Raheliarivao T, Ndir A, Piola P, Randrianirina E, Garin B, Collard JM, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E. *Emerg Infect Dis* 2018 Apr;24(4):710-717. IF : 7,422
- **Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonates: a community based cohort in Madagascar.** Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, de Lauzanne A, Ndir A, Kermorvant-Duchemin E, Piola P, Garin B, Collard JM, Guillemot D, Huynh BT, Delarocque-Astagneau E. *PLoS One* 2018; 13(3):e0193325. IF : 2,766

VI.2. Communications orales 2018 (BIRDY 1)

- **Antibio-résistance : Emergence et diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques.** Collard JM.
- **Analyse de la transmission mère-enfant des bactéries multi résistantes.** Herindrainy P.
- **Apports de la biologie moléculaire dans l'étude de la transmission bactérienne mère-enfant.** Rabenandrasana MAN.
- **Présentation des activités d'application des connaissances et du projet de sensibilisation communautaire.** Landau M.

Atelier de restitution du programme BIRDY. 14-15 février, 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

VI.3. Communications affichées

Néant

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		Email : imcollard@pasteur.mg fetra@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Norohasina Fanja RANDRIAMANGA, Enquêtrice - Andrinà Marie Angèle RAHANTAMALALA, Enquêtrice			
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 de Tsaralàna (CHUMET), Antananarivo - Lovaniaina RAVELOMANANA, Directeur du Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant d'Ambohimandra (CHUMEA), Antananarivo			
Date début : 01/04/2016	Date fin : 31/06/2018	Durée (mois) : 26	
Financements : Institut Pasteur , France, Programme Transersal de Recherche PTR 471			
Mots-clés : Bactériémie, septicémie, enfant, amplification isotherme (LAMP), test de diagnostic rapide			

Date de rédaction :

21/02/2018

Lieux des travaux :

Antananarivo,
Madagascar

Budget total :

39 650 €

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 diagnostics») 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) est réalisée à 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 détectés visuellement ou par des détecteurs simples, (iii) permet l'amplification génétique directe *in situ* à partir de colonies bactériennes en raison de sa tolérance supérieure à des inhibiteurs connus de la PCR tels que le sang, (iv) a une grande spécificité et

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 (*Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Haemophilus influenzae* de type b) dans des systèmes miniaturisés automatisés, composés de réactifs stables, prêts à l'emploi et d'une instrumentation simple (avec la collaboration du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA Leti), Grenoble, France). **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 prospective 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 doivent être recrutés pour avoir 100 sujets positifs aux cinq germes ciblés. Le centre hospitalier universitaire mère-enfant de Tsaralalàna est le principal site d'inclusion pour Madagascar, complété par le centre hospitalier mère-enfant d'Ambohimandra postérieurement.

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 24 mois d'inclusion (mai 2016-mai 2018), 513 hémocultures ont été récoltées à partir de 487 enfants fébriles ; 32 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 3,5 ans et 50% des enfants avaient moins de 2,08 ans. Le sex ratio (F/M) était de 0,81. Soixante-douze (72,9) % des patients (374/513) avaient reçus une antibiothérapie durant les 7 jours précédant leur inclusion dont principalement de la ceftriaxone (48,3% ; 181/374). Cent-quarante-neuf hémocultures (29%) étaient positives dont 105 (70,4%) étaient cliniquement significatives (vingt-et-une d'entre elles étaient polymicrobiennes) et 44 (29,5%) présentaient des contaminations probables. Sur les 105 hémocultures positives, 53 étaient des infections nosocomiales probables, 52 étaient des infections d'origine communautaire. Au total, 127 souches ont été isolées de ces hémocultures dont 48,8% (n=62) étaient positives pour des entérobactéries, 26,7% (n=34) pour des bactéries à gram positif et 22% (n=28) pour des bactéries à gram négatif non fermentantes et 2,3% (n=3) pour des levures. Trente-trois entérobactéries sur 62 (53,2%) produisaient des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et 27 d'entre elles étaient aussi résistantes aux fluoroquinolones. Une souche d'origine communautaire de *S. aureus* était résistante à la méthicilline (SARM).

En conclusion, parmi les 5 bactéries ciblées, *S.s aureus* n'a été isolée que 7 fois, cinq fois pour *E. coli*, deux fois pour *Salmonella* spp. et une fois pour *S. pneumoniae* et *H. influenzae*. Ces résultats montrent une grande diversité des micro-organismes responsables de bactériémies des enfants à Madagascar et que les entérobactéries restent prédominantes.

V. Impact

Il était prévu au départ que l'outil de diagnostic qui serait produit à l'issue de ce projet de recherche serait 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 permettrait une prise en charge rapide et efficace des enfants malades, réduisant ainsi la morbidité et la mortalité dues aux bactériémies. Toutefois, une évaluation de la faisabilité de cet outil a été réalisée par MSF (avec Epicentre qui est un des partenaires du projet au Mali et en Ouganda). Les études réalisées au Mali et en Ouganda ont fourni des informations plus solides sur la prévalence de la bactériémie chez les enfants hospitalisés pour fièvre et sur les bactéries les plus fréquentes. Ceci a généralement confirmé que les pathogènes inclus dans Child's Play représentaient les 5 meilleures bactéries trouvées dans ces contextes. Cependant, malgré cette confirmation, lors de la simulation de l'utilisation du test de Child's Play avec la performance montrée jusqu'ici, le test aurait eu peu d'impact sur la pratique clinique et donc sur les résultats. Cela est dû en partie à la faible sensibilité du test - à la fois sur les pathogènes individuels inclus dans le test, mais aussi en raison du fait que certains organismes pertinents n'ont pas été inclus. Cette faible sensibilité ne permet pas de s'appuyer sur un résultat négatif pour arrêter le traitement antibiotique, ce qui réduit l'impact clinique puisque 90-95% des patients n'ont pas de bactériémie. En outre, compte tenu de l'utilisation généralisée de la ceftriaxone comme traitement de première intention chez les patients hospitalisés atteints de fièvre dans les programmes MSF, qui couvre toujours la plupart des bactéries provoquant la fièvre, l'impact clinique en cas de résultats positifs concernerait principalement *S. aureus*. Le fait que le test LAMP ne détecte pas ce pathogène est un inconvénient important du test. Cette réflexion a permis de clarifier les besoins spécifiques de MSF en ambulatoire (test simple, similaire au RDT du paludisme, identification de l'infection bactérienne en général, éventuellement en utilisant des biomarqueurs) et hospitalier (identification des germes principaux avec un dispositif plus complexe et résistance aux antibiotiques).

En conclusion, l'impact clinique anticipé du test Child's Play n'est pas suffisant pour justifier un développement supplémentaire. Cependant, globalement, ce projet a fourni beaucoup d'informations utiles, ce qui, nous l'espérons, aidera à la prise en charge des bactériémies chez l'enfant.

UBE-Kpn			Etude et caractérisation de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> multirésistantes et hypervirulentes en portage humain chez la femme enceinte		
Correspondants :			Email :		Date de rédaction 25/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Moramanga, Madagascar Budget total 15 298 €
- Jean-Marc COLLARD			imcollard@pasteur.mg		
- Andrianiaina RAKOTONDRA		AKOTONDRA	Tél : +261 20 22 412 72		
- aina@pasteur.mg					
Co-investigateurs de l'IPM :					
- Perlinot HERINDRAINY, Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique,					
perlinot@pasteur.mg					
- Equipe BIRDY d'Antananarivo et de Moramanga, echarli@pasteur.mg					
Co-investigateurs hors IPM :					
- Sylvain BRISSE, Investigateur principal, Microbial Evolutionary Genomics,					
Institut Pasteur à Paris (IPP), sbrisse@pasteur.fr.					
Benoît GARIN, Laboratoire Immuno-Hématologie, CHU Pointe-à-Pitre/Abymes,					
Guadeloupe.					
Instituts Pasteur de Dakar, Nouvelle-Calédonie et Cambodge.					
Date début :	Date fin :		Durée (mois) :		
01/10/2015	30/09/2017		24		
Financements :					
- Institut Pasteur, France, ACIP A-014-2014					
Mots-clés : <i>Klebsiella pneumoniae</i> , souches hypervirulentes, résistance aux antibiotiques					

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 les abcès pyogènes au foie, les pneumonies sévères, les septicémies ou les méningites à Kp.

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 à Antananarivo (site urbain) et Moramanga (site rural).
- 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 trois (423) échantillons ont été collectés sous forme de selles ou d'écouvillonnages rectaux chez des femmes saines et enceintes lors de leur 3^{ème} trimestre de grossesse (projet BIRDY 1).

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 l'ensemble des souches (N=260) 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) et déterminer les gènes de virulence ainsi que les sérotypes capsulaires. D'autres logiciels ont été utilisés pour déterminer la base génétique des résistances et établir la phylogénie des souches.

IV. Résultats et discussion

Sur les 423 prélèvements de selles ou d'écouvillons rectaux 262 (61,9%) étaient positifs à Kp.

Toutes les analyses microbiologiques et bioinformatiques (phylogénie, recherche des gènes de virulence et de résistance aux antibiotiques, ...) ont été réalisées. Les analyses sur les facteurs de risque d'acquisition sont en cours de traitement.

Les analyses du génome ont montré une grande diversité génétique parmi les souches analysées, avec plusieurs souches appartenant aux ST 14, ST17, ST37, ST45, ST48, ST101 etc.... connus mondialement comme renfermant les souches MDR.

Huit souches appartenaient à des ST connus comme regroupant des souches virulentes, dont les ST25- (*Klebsiella* lineage) KL2 (n=2), ST65-KL2 (n=1), ST375KL-2 (n=3) et ST380-KL2(KL30) (n=2). Les 8 souches avaient le gène *iuc* qui code pour l'aérobactine. Quatre des 8 souches dont celles appartenant au ST25 (n=2), ST375 (n=1) et ST380 (n=1) avaient aussi le gène *rmpA* qui définit le phénotype de virulence (type capsulaire K1 ou K2 + *iuc* + *rmpA*).

Au niveau taxonomique, 5 espèces ont été identifiées : 70% (n=182) étaient des *K. pneumoniae* (Kp1), 9% (n=23) étaient des *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* (Kp2), 3% (n=8) étaient des *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* (Kp4), 15% (n=39) des *K. variicola* subsp. *variicola* nov. (Kp3), et 3% (n=8) étaient des *Klebsiella* nouvellement caractérisées grâce à ce projet ; cette nouvelle espèce est *Klebsiella variicola* subsp. *tropicalensis* nov. (Kp5) (Figure 1) (Rodrigues et al, Res Microbiol 2019 ; pii: S0923-2508(19)30019-1).

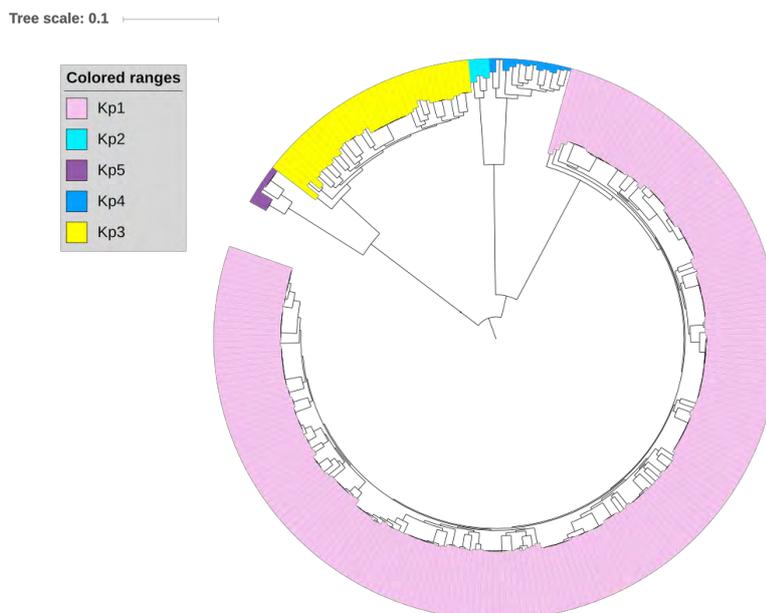


Figure 1 : Arbre phylogénétique sans racine construit avec les séquences de *Klebsiella* incluses dans l'étude. Chaque phylogroupe dont les couleurs sont spécifiques est clairement séparé des autres.

Les analyses bactériologiques ont montré que 8,4% (n=22) des souches de Kp isolées présentaient un phénotype producteur de BLSE (β -lactamase à spectre étendu). Cinq pour cent des souches étaient également résistantes aux fluoroquinolones, 4,2% étaient aussi résistantes à la gentamicine, 40,8% co-résistantes à la tetracycline, et 31,6% co-résistantes au cotrimoxazole. Au total, 35,8% (n=94) des souches présentaient le phénotype MDR (résistants à plus de 3 classes d'antibiotiques).

Les gènes de BLSE détectés étaient les gènes *bla*_{CTX-M-15} à 4,5% (n=12), *bla*_{CTX-M-14} à 1,5% (n=4), *bla*_{CTX-M-27} à 0,7% (n=2), *bla*_{SHV-2} à 1,5% (n=4). Deux souches portaient des gènes *ampC* : le gène *bla*_{CMY-30} qui est un variant du *bla*_{CMY-2} (changement d'un nucléotide T (thymine) en G (guanine), entraînant une substitution d'un codon la Valine (Val) en Glycine (Gly)) et le gène *bla*_{DHA-1}. La souche contenant le gène *bla*_{CMY-30} portait aussi le gène *bla*_{SCO-1} (β -lactamase de classe A).

Les gènes de résistances aux aminoglycosides détectés étaient l'*aadA2* à 12% (n=31), l'*aac(3)-IIa* à 5% (n=13), ces gènes conféraient la résistance à la gentamicine et à la tobramycine.

Les gènes codant la résistance aux fluoroquinolones étaient le *qnrS1* à 4% (n=10) et *qnrB1* à 3% (n=8) ; deux souches avaient une mutation sur *gyrA* et une souche avait une mutation sur *gyrA* et *parC*.

Les gènes de résistances aux cyclines, triméthoprime + sulphonamide étaient respectivement les gènes *tet(A)* à 20% (n=52) et *tet(D)* à 12% (n=31), *dfrA5* à 23% (n=60), *sul1* et *sul2* à 25% (n=65) et 30% (n=78), ces gènes sont généralement ou en partie portés par le transposon Tn3.

Vingt-sept (27) % (n=69) des souches portaient des intégrons de classe 1 dont la plupart comportaient des cassettes avec les gènes *dfrA(n)*, *aadA(n)*. Ces cassettes contenaient toutes le gène *sul1*. Des plasmides ont été détectés dans 60% des souches. Ces plasmides appartenaient aux groupes d'incompatibilités : IncFIB(K) (47%), IncFII(K) (17%), IncR (17%) et IncHI1B (4%).

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.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Identification of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola* and related phylogroups by MALDI-TOF Mass Spectrometry. Rodrigues C, Passet V, [Rakotondrasoa A](#), Brisse S. *Front Microbiol* 2018;9:3000. doi: 10.3389/fmicb.2018.03000. eCollection 2018. IF : 4,019

VI.2. Communications orales

***Klebsiella pneumoniae* carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, risk factor and genomic diversity.** Huynh B, Passet V, [Rakotondrasoa A](#), Panunzi L, Kerleguer A, De Lauzanne A, Piola P, [Herindrainy P](#), Ndir A, Diallo T, Seck A, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Borand L, Bercion R, Vray M, [Collard JM](#), Brisse S. "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. November 15-16, 2018. Institut Pasteur, Paris, France.

VI.3. Communications affichées

Genomic characterization of third-generation cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in Madagascar from humans and water. [Rakotondrasoa A](#), [Rabenandrasana M](#), Passet V, Huynh BT, [Bastaraud A](#), Enouf V, Brisse S, [Collard JM](#). "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. November 15-16, 2018. Institut Pasteur, Paris, France.

UBE-Microbiote Afribiota		Physiopathologie du syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo et Bangui (volet Microbiote intestinal : Analyse du microbiome et du portage asymptomatique de pathogènes chez l'enfant malnutri chronique)	
Correspondant : Jean-Marc COLLARD		Email : jmcollard@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra V RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrendrem@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD , Unité virologie, jmheraud@pasteur.mg - Inès VIGAN-WOMAS , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, ines@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Philippe SANSONETTI , Institut Pasteur, Paris (IPP) - Pascale VONAESCH , IPP - Brett FINLAY , University of British Columbia, Vancouver, Canada - Dr Jean-Pierre LOMBART, Dr Emmanuel NAKOUNE, Dr Pierre-Alain RUBBO, Dr Alain FARRA, Dr Alexandre MANIRAKIZA , Institut Pasteur à Bangui, RCA.			
Date début : 11/2017	Date fin : 31/12/2021	Durée (mois) :49	
Financements : - Fondation Total, Odyssey Re, Institut Pasteur, FNS NF, Fondation Pasteur Suisse, NRF			
Mots-clés: Malnutrition chronique, entéropathie environnementale pédiatrique, biomarqueurs, microbiote intestinal, portage asymptomatique, pathogènes			

Date de rédaction
17/02/2019

Lieux des travaux
Antananarivo,
Madagascar
Bangui, République
Centrafricaine

Budget total
2,300M€ (425 822€
pour Madagascar)

I. Contexte et justification

Un enfant sur quatre de moins de cinq ans souffre d'une sous-nutrition chronique dans le monde ; à Madagascar ce chiffre a été de 47% en 2015. La malnutrition est due principalement à une insuffisance d'apport alimentaire mais aussi à des infections répétées. Néanmoins, de nouveaux aspects de la malnutrition ont été récemment identifiés chez les enfants dont le syndrome de l'entéropathie environnementale pédiatrique (EEP) qui est maintenant reconnu comme pouvant avoir un impact majeur sur l'assimilation des nutriments et sur la croissance des enfants dans les pays défavorisés. L'EEP est une inflammation chronique de l'intestin grêle suite à une exposition répétée à un environnement hautement contaminé par des bactéries. Une meilleure connaissance des mécanismes de l'EEP permettrait de proposer des mesures préventives voire même curatives.

II. Objectifs

Mieux comprendre la malnutrition chronique infantile et l'EEP par une approche multidisciplinaire (épidémiologie, socio-anthropologie, psychologie, microbiologie, immunologie et bioinformatique).

III. Méthodes

La population d'étude est constituée par des enfants de 2 à 5 ans, vivant dans quelques quartiers défavorisés d'Antananarivo, ou venant en consultation au niveau du Centre hospitalier universitaire mère-enfant Tsaralalàna (CHUMET), au Service de chirurgie pédiatrique de l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HJRA) et au Centre de Santé Maternelle et infantile de Tsaralalana. L'objectif de recrutement pour Madagascar a été de 460 enfants : 200 malnutris chroniques et 260 normonutris, lesquels ont été appariés entre eux selon l'âge, le sexe et le quartier de résidence. Des échantillons de sang, de selles, d'urines et de liquide d'aspiration gastro-duodénale (uniquement chez les enfants malnutris) ont été collectés pour mesurer les biomarqueurs potentiels de l'EEP.

IV. Résultats et discussion

La collecte de données a duré 16 mois (nov 2016-mars 2018). Dans une première publication dans la revue PNAS, nous avons décrit la communauté microbienne présente dans le tractus gastro-intestinal supérieur des enfants présentant un retard de croissance de 2 à 5 ans et vivant en Afrique subsaharienne. Nous avons étudié 46 échantillons duodénaux et 57 échantillons gastriques d'enfants présentant un retard de croissance, ainsi que 404 échantillons de selles d'enfants ayant un retard de croissance et non atteints, vivant à Bangui, en République centrafricaine, et à Antananarivo, à Madagascar, en utilisant le séquençage 16S Illumina Amplicon et des méthodes de culture semi-quantitatives. La grande majorité des enfants présentant un retard de croissance ont présenté une prolifération (ou surcroissance) bactérienne dans l'intestin grêle (SIBO), dominée par une bactérie résidant normalement dans la cavité oropharyngée. Il y avait une surreprésentation de bactéries buccales dans des échantillons de selles d'enfants présentant un retard de croissance, ouvrant la voie à la mise au point de marqueurs de diagnostic non invasifs. De plus, *Escherichia coli* / *Shigella* sp. et *Campylobacter* sp. ont été trouvés plus fréquemment chez les enfants présentant un retard de croissance, tandis que les Clostridies, productrices de butyrate bien connues, étaient en concentration réduite. Nos données suggèrent que le retard de croissance est associé à un "déclouonnement" du microbiome du tractus gastro-intestinal caractérisé par une présence accrue de bactéries oropharyngées de l'estomac jusqu'au colon, remettant en cause la vision actuelle d'un retard de croissance résultant uniquement d'une surstimulation de l'intestin grêle causée par des crises récurrentes causées par des agents pathogènes entériques.

V. Impact

A terme, les résultats de l'étude permettront de mieux comprendre l'entéropathie environnementale, et aussi de proposer des mesures préventives.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Identifying the etiology and pathophysiology 1 underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project.** Vonaesch P, [Randremanana R](#), Gody JC, [Collard JM](#), Giles-Vernick T, Doria M, Vigan-Womas I, Rubbo PA, Etienne A, Andriatahirintsoa EJ, Kapel N, Brown E, Huus K, Duffy D, Finlay BB, Hasan M, Huald FA, Robinson A, Manirakiza A, Parfey LW, Vray M, Sansonetti P for the Afribiota Investigators. *BMC Pediatr* 2018; 18(1):236. IF: 2,042

- **Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa.** Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, Huus K, Naharinananirina T, Godje BP, Nigatoloum SN, Vondo SS, Kandou K, Randremanana R, Rakotondrainipiana M, Mazel F, Djore SG, Gody JC, Finlay BB, Rubbo PA, Parfrey LW, Collard JM, Sansonetti P for the AfriBiota Investigators. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(36):E8489-E8498. IF: 9,504

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

- **The intestinal microbiota of stunted children in two countries of Sub-Saharan Africa.** Vonaesch P, Morien E, Huus K, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko JR, HanJ, Brochers C, Randremanana R, Djore SG, Finlay BB, Rubbo PA, Parfrey LW, Collard JM, Sansonetti P for the AfriBiota Investigators. Keystone Conference. March 2018. Banff, Canada.

UBE-PERICIL		Pertussis Immunization programs in Low Income Countries	
Correspondant : Jean-Marc COLLARD		Email : jmcollard@pasteur.mg Tél : +261 20 22 590 19	
Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA , Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), aharim@pasteur.mg - Gwenaelle CARN , EPI-RC, Gwenaelle@pasteur.mg - Tsinjo RASAOANAIVO , EPI-RC, fehizoro@pasteur.mg		Date de rédaction 07/02/2019 Lieux des travaux WP1a : CHUMET, CHUJRB WP1b : Foyers des contacts des cas de nourrissons positifs WP2 : Ecoles Budget total 147.422 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Annick ROBINSON , Directrice d'établissement, Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant de Tsaralalàna (CHUMET), Antananarivo, Madagascar - Mbola RAKOTOMAHEFA , Chef de Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Raseta Befelatànana (CHUJJB), Antananarivo, Madagascar			
Date début : 18/04/2016	Date fin : 31/10/2020	Durée (mois) : 52 mois	
Financements : Fondation TOTAL , France, convention de Mécénat du 26 janvier 2015			
Mots-clés : Coqueluche, séroprévalence, protection vaccinale, transmission, pays à faible et moyen revenu			

I. Contexte et justification

La coqueluche est une maladie très contagieuse. Une faible couverture vaccinale associée à l'absence de rappels vaccinaux contribue à une baisse d'immunité vis-à-vis de *Bordetella* chez les adolescents et adultes favorisant la survenue de la coqueluche. Les réservoirs entretiennent la transmission notamment aux nourrissons non-immuns chez qui la sévérité et la létalité sont élevées. Les études sur la coqueluche dans les pays à faible revenu et modéré (PFRM) sont rares. Aucune n'a évalué la durée de protection du vaccin utilisé dans les PFRM.

II. Objectifs

- Evaluer la circulation de *Bordetella* dans les PFRM dont Madagascar (WP1) ;
- Evaluer la protection vaccinale contre la coqueluche (WP2).

III. Méthodes

Type d'étude : transversale

Work package	WP1a	WP1b	WP2
Sites d'étude	CHUJRB, CHUMET	Au niveau des ménages	Ecoles
Population d'étude	Nourrissons moins de 6 mois ayant un tableau clinique de coqueluche	Personnes en contact régulier (>1h/jour) avec les nourrissons atteints de coqueluche (cas index)	Enfants ayant une primo-vaccination contre la coqueluche complète
Taille d'échantillon	200 nourrissons	5 contacts maximum par cas index	800 enfants
Prélèvements à effectuer	Prélèvements naso-pharyngés (PNP)	Prélèvement naso-pharyngé -Prélèvement capillaire	Prélèvement capillaire

Paramètres d'études	Données socio-démographiques, statut vaccinal, examen clinique, événements indésirables, portage d'ADN dans les prélèvements PNP (par PCR)	Données socio-démographiques, statut vaccinal, examen clinique, événements indésirables, portage d'ADN dans les prélèvements PNP (par PCR), détection de taux d'igG anti-toxine de <i>B. pertussis</i> dans le sérum par la technique ELISA	Données socio-démographiques, données sur le statut vaccinal, détection de taux d'igG anti-toxine de <i>B. pertussis</i> dans le sérum par la technique ELISA
---------------------	--	---	---

IV. Résultats et discussion

WP1 : enquête auprès des nourrissons et des contacts en cas de portage de la coqueluche

La première inclusion date du 3 mars 2017. Au 31 décembre 2018, 139 nourrissons ont été inclus, dont 41 nourrissons (29,5%) étaient porteurs de *Bordetella* : 18 *B. pertussis* (Bp), 9 *B. parapertussis* (Bpp), 13 *Bordetella* spp. (Bor), et 1 infection mixte (à Bp/Bpp). La moyenne d'âge était de 2,4 mois (IC 95% : 2,2-2,7). La taille moyenne du ménage était de 5. Seuls 62 sur les 139 nourrissons (45%) avaient commencé le cycle de vaccination (cycle de 3 injections à 6, 10 et 14 semaines) et 21 d'entre eux (33,9%) n'avaient pas de carnet de vaccination. La durée moyenne des toux avant inclusion était de 9,5 jours (IC 95% : 8,3-10,8). Parmi les 139 nourrissons, 101 avaient déjà consulté un médecin et 106 avaient reçu une antibiothérapie avant leur admission hospitalière. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés chez les coquelucheux lors de l'évolution de la maladie étaient des toux nocturnes chez 31 nourrissons (88, 89%) et une reprise respiratoire difficile chez 29 nourrissons (80,55%). Par contre, les signes cliniques observés à l'inclusion étaient une reprise respiratoire difficile pour 38 nourrissons (92,68%) et des toux nocturnes chez 36 nourrissons (87,80%). La moyenne d'âge des 41 enfants porteurs de *Bordetella* spp. était de 2,2 mois (IC 95% : 1,8-2,5).

Une visite dans les foyers de 28 nourrissons (refus, injoignables ou trop éloignés pour les autres) avait permis d'inclure 117 contacts du cas index. Sur ces 28 nourrissons ayant des contacts investigués, 25 ont eu au moins un contact positif par qPCR et/ou en sérologie. Au total, 56 contacts étaient positifs par qPCR à *Bordetella* dont 28 étaient des *B. pertussis*, 11 des *B. parapertussis*, 15 des *Bordetella* spp. et 2 des infections mixtes (à Bp/Bpp et Bor/Bpp). Parmi les contacts positifs, 48 étaient vaccinés (majoritairement sur base d'une déclaration), un n'avait pas été vacciné et 7 avaient un statut vaccinal non connu. En sérologie, 16 cas contacts avaient un titrage d'anticorps anti-toxine pertussique supérieur ou égal à 100 UI/ml (indiquant une infection aiguë ou une vaccination récente).

Ce projet a été mis en place selon les standards internationaux requis pour les études cliniques avec l'aide du Responsable des Opérations cliniques. Un rapport est transmis tous les mois à l'IP avec l'ensemble des informations clés (inclusions, suivi des saisies, déviations au protocole, événements indésirables graves...).

Par ailleurs, une visite de monitoring a été effectuée sur les 2 sites en août 2018 par le référent qualité du projet. Ceci a permis principalement de détecter et corriger des incohérences entre les documents hospitaliers et la base de données, assurant ainsi la qualité de l'étude.

WP2 : étude sérologique sur la persistance de l'efficacité de la vaccination contre la coqueluche auprès des élèves des établissements scolaires de la région Analamanga

Le WP2 a été effectué du 17 février au 5 mai 2018. Au total, 1 038 enfants ont été inclus à Antananarivo, dont 1 011 avaient une preuve de vaccination contre la coqueluche. Les analyses des résultats sérologiques par ELISA sont en cours (755 sérums ont été déjà testés).

V. Impact

- **Intérêt pour la personne participant à l'étude** : diagnostic et traitement adéquat en cas de diagnostic positif.
- **Intérêt en santé publique** :
 - o Evaluation de l'efficacité des programmes de vaccination ;
 - o Formation, transfert de technologie et extension du réseau de surveillance ;
 - o Possibilité de créer un Centre National de Référence pour Madagascar ;
 - o Meilleure connaissance du tableau clinique sur des cas confirmés dans le contexte local ;
 - o Recommandations sur l'importance de prendre en compte des contacts lors de la prise en charge de la coqueluche à Madagascar ;
 - o Possibilité de recherche d'autres agents pathogènes respiratoires sur les cas négatifs.

VI. Production scientifique

VI.1. Vulgarisation scientifique

- PERILIC : Estimer la durée de protection de la vaccination coquelucheuse
<https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/programmes-recherche-internationaux/perilic>

Viro-Emogrippe		Epidémiologie moléculaire du virus grippal A/H1N1/pdm/09 à Madagascar	
Correspondant : Norosoa RAZANAJATOVO		Email : norosoa@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Jean-Michel HERAUD, Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Tsiry H RANDRIAMBOLAMANANTSOA, Unité de Virologie, rtsiry@pasteur.mg - Claudio RAHARINANDRASANA, Unité de virologie, Université de Majunga, craharinandrasana@gmail.com		Date de rédaction 22/02/2019 Lieux des travaux Madagascar Budget total 5 000€	
Co-investigateur hors IPM :			
Date début : 01/05/2018	Date fin : 31/12/2018		
Financement : Centers for Disease Control and Prevention CDC , Atlanta, US, (Cooperative Agreement N° U51/IP000812).			
Mots-clés : grippe, génétique, Madagascar			

I. Contexte et justification

La saisonnalité de la grippe à Madagascar n'est pas encore clairement établie. Lors d'une étude publiée en 2015, nous avons montré que la circulation de la grippe dépendait de facteurs stochastiques mais n'était pas associée à des facteurs climatiques précis ni aux circulations des virus grippaux dans les pays fortement connectés à Madagascar. Ces travaux ne se sont cependant pas basés sur les données génétiques des virus circulants à Madagascar. En effet, des analyses phylogénétiques permettent de répondre entre autres aux questions relatives à l'origine des virus et leur diffusion à l'échelle nationale.

II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

- Détecter les génotypes du virus A/H1N1/pdm/09 circulants à Madagascar depuis 2009 ;
- Etudier la variabilité génétique et détecter les mutations caractéristiques des souches malgaches ;
- Etablir la relation phylogénétique des souches malgaches avec celles qui circulent dans le monde.

III. Méthodes

Des virus isolés entre 2009 et 2017 et provenant des six provinces de Madagascar ont été inclus dans cette étude. Les gènes viraux codant l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA) ont été amplifiés et séquencés. Les séquences des virus de Madagascar ont été comparées avec des séquences disponibles dans la base de données GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). Des analyses phylogénétiques basées sur le modèle de *maximum likelihood* ont été utilisées pour étudier le profil génétique des souches circulantes et rechercher les mutations spécifiques.

IV. Résultats et discussion

Au total 156 séquences de virus malgaches incluant celles disponibles dans GISAID ont été sélectionnées pour nos analyses. Les résultats obtenus avec les gènes HA et NA ont montré que les souches malgaches appartenaient au groupe génétique 6 dans lequel se trouvent les souches vaccinales A/California/7/09 et A/Michigan/45/15, recommandées pour l'hémisphère sud respectivement entre 2009 et 2016, et depuis 2017. Nous avons observé que les souches malgaches se répartissaient dans les sous-groupes génétiques 6A, 6B et 6C selon les années d'isolement. La comparaison des souches A/H1N1/pdm/09 malgaches avec celles qui circulaient dans les autres pays a montré des mutations caractéristiques qui pourraient prédire l'existence

de clusters génétiques formés par les souches circulantes. Enfin, aucune des séquences de virus ayant circulé à Madagascar ne possédaient la mutation H275Y responsable de la résistance à l'oseltamivir.

V. Impact

Les premiers résultats issus de cette étude permettent d'évaluer d'une part l'efficacité du vaccin antigrippal et d'autre part de suivre l'évolution des souches qui circulent sur le territoire malgache afin de détecter l'apparition d'une souche émergente. Dans le futur, nous comptons effectuer des analyses plus poussées afin d'étudier le mécanisme d'introduction ainsi que la diffusion du virus dans le pays.

VI. Production scientifique

Néant

Viro-FaniVir		Etudes des facteurs saisonniers dans la transmission des zoonoses virales des chauves-souris frugivores endémiques de Madagascar	
Correspondant : Jean Michel HERAUD		Email : jmheraud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Christian RANAHIVOSON , Unité de Virologie, rchristian@pasteur.mg - Vololoniaina RAHARINOSY , Unité de Virologie, ainarnosy@pasteur.mg		Date de rédaction 14/02/2019 Lieux des travaux Manjakandriana Moramanga Maroantsetra Ambilobe Morondava Budget total 974 496 USD	
Co-investigateur hors IPM : - Linfa WANG , Duke-NUS, Singapore, Singapore - Cara BROOK , Berkeley University, Princeton, NJ, USA - Jessica METCALF , Princeton University, Princeton, NJ, USA - Christopher GOLDEN , Harvard University, Cambridge, MA, USA			
Date début : 01/06/2017	Date fin : 30/05/2024		
Financements : National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA : 1R01AI129822			
Mots-clés : Chauves-souris, Virus, Zoonoses, Saisonnalité, Transmission, Sérologie, Madagascar			

I. Contexte et justification

Les agents pathogènes zoonotiques représentent environ 60 à 75% des maladies infectieuses émergentes chez l'homme, dont un nombre important apparaît dans les pays aux ressources limitées. Les chauves-souris ont reçu beaucoup d'attention au cours des dernières années de par le rôle qu'elles jouent en tant que réservoir de nombreux pathogènes très virulents comme les filovirus (Ebola et Marbug), les hénipavirus (Hendra et Nipah) et les coronavirus (SRARS). Pour ces virus, des pics de transmission entre chauves-souris et des chauves-souris vers des hôtes secondaires, ont pu être montré durant les saisons sèches pauvres en ressources naturelles. On sait de plus que des facteurs saisonniers jouent un rôle important au cours des cycles épidémiques de certaines maladies infectieuses tant pour les humains que pour la faune. Cependant, ces facteurs saisonniers sont difficiles à identifier. Chez les chauves-souris, des chercheurs ont postulé que les modèles dynamiques pourraient résulter du cycle annuel et synchrone des naissances créant des pools d'individus susceptibles. D'autres postulent que certains virus pourraient persister au sein de son réservoir, pendant toute la durée de vie de l'animal et excréter périodiquement ces virus. Une véritable compréhension de ces dynamiques serait essentielle pour « prédire et prévenir » l'émergence de ces zoonoses virales et serait d'une grande utilité en santé publique dans des pays en voie de développement comme Madagascar.

II. Objectifs

Ce projet international et multidisciplinaire a pour objectifs :

- Identifier les anticorps dirigés contre 4 familles de virus henipa / filo / corona / lyssavirus ;
- Construire un modèle de transmission afin de tester les différentes hypothèses proposées ;
- Evaluer le modèle développé dans l'objectif 2 en utilisant les données sérologiques et moléculaires ;
- Identifier et caractériser moléculairement les agents pathogènes afin d'évaluer les risques que représentent les chauves-souris malgaches pour la population humaine et animale.

III. Méthodes

Nous avons capturé les chauves-souris à l'aide des filets de confection locale dans différents sites répartis dans cinq districts (Manjakandriana, Moramanga, Maroantsetra, Ambilobe, Morondava). Nous avons prélevé

du sang et préparé des écouvillons de gorge, de fèces et d'urine, sur chaque individu. Nous avons estimé l'âge des chauves-souris à partir des coupes histologiques de la prémolaire prélevée sur quelques individus. La détection d'anticorps de chauves-souris dirigés contre 4 familles de virus (Filovirus, Henipavirus, Coronavirus et Lyssavirus) a été réalisée à l'aide de la technologie Luminex. Plusieurs modèles statistiques ont été testés pour étudier la saisonnalité de la séroprévalence de ces différentes familles de virus. Enfin, nous avons construit différents modèles mathématiques pour tester les différentes hypothèses sur les mécanismes de transmission. Par ailleurs nous avons aussi testé la présence des virus ainsi que d'autres type d'agents potentiellement pathogènes, par des techniques moléculaires à partir des prélèvements de sang, d'urines, et de fèces.

IV. Résultats et discussion

Les analyses sérologiques démontrent que les chauves-souris frugivores de Madagascar sont exposées au cours de leur vie à des virus de la famille des Henipavirus de type virus Hendra, virus Nipah et virus Cedar ainsi des virus de la famille des filovirus de type virus Ebola. Selon nos tests sérologiques nous excluons cependant l'exposition au virus Ebola, mais sans doute à un nouveau virus de la famille des filovirus.

Les séroprévalences montrent une saisonnalité qui est liée au cycle de reproduction des individus femelles, avec un pic de transmission durant la période de gestation. La comparaison des modèles de transmission suggère une diminution progressive du taux d'anticorps vers l'âge adulte.

Les détections moléculaires ont montré, pour la première fois, que ces chauves-souris peuvent aussi héberger d'autres types d'agents potentiellement zoonotiques, notamment, des protozoaires sanguins et des bactéries.

V. Impact

Cette étude a apporté d'importantes informations sur les mécanismes impliqués dans le maintien et la transmission des agents pathogènes dans les populations sauvages de chauves-souris frugivores. En relation avec d'autres études ayant montré la présence de paramyxovirus et de coronavirus, nous confirmons le rôle potentiel des chauves-souris frugivores malgaches en tant que réservoir d'agent pathogène. D'autres études sont nécessaires afin d'identifier et caractériser ces nouveaux virus identifiés au cours de notre étude et estimer le risque zoonotique pour les populations humaines.

VI. Production scientifique

Néant

Viro-Grippe-TB		Surveillance hospitalière de la tuberculose pulmonaire associée à la grippe à Antananarivo, Madagascar	
Correspondant : Norosoa RAZANAJATOVO		Email : norosoa@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Joelinotahiana RABARISON , Unité de Virologie, rjoely@pasteur.mg - Prisca RATOVOARISOA , Unité de Virologie, rprisca@pasteur.mg - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, aharim@pasteur.mg		Date de rédaction 22/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 26 400€	
Co-investigateurs hors IPM : - Rondro Nirina RAHARIMANANA , Service Phtisiologie, CHU Fenoarivo - Hervé RAKOTOARINIAINA , Service Pneumologie, Cenhosoa			
Date début : 01/02/2017	Date fin : 31/08/2019		
Financement : Centers for Disease Control and Prevention CDC , Atlanta, US, (Cooperative Agreement N° U51/IP000812).			
Mots-clés : Grippe, tuberculose, co-infection, sévérité, Antananarivo, Madagascar			

I. Contexte et justification

On estime à environ 4,2 millions, le nombre annuel de décès dans le monde attribuables aux infections respiratoires sans distinction de cause dont plus de 42% surviennent en Afrique. L'un des effets collatéraux de la pandémie grippale de 1918 aux États-Unis a été une mortalité sélective des personnes atteintes de tuberculose durant l'épidémie. Récemment, en Afrique du Sud, des études ont montré que les patients tuberculeux infectés par la grippe avaient un risque plus élevé de faire des formes graves. Cependant ces mêmes patients étaient majoritairement immunodéficients (VIH positif). Ainsi, la part respective des infections par le VIH et par *Mycobacterium tuberculosis* dans les formes graves de grippe est difficile à estimer. A Madagascar, l'incidence annuelle de la tuberculose pulmonaire est élevée, malgré la rareté des coinfections à VIH.

II. Objectifs

Ce projet vise à étudier spécifiquement l'effet des coinfections virus grippaux-*M. tuberculosis* sur la gravité des infections respiratoires. Ainsi, nous essayons de déterminer si la grippe constitue un facteur d'aggravation des infections tuberculeuses pulmonaires.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective sur trente mois (février 2017- août 2019) réalisée en collaboration avec deux hôpitaux à Antananarivo : le Centre Hospitalier de Soavinandriana (CENHOSOA) et le Centre Hospitalier Universitaire de Fenoarivo. La population d'étude est constituée de patients hospitalisés pour lesquels le diagnostic de tuberculose pulmonaire est confirmé (TPM+). Pour les patients acceptant de participer à l'étude, un prélèvement nasopharyngé est effectué au moment de l'admission pour un diagnostic grippal. Un suivi journalier de l'évolution de l'état du patient jusqu'à la fin du séjour à l'hôpital est par la suite réalisé. Un autre écouvillonnage nasopharyngé est effectué si le patient présente des signes suscitant une infection grippale pendant le suivi. A la fin du recrutement, les patients seront divisés en deux groupes cas et témoins:

les cas seront ceux qui ont eu une aggravation ou sont décédés au cours du suivi et les témoins seront ceux qui sont guéris.

IV. Résultats et discussion

Depuis le début de l'étude, 422 patients ont été recrutés dont 67,8% (286/422) confirmés positifs pour la tuberculose pulmonaire. Parmi les patients TPM+, 4 cas ont été diagnostiqués séropositifs en VIH, un cas présentait des signes d'aggravation pendant le suivi et 8 cas sont décédés au cours de l'hospitalisation. Le diagnostic des virus grippaux a révélé que 5,2% (15/286) des patients ont eu une infection grippale au moment de l'admission. Par contre, tous ces patients détectés positifs en grippe sont guéris (disparition des symptômes cliniques à la sortie de l'hôpital) et aucun n'a eu de signe d'aggravation pendant le séjour hospitalier. Au cours du suivi, aucun des patients inclus n'a montré de signe suscitant une infection grippale.

V. Impact

Cette étude permettra d'établir la prévalence des coïnfections grippe-tuberculose et ainsi de décrire le rôle des virus grippaux dans la sévérité des infections respiratoires chez les patients hospitalisés souffrant de tuberculose pulmonaire. Les données obtenues pourront étayer des recommandations vaccinales antigrippales chez les patients tuberculeux afin de prévenir les formes graves d'infection respiratoire.

VI. Production scientifique

Néant

Viro-Hanta-MadOI		Diversité et distribution géographique des hantavirus à Madagascar et dans l'Océan Indien	
Correspondants : Claudia FILIPPONE Jean Michel HERAUD		Email : cfilippone@pasteur.mg jmheraud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Vololoniaina RAHARINOSY , Unité de Virologie, ainarnosy@pasteur.mg - Aina Harinirina RABEMANANJARA , Unité de Virologie, harinirina@pasteur.mg - Ines Vigan , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, ines@pasteur.mg		Date de rédaction 14/02/2019 Lieux des travaux Madagascar Budget total 55 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Sandra TELFER , Université d'Aberdeen, Royaume-Uni, s.telfer@abdn.ac.uk - Jean-Marc REYNES , Institut Pasteur, Paris France, jean-marc.reynes@pasteur.fr			
Date début : 01/01/2013	Date fin : 31/12/2023		
Financements : Institut Pasteur de Madagascar , Antananarivo, Madagascar (Projet ZORA) Université d'Aberdeen , Aberdeen, Royaume-Uni (Projet PRIZM)			
Mots-clés : Hantavirus, Rattus rattus, séroprévalence, Madagascar, protéine recombinante, baculovirus			

I. Contexte et justification

Les hantavirus sont des virus zoonotiques appartenant à la famille des *Hantaviridae*, les rongeurs étant le principal réservoir. L'infection par les hantavirus peut être pathogène pour l'homme avec des maladies graves qui peuvent se manifester selon l'espèce et l'origine géographique du virus (e.g. fièvre hémorragique à syndrome rénal ou FHRS ; Hantavirose à syndrome cardio-pulmonaire ou HSCP). Les hantavirus ont une large distribution géographique dans le monde. A Madagascar, une étude a récemment mis en évidence la circulation d'un variant génétique du virus Thailand (THAIV) chez des micromammifères sauvages de Madagascar. À la suite de la découverte de ce virus nommé Anjzorobe virus (ANJOV), des études ont été mises en place en collaboration avec l'Université d'Aberdeen (projets ZORA et PRIZM), afin de mieux comprendre l'épidémiologie des hantavirus à Madagascar.

II. Objectifs

Ce programme de recherche a deux objectifs principaux :

- Etudier les infections à hantavirus à la fois chez le réservoir sauvage et les populations malagasy ;
- Produire une protéine recombinante de la nucléocapside du virus Anjzorobe afin de mettre en place des outils de diagnostic sérologiques.

III. Méthodes

L'étude ZORA a été effectuée dans 28 sites autour des centres sentinelles de santé, chaque site sur des zones urbaines et périurbaines, réparties dans tout le territoire malagasy. Le projet PRIZM s'est focalisé dans une zone proche de la forêt naturelle, dans le district de Moramanga, sur différents types d'habitats.

Les organes obtenus à partir de micromammifères capturés ont été testés pour la présence de l'ARN des hantavirus par RT-PCR générique nichée ainsi que par une RT-PCR en temps réel développée au laboratoire.

L'analyse sérologique chez l'homme a été effectuée par l'intermédiaire d'un test ELISA commercial ciblant l'antigène du virus Hantaan (HTNV) et d'un test ELISA développé au laboratoire spécifique pour le virus

ANJOV. La production d'antigène recombinant correspondant à la protéine de la nucléocapside du virus ANJOV a été effectuée par le système Baculovirus.

IV. Résultats et discussion

Les analyses moléculaires effectuées à partir d'organes de micromammifères ont montré une prévalence nationale de 12,4% (111/897) chez le rat noir (*Rattus rattus*), l'espèce la plus infectée parmi celles testées.

Au sein des populations malagasy échantillonnées de façon aléatoire, les résultats sérologiques obtenus à partir du test commercial basé sur l'antigène recombinant de HTNV, a montré une séroprévalence nationale en Immunoglobuline G (IgG) de 2,7% (46/1680). Des analyses préliminaires effectuées sur des individus habitants proches des forêts à Moramanga a montré une séroprévalence en IgG dirigé contre le virus ANJOV de 7,2% (10/139).

Les différences de séroprévalences peuvent s'expliquer par l'utilisation d'un test plus spécifique pour le virus circulant à Madagascar (ANJOV) ou bien à des expositions spatio-temporelles différentes.

V. Impact

Les études effectuées montrent une large distribution à Madagascar des hantavirus dans le réservoir animal, essentiellement le rat noir (*R. Rattus*). De plus, les enquêtes de séroprévalence sont en faveur d'une transmission de ce virus dans les populations malagasy. Nous confirmons donc le potentiel zoonotique du virus ANJOV. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer la pathogénicité et le poids de cette zoonose pour la santé humaine à Madagascar. Un projet en cours et se déroulant à l'hôpital d'Ambatondrazaka, s'attache à tester des patients hospitalisés pour une fièvre hémorragique à syndrome rénal afin de diagnostiquer ou non une infection par le virus ANJOV (**voir Fiche Epi-RC-LeptoPLUS**).

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Geographical distribution and relative risk of Anjozorobe virus (Thailand orthohantavirus) infection in black rats (*Rattus rattus*) in Madagascar.** [Raharinosy V](#), [Olive MM](#), [Andriamiarimanana FM](#), [Andriamandimby SF](#), [Ravalohery JP](#), [Andriamamonjy S](#), [Filippone C](#), [Rakoto DAD](#), [Telfer S](#), [Heraud JM](#). *Virology* 2018;15(1):83. doi: 10.1186/s12985-018-0992-9. IF : 2,465.

VI.2. Communications

Néant

Viro-Switch-VPOb		Surveillance virologique intensive de la circulation des poliovirus avant et après introduction du vaccin polio oral bivalent	
Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY		Email : richter@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Jonhson RAHARINANTOANINA , Unité de Virologie, jonhson@pasteur.mg		Date de rédaction 31/01/2018 Lieux des travaux Antananarivo renivohitra; Toliara I; Mahajanga; Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - Francis DELPEYROUX , Unité de Biologie des Virus Entériques (UBIVE), Institut Pasteur & INSERM U994 - Lee HAMPTON , CDC, Atlanta, USA			
Date début : 01/02/2016	Date fin : 30/06/2018	Durée (mois) : 29	
Financements : Centers for Disease Control and Prevention , USA, LoA du 30 Mars 2016		Budget total 205 469,72 €	
Mots-clés : Poliovirus, surveillance environnementale, 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 (VDPVc).

Ainsi, le VPO trivalent (VPOt) contenant les sérotypes 1, 2 et 3 a été remplacé par le VPO bivalent (VPOb) ne contenant que les sérotypes 1 et 3. Le passage au VPOb s'est effectué le 25 Avril 2016 pour Madagascar. Si le basculement a été fait correctement, le poliovirus (PV) vaccinal ou Poliovirus Sabin-like de type 2 (PV SL-2) devrait disparaître dans la population en quelques mois (période estimée à 3 mois).

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si le basculement vers le VPOb a été réalisé efficacement et combien de temps fallait-il pour voir disparaître complètement le PV SL-2. Le résultat de cette étude pourrait être aussi utilisé ultérieurement comme une directive sur la durée de la détection de Sabin 1 et 3 après la cessation de l'utilisation VPOb.

III. Méthodes

III.1. Surveillance environnementale (SE)

Trois zones d'études ont été choisies (Antananarivo renivohitra (ANT), Mahajanga I (MAH) et Toliara I (TOL)) à la suite de la découverte de cas de VDPV, mais aussi du fait de l'existence de réseaux d'évacuation d'eaux usées. A ce jour, le nombre total de sites est de 17 dont 9 à ANT, 5 à MAH et 3 à TOL. Les collectes d'eaux usées ont été faites toutes les 2 semaines. L'isolement viral a été effectué par inoculation d'eaux usées concentrées sur 2 lignées cellulaires : RD et L20B sensibles respectivement aux Entérovirus et aux Poliovirus.

III.2. Surveillance humaine

Les prélèvements de selles ont été réalisés chez 56 enfants âgées de moins de 2 ans, dans chaque zone d'études (ANT, MAH et TOL), et sans considération de l'état de vaccination. Les collectes ont été faites mensuellement pendant 8 mois (2 mois avant et 6 mois après la date de basculement). L'isolement viral a été réalisé par inoculation d'extraits de selles sur 3 lignées cellulaires RD, HEp-2c (sensibles aux Entérovirus) et L20B (spécifique des Poliovirus).

III.3. Test de différenciation intratypique et séquençage

Les surnageants positifs en isolement cellulaire sur lignée L20B ont été passés au test de différenciation intratypique (DIT) pour déterminer le sérotype et l'origine du virus (sauvage, vaccinal, VDPV).

Quelques isolats positifs aux tests d'isolements viraux ont été envoyés à l'Unité de Biologie des Virus Entériques (UBVE) à l'Institut Pasteur à Paris pour être séquencés afin d'identifier les génotypes circulants.

IV. Résultats et discussion

IV.1. Surveillance environnementale

Entre 2016 et 2018, 1 706 échantillons d'eaux usées ont été collectés dont 881 provenaient d'ANT, 558 de MAH et 267 de TOL. Onze mille quatre (11 004) inoculations cellulaires ont été réalisées. (Tableau 1)

Tableau 1 : Nombre d'échantillons d'eaux usées collectés et inoculés sur cellules selon les sites entre 2016 et 2018.

Année	Nombre de prélèvements d'eaux usées (nombre d'inoculations)			TOTAL
	Antananarivo	Mahajanga	Toliara	
2016	383 (2524)	272 (1748)	108 (731)	763 (5003)
2017	255 (1750)	156 (1051)	81 (546)	492 (3347)
2018	243 (1690)	130 (598)	78 (366)	451 (2654)
TOTAL	881 (5964)	558 (3397)	267 (1643)	1706 (11004)

Après inoculation des concentrats dans les cellules, nous avons obtenu des taux de détection des Entérovirus non poliomyélitiques (NPEV) variant de 64,1% à 73,2% (Tableau 2).

Tableau 2 : Effectifs et taux de détection des différents virus de 2016 à 2018

Type de virus	Année			TOTAL
	2016 N (%)	2017 N (%)	2018 N (%)	
NPEV	312 (73,4)	276 (69,9)	296 (64,1)	884 (69,0)
PV3 SL	43 (10,1)	79 (20,0)	92 (19,9)	214 (16,7)
NEV	2 (0,5)	18 (4,6)	60 (13,0)	80 (6,2)
PV1 SL	13 (3,1)	10 (2,5)	8 (1,7)	31 (2,4)
PV2 SL	28 (6,6)	0 (0)	0 (0)	28 (2,2)
PV2+3 SL	20 (4,7)	0 (0)	0 (0)	20 (1,6)
PV1+3 SL	2 (0,5)	12 (3,0)	6 (1,3)	20 (1,6)
PV1+2+3 SL	4 (0,9)	0 (0)	0 (0)	4 (0,3)
PV1+2 SL	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)
TOTAL	425 (100)	395 (100)	462 (100)	1282 (100)

NPEV : Entérovirus non polio ; NEV : Non Entérovirus, PV SL : Poliovirus Sabin like

Au total, 768 isolats (558 positifs en NPEV et 210 positifs en Poliovirus) ont été envoyés pour être séquencés. Pour les isolats positifs en NPEV, nous avons observé une prédominance des Entérovirus de type B. Les isolats positifs en NPEV (36) issus de l'année 2018, n'ont pas encore été séquencés (Tableau 3).

Tableau 3 : Séquençage des isolats d'origine environnementale de 2016 à 2018

Année	Nb. isolats envoyés pour séquençage	Isolats positifs en NPEV		Isolats positifs en PV	
		N	Résultat séquençage	N	Résultat séquençage
2016	361	261	226 EV-B 2 EV-C 1 EV-A+B 1 EV-B+C 31 non séquencés	100	49 PV2 10 PV2+3 9 PV2 7 PV1 5 PV1+2+3 3 PV1+3 1 PV1+2 16 non séquencés
2017	362	261	127 EV-B 2 EV-C+B 133 non séquencés	101	81 PV3 9 PV1 9 PV1+3 2 non séquencés
2018	45	36	36 non séquencés	9	1 PV1+3 8 PV3

NPEV : Entérovirus non polio ; EV : Entérovirus ; PV : Poliovirus

Concernant la surveillance de la circulation du Poliovirus vaccinal de type 2 (PV2 SL), il a pu être détecté dans l'environnement jusqu'au mois de juin 2016, soit environ 2 mois après la date basculement de VPOt vers le VPOb (25 Avril 2016) (Figure 1).

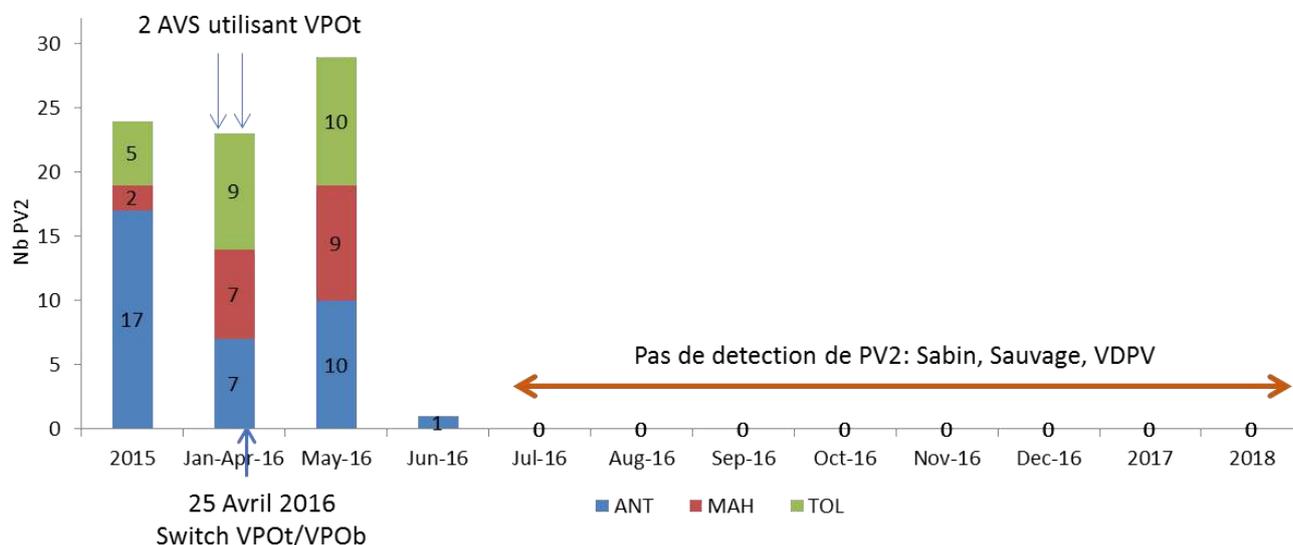


Figure 1 : Fréquence de détection de PV2 pendant la surveillance environnementale de 2015 à 2018 (AVS : Stratégie avancée de vaccination).

IV.2. Surveillance humaine

Pour la surveillance humaine, 1 153 échantillons de selles ont été collectés dans les 3 zones d'études (ANT, MAH et TOL). Le sex ratio (H/F) des patients était de 0,96.

Les résultats des isollements positifs sur les cellules RD et HEp-2c (présence d'un effet cytopathogène ECP, sur au moins une lignée) sont présentés dans le Tableau 4. Au total 290 (25,1%) des prélèvements étaient positifs. Ceux-ci ont été envoyés à l'UBIVE pour y être séquencés. Le séquençage a permis de génotyper 244 isolats (avec séquences). Le résultat du séquençage a montré une prévalence des entérovirus de type C (EV-C ; 55,7%) circulant chez les enfants prélevés (Tableau 5).

Concernant la circulation de PV2 de mars à octobre 2016, 24 isolats ont été détectés. Leur circulation s'est terminée au mois de mai 2016, soit 1 mois après la date du basculement VPOt au VPOb (Figure 2).

Tableau 4 : Résultat des isollements selon les lignées cellulaires

		RD		
		Positif (%)	Négatif (%)	TOTAL
HEp-2c	Positif (%)	74 (6,4)	84 (7,3)	158 (13,7)
	Négatif (%)	132 (11,5)	863 (74,8)	995 (86,3)
TOTAL		206 (17,9)	947 (82,1)	1153 (100)

Tableau 5 : Génotypes des virus isolés de selles des enfants sains collectées de mars à octobre 2016

	Groupe ou Génotype	RD Pos. / HEp-2c Neg.	RD Pos. / HEp-2c Pos.	RD Neg. / HEp-2c Pos.	TOTAL
Séquençage (244 isolats)	EV-C	41	47	48	136
	EV-B	67	14	3	84
	EV-B+C	5	5	7	17
	EV-A	3	1	0	4
	EV-A+B	2	0	0	2
	EV-A+B+C	1	0	0	1
DIT (21 isolats)	NEV	0	3	6	9
	PV3	1	2	2	5
	PV1+3	2	0	2	4
	PV2	1	0	1	2
	NPEV	1	0	0	1
Non séquencés	-	8	2	15	25
TOTAL		132	74	84	290

DIT : Différenciation intratypique ; NPEV : Entérovirus non polio ; EV : Entérovirus ; NEV : Non Entérovirus ; PV : Poliovirus

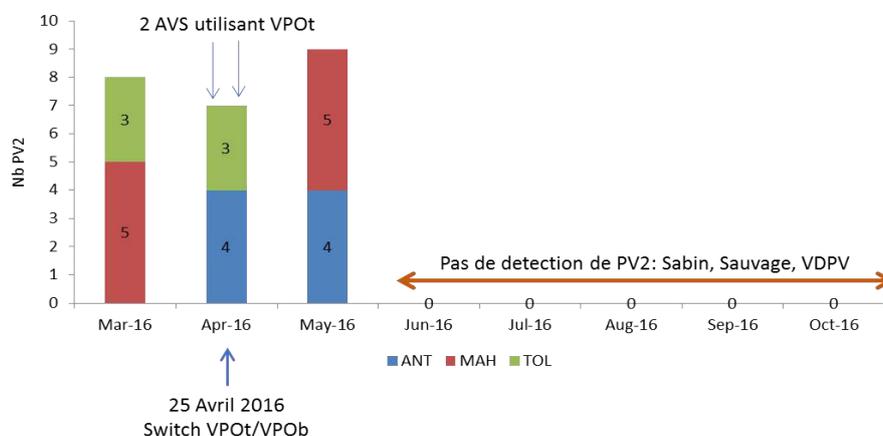


Figure 2 : Fréquence de détection de PV2 dans les selles d'enfants de Mars à Octobre 2016

En conclusion, cette étude a montré que les Entérovirus et les PVs circulent chez les enfants et sont aussi présent dans l'environnement. De façon intéressante, les Entérovirus du groupe B (EV-B) sont les plus prévalents dans l'environnement alors que ce sont les Entérovirus du groupe C (EV-C) qui sont les plus prévalents chez les selles d'enfants. Ceci pourrait s'expliquer par une résistance moindre des EV-C dans l'environnement par rapport au EV-B, ou à un tropisme humain supérieur des EV-C par rapport au EV-B.

Aucun poliovirus sauvage ni VDPV n'a été détecté au cours de notre étude. Par ailleurs, aucune souche de PV2 SL n'a été détectée 2 mois après la date de basculement du VPOT vers le VPOB démontrant l'efficacité de ce basculement à Madagascar et l'arrêt de l'utilisation de VPOT par les agents de santé.

V. Impact

Cette étude a permis de mettre en place une nouvelle technique de laboratoire et un outil de bioinformatique (analyse de séquences NGS) au sein de l'Unité de virologie (Laboratoire National de Référence Polio). La surveillance environnementale est complémentaire à la surveillance humaine de la circulation des poliovirus. Elle participe aux suivis des indicateurs de performance indispensables à la certification de Madagascar comme pays « *Polio-free* ».

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Whole Genome Sequencing of Enteroviruses Species A to D by High-Throughput Sequencing: Application for Viral Mixtures.** Joffret ML, Polston PM, [Razafindratsimandresy R](#), Bessaud M, [Heraud JM](#), Delpeyroux F. *Front Microbiol* 2018 ; 9 :2339. IF : 4,019

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

Néant

Viro-ViReSy		Saisonnalité et étude phylogénétique du virus respiratoire syncytial à Madagascar	
Correspondant : Norosoa RAZANAJATOVO		Email : norosoa@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Tsiry H RANDRIAMBOLAMANANTSOA , Unité de Virologie, rtsiry@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, fanja@pasteur.mg		Date de rédaction 22/02/2019 Lieux des travaux Madagascar Budget total 5 000€	
Co-investigateur hors IPM :			
Date début : 01/05/2018	Date fin : 31/12/2018		
Financement : Centers for Disease Control and Prevention CDC , Atlanta, US, (Cooperative Agreement N° U51/IP000812) pour la collecte des échantillons de patients.			
Mots-clés : VRS, génétique, Madagascar			

I. Contexte et justification

A Madagascar, le virus respiratoire syncytial (VRS) constitue la première étiologie des infections respiratoires aiguës (IRA) des voies basses chez les nourrissons et les jeunes enfants. L'incidence nationale des hospitalisations associées au VRS est estimée à 323 cas pour 100 000 personnes-années chez les enfants hospitalisés âgés de moins de 5 ans. Il constitue ainsi un lourd fardeau pour le pays. Le VRS circule entre janvier et juin chaque année. Toutefois, aucune étude n'a étudié la saisonnalité de ce virus et l'origine des épidémies répétitives.

II. Objectifs

Les objectifs de ce travail sont :

- Elucider les facteurs impliqués dans la circulation saisonnière des VRS à Madagascar ;
- Etudier le mécanisme d'introduction des souches de VRS circulant dans le pays ;
- Comprendre la dynamique de diffusion du VRS à l'échelle nationale.

III. Méthodes

Les échantillons nasopharyngés reçus dans le cadre de la surveillance de la grippe entre 2011 et 2017 ont été inclus. Ces prélèvements provenaient de différentes zones de Madagascar. La présence du VRS a été identifiée par PCR en temps réel en amplifiant le gène de matrice M. Les facteurs météorologiques ainsi que les mouvements des touristes voyageant à Madagascar ont été corrélés avec la prévalence du VRS en utilisant des méthodes linéaires et des méthodes appelées « General Additive Measures » (GAM). L'étude génétique du VRS a été basée sur des séquences génomiques complètes obtenues par NGS. Des analyses phylogénétiques par un modèle de maximum likelihood ont été utilisées pour étudier le profil génétique des souches circulantes et rechercher les mutations spécifiques tandis que des modèles bayésiens seront utilisés pour étudier le mécanisme d'introduction et la diffusion à travers le pays. Des séquences de VRS isolés dans les autres pays incluant ceux qui sont connectés à Madagascar ont été inclus dans l'analyse.

IV. Résultats et discussion

Sur 2 752 échantillons nasopharyngés testés, 1 069 (38.8%) étaient des VRS. L'analyse préliminaire de l'influence des paramètres météorologiques individuels sur la prévalence du VRS a montré qu'une

précipitation de l'ordre de 500 à 900 mm par semaine, une température entre 24-30°C le jour et une température entre 5-10°C la nuit augmentaient significativement l'activité du VRS. Sur 30 souches de VRS présélectionnées et séquencées en NGS, 20 souches ont donné des séquences génomiques complètes. Les résultats ont montré la prédominance du génotype ON1 et BA9 dans les différentes zones de Madagascar. Ces génotypes sont caractérisés par une duplication d'une petite portion des séquences nucléotidiques au niveau de la région C-terminale. L'analyse phylogénétique préliminaire a montré que les souches malgaches sont proches des souches isolées un peu partout dans le monde sans distinction de cluster particulier.

V. Impact

Les données obtenues permettent de fournir des outils aux cliniciens et aux décideurs en santé publique afin d'améliorer la prise en charge et minimiser l'usage inapproprié d'antibiotiques. Les études des facteurs associés à la circulation du VRS, couplées à une surveillance annuelle de ce VRS pourrait permettre de développer des modèles prédictifs de circulation du VRS à Madagascar. Le partage des séquences de VRS joue aussi un rôle important dans le cadre du développement de vaccin contre ce virus.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

- **Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in Antananarivo, Madagascar: genetic diversity and mechanism of seasonality.** [Razanajatovo N](#), [Randriambolamanantsoa T](#), [Rybkina K](#), [Rakotomanana F](#), [Rabarison J](#), [Héraud JM](#). 11th International Respiratory Syncytial Virus Symposium. 31 octobre - 4 novembre 2018. Asheville, Caroline du Nord, Etats-Unis.

3. Activités de Santé Publique

Entomo-net-bioefficacy			Evaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action à Madagascar		
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction : 07/02/2019	
Responsable(s) de l'activité : - Thiery Nirina NEPOMICHENE , Unité d'entomologie médicale, jthiery@pasteur.mg				Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : moustiquaires, bio-efficacité, anophèles, Madagascar					

I. Contexte et justification

Le paludisme est endémique sur 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 doivent présenter une activité insecticide satisfaisante après 20 lavages standards et durant au minimum trois années en utilisation de routine sur le terrain.

Une étude de durabilité de trois types de MILD (Yorkool, PermaNet et DawaPlus) a été menée dans les régions endémiques qui ont fait l'objet d'une campagne de distribution de masse en 2015 pour informer les donateurs, les ONG et le Ministère de la Santé Publique. Les moustiquaires ont été analysées à 6 mois, à 12 mois et à 24 mois d'utilisation sur le terrain. Les résultats de la bio-efficacité à 6 et à 12 mois ont été rapportés dans le rapport d'activité 2017. En outre, des échantillons de moustiquaires neuves, DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0, prévues pour la campagne de distribution de masse en 2018 ont été aussi analysés.

II. Faits marquants de l'année

A la demande d'USAID-PMI (sous projet 21 du programme SDM), des tests de bio-efficacité des moustiquaires de la campagne 2015 après 24 mois d'utilisation sur le terrain, ainsi que des moustiquaires neuves prévues pour la campagne 2018 ont été effectués avec la souche sensible *Anopheles arabiensis* élevée dans l'insectarium de l'IPM.

Les moustiquaires neuves de la campagne 2018 devaient être testées à la fois avec la souche sensible *An. arabiensis* et avec des souches sauvages résistantes aux pyréthrinoïdes. Or la recherche des souches résistantes, menée pendant la saison sèche s'est avérée vaine.

III. Activité synthétique annuelle

Campagne 2015

Au total, 60 échantillons de moustiquaires DawaPlus® 2.0 (2 sites), 120 moustiquaires PermaNet® 2.0 (4 sites) et 60 échantillons de moustiquaires Yorkool® (2 sites) prélevées sur le terrain 24 mois après utilisation, ont été testées pour leur bio-efficacité.

Campagne 2018

Au total 30 échantillons de moustiquaires DawaPlus® 2.0 et 30 échantillons de moustiquaires PermaNet® 2.0 ont été testées pour leur bio-efficacité.

IV. Tableaux de résultats annuels

Les mortalités moyennes obtenues avec les moustiquaires après 24 mois d'utilisation sur le terrain avec la souche sensible *An. arabiensis* ne dépassaient pas le 33%, ce qui est largement en dessous du seuil d'efficacité établi par l'OMS (mortalité > 80%) (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultat des tests de bio-efficacité des moustiquaires collectées après 24 mois d'utilisation avec la souche sensible de laboratoire *An. arabiensis*

Marques de moustiquaire	Districts de collecte	Effectif	Mortalité moyenne (%)	Erreur standard (%)
DawaPlus® 2.0	Sambava	30	15,7	19,0
	Vondrozo	30	15,2	20,1
PermaNet® 2.0	Ankazobe	30	32,5	30,0
	Antsohihy	30	28,9	27,0
	Mananjary	30	21,0	23,1
	Tulear II	30	30,4	31,4
Yorkool®	Beloha	30	23,1	30,2
	Manja	30	12,3	19,1

Pour les moustiquaires neuves, les résultats des tests de bio-efficacité ont montré que les moustiquaires tout justes déballées, puis directement testées satisfaisaient au critère d'efficacité de l'OMS avec une mortalité moyenne > 80% (Tableau 2).

Tableau 2 : Résultat des tests de bio-efficacité des moustiquaires neuves pour la campagne 2018 avec la souche sensible de laboratoire *An. arabiensis*

Marques de la moustiquaire	Effectif	Mortalité moyenne (%)	Erreur standard (%)
DawaPlus® 2.0	30	86,4	10,5
PermaNet® 2.0	30	83,9	12,4

V. Impact

Les résultats issus de cette étude, permettent de faire des recommandations au Ministère de la Santé Publique pour le choix des modèles de MILD à privilégier lors de la réalisation des campagnes de distribution de masse des moustiquaires.

VI. Production scientifique

Néant

HELM-LCB		Laboratoire Central Bilharziose de l'Unité Helminthiases	
Correspondant : Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA		Email : araf@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction Février 2018
Responsable(s) des activités : - Iharilanto Patricia RAKOTOMANGA , Unité des Helminthiases, Laboratoire Central de la Bilharziose- (LCB), patricia@pasteur.mg - Clovis Norbertio RASAMILAZA , Helminthiases-LCB, clovis@pasteur.mg - Zina RAKOTONANDRASANA , Helminthiases-LCB, z.rakotonandrasana@pasteur.mg - Haïdar NAZIRY , Helminthiases-LCB, nhaidar@pasteur.mg - Augustin Lalao RAZANAJATOVO , Helminthiases-LCB - Justin RANDRIANANDRASANA , Helminthiases-LCB, justin@pasteur.mg - Todisoa Emmanuel HOBINIAINA , Helminthiases-LCB		Lieux des travaux Antananarivo, Institut Pasteur de Madagascar	
Mots-clés: Helminthiases – Laboratoire - Bilharziose			

I. Contexte et justification

Le 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) suivant :

- la convention du 1961 entre l'Etat Malagasy représenté par le Président de la République, Chef du Gouvernement, et le Directeur de l'Institut Pasteur ;
- l'avenant n°001 du 18 septembre 1971, paru dans le Journal Officiel de la République ;
- la Convention de Partenariat du 19 mai 2008 entre le Ministère de la Santé, du Planning Familial et de la Protection Sociale et l'Institut Pasteur de Madagascar.

II. Faits marquants de l'année

- Prestations gratuites des examens parasitologiques de prélèvements de selles provenant de l'Etude de l'impact du traitement de masse de routine contre les Helminthiases et identification des zones à risque de transmission dans deux villages du district d'Ifanadiana ;
- Demande de test parasitologique pour des échantillons d'eaux (puits, retenue d'eau, ...) des particuliers à travers la collaboration avec le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) de l'Institut Pasteur de Madagascar ;
- Tests de validation de méthode effectués sur des échantillons de selles par écouvillonnage dans le cadre de la surveillance des diarrhées dans les centres de référence (Toliara et Antananarivo) ;
- Participation à la mission d'enquête de prévalence comparative du taeniasis, 19 au 28 avril 2018, Antanifotsy ;
- Participation à la mission d'identification de sites d'étude pour le projet « Female Genital Schistosomiasis », Ambilobe ;
- Participation à la mission d'identification du centre de surveillance biologique dans le district de Toliary, du 10 au 18 novembre 2018, Toliary ;
- Participation à l'atelier sur l'initiation du logiciel de planification et de budgétisation TIPAC ainsi que la révision du Plan Directeur des Maladies Tropicales Négligées, 18 au 24 novembre 2018, Antsirabe.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le tableau 1 suivant présente les examens de diagnostic parasitologique réalisés par le LCB en 2018, en dehors des enquêtes épidémiologiques (IFANADIANA) et du suivi de déparasitage de masse, comparés aux années précédentes.

Tableau 1 : Examens parasitologiques réalisés par le LCB depuis 2007

Nombre d'examens	Moyenne annuelle 2007 - 2016	2017	2018
Selles	36	27	43
Urines	12	13	9
Eaux et sols	0	16	10

IV. Tableaux de résultats annuels

Le tableau 2 suivant montre la proportion de positivité des examens de diagnostic parasitologique réalisés par le LCB (en dehors de toutes études en communauté) comparés aux années précédentes.

Tableau 2 : Taux de positivité des examens parasitologiques réalisés par le LCB depuis 2007

Examens	Moyenne annuelle 2007 - 2016	2017	2018
Selles positives en <i>Schistosoma mansoni</i>	6 (17%)	4 (15%)	3 (7%)
Urines positives en <i>Schistosoma haematobium</i>	2 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
Eaux et sols positifs en parasites	0 (0%)	8 (50%)	4 (40%)

V. Impact

Amélioration de la prise en charge des malades à travers l'expertise parasitologique du Laboratoire Central Bilharziose.

VI. Production scientifique

Néant

Peste-CCOMS		Centre collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg	Date de rédaction 01/02/2019
Directeur du Centre : André SPIEGEL , aspiegel@pasteur.mg		Tél : +261 20 22 412 72	
Responsable(s) de l'activité : - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA , Unité Peste, kekely@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, raheli@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés: Peste, lutte, recherche			

I. Contexte et justification

Le LCP-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 :

- 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;
- Participer aux formations organisées par l'OMS relatives aux techniques de laboratoire et aux mesures de contrôle de la peste ;
- 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 ;
- Contribuer à l'élaboration ou actualisation des guides pour le diagnostic biologique de la peste.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2018 a été marquée par la notification de l'expiration du mandat CCOMS (fin juin 2018) par l'autorité responsable du centre en OMS-région Afrique. Cependant ; une demande de redésignation avait déjà été effectuée en janvier 2018 cette fois pour l'Unité Peste-IPM, mais n'a pu aboutir car le processus a dépassé la date de fin du mandat. Une nouvelle demande de désignation a été faite en novembre 2018 et le processus est en cours.

Suite à la Revue après action (RAA) et l'atelier de mise à jour technique de la stratégie nationale de prévention et contrôle de la peste à Madagascar, la surveillance épidémiologique de la peste à Madagascar s'est beaucoup améliorée cependant quelques difficultés persistent et le manque de financement pour les diverses activités à mener se fait toujours ressentir.

Dans le cadre du TDR1, le CC a participé à des réunions au sein du Ministère de la Santé Publique (QG et DVSS) et des réunions avec l'OMS pays. La confirmation de la peste utilisant les 3 outils de diagnostic (TDR, PCR et bactériologie) est parfaitement maîtrisée (avec le support de l'USAID).

Dans le cadre du TDR2, le CC a activement prodigué des formations à destination des SDSP foyers pesteux pour l'utilisation du TDR ainsi que la mise en place de l'utilisation du triple emballage pour une meilleure sécurisation du transport d'échantillon des formations sanitaires jusqu'au CC. Une formation sur les outils de

diagnostic de la peste a été dispensée aux responsables de laboratoire (n=62) venant des 12 Régions, avec le support financier de l'OMS.

Dans le cadre du TDR3, le CCOMS a produit plus de 3000 tests de diagnostic rapide de la peste en 2018 avec le support de l'OMS et de l'USAID. Trente-six Services de District de Santé Publique (SDSP) et 11 Directions Régionales de Santé (DRS) à Madagascar ont bénéficié d'une dotation de 1477 tests de diagnostic rapide de la peste, de 1484 kits de prélèvement accompagnés de leurs triples emballages. Les restes ont été utilisés dans le cadre de la surveillance des réservoirs (856) et de la peste humaine (354) réalisées au laboratoire Central de la Peste (LCP); ainsi qu'à la recherche (286) et à la formation (142) (tableau1).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Récapitulatif de la mise à disposition des TDRs produits par le CCOMS

Utilisation	TDR	Kit de prélèvement	Remarques
Madagascar, 36 SDSP, 11 DRS	1477	1484	Diagnostic en périphérie
Madagascar, LCP	354	NA	Confirmation
Madagascar, LCP Recherche	286	NA	Recherche
Madagascar, LCP Formation	142	142	Formation
Madagascar, Unité Peste	856	NA	Surveillance & investigation
Total	3115	1626	

IV. Impact

Ces activités confortent le titre de CCOMS obtenu par le LCP- Unité Peste ainsi que la demande pour une nouvelle désignation au titre de l'Unité Peste- IPM.

V. Production scientifique

Néant

Peste-LCP		Laboratoire Central de la Peste : surveillance de la peste humaine	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON	Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 31/01/2019	
Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Unité Peste, kekely@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA, Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA Unité Peste, raheli@pasteur.mg - Jerry Sylvio RAKOTONIAINA, LCP, jerrysylvio@pasteur.mg (depuis 01/05/2018) - Soloandry RAHAJANDRAINBE, LCP, soloandry@pasteur.mg - Laurence BARIL, Unité Epidémiologie et de Recherche clinique, lbaril@pasteur.mg 		Lieux des travaux Foyers des Hautes Terres Centrales, Madagascar	
Mots-clés: Peste, humaine, Madagascar, 2018			

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 les échantillons doivent être 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 puis migration sur RedCap depuis 15/10/2017) permettant de faire l'analyse de la situation épidémiologique de cette maladie à Madagascar.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2018 a été marquée par la tenue d'un atelier « Revue après action de la réponse d'urgence à la flambée épidémique de peste pulmonaire » (RAA) qui s'est déroulé à l'Hôtel San Cristobal du 2 au 6 juillet 2018 à Antananarivo réunissant 81 participants multidisciplinaire afin d'identifier les meilleures pratiques, les défis rencontrés pour renforcer les capacités de préparation, détection et réponse aux futures épidémies.

Un autre atelier sur la « Mise à jour technique de la stratégie de prévention et contrôle de la peste à Madagascar » s'est tenu du 17 au 20 juillet 2018 à Mantsoa réunissant 60 experts nationaux et internationaux dont l'objectif était de mettre à jour les directives techniques nationales dans 3 domaines thématiques, de proposer des stratégies conformes aux recommandations de l'OMS pour la prévention et le contrôle de la peste à Madagascar et de définir des domaines de recherches à long termes. Ces 2 ateliers ont été organisés conjointement par le Ministère de la Santé Publique et l'OMS. Par rapport à l'année 2017, Madagascar a enregistré une baisse considérable des cas notifiés de peste (233 vs. 2719) mais comparable à une saison normale de peste et un meilleur taux de confirmation (à compléter : 41.1% vs. 4.75%) parmi les cas notifiés avec prélèvement.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Devant des situations particulières ou inhabituelles, des investigations ont été menées en fonction des moyens disponibles. En 2018, 5 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 2018

Lieu	Date	Nature
Midongy	04 au 24/10/2018	Investigation de peste bubonique avec le MinSan (financement IPM- OMS)
Tsiroanomandidy, Miarinarivo, Arivonimamo, Ambatondrazaka, Moramanga, Mahajanga	09/07 au 18/08/2018	Mission surveillance des réservoirs et dératisation dans les maisons centrales (financement IPM- CICR)
SDSP foyers de peste sur les Hautes Terres Centrales (N=15)	06/07 au 02/11/2018	Formation TDR et mise en place du système de transport sécurisé : triple emballage (financement USAID)
Miarinarivo, Analavory, Tsiroanomandidy	15/11 au 26/11/2018	Investigation et riposte peste (financement OMS)
Ambatolampy- Morondava	19 au 25/09/2018	Investigation d'un cas suspect de peste dans une zone non endémique de peste avec le MinSan (financement OMS)
IPM- Antananarivo	11 au 13/12/2018	Formation des responsables de laboratoire (N=62) issus de 12 Régions (financement OMS)

IV. Impact

Ces interventions nous ont permis de confirmer l'épidémie ou le cas, de déterminer l'indicateur de circulation de la peste chez les réservoirs et les vecteurs, et de dispenser des formations sur l'épidémiologie et le diagnostic de la peste. Des recommandations ont été formulées à partir de ces diverses interventions, puis adressées aux autorités sanitaires. Les supervisions formatives en TDR, l'utilisation du triple emballage et la formation des responsables de laboratoires régionaux entrent dans le cadre de la RAA.

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Plague: Bridging gaps towards better disease control.** D'Ortenzio E, Lemaître N, Brouat C, Loubet P, Sebbane F, Rajerison M, Baril L, Yazdanpanah Y. *Med Mal Infect.* 2018. 48(5): 307-317 IF: 0

V.2. Communications orales

- **Unprecedented pneumonic plague outbreak, Madagascar 2017.** Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Rahelinirina S, Ramasindrazana B, Rakotonanahary JL, Rahajandraibe S, Rendremanana R, Rasolofo V, Baril L & Spiegel A. 16th Medical Biodefense Conference 2018., 28- 31 Octobre 2018, Munich, Allemagne/ International workshop "Can we make plague history?". 09-10 Juillet 2018. Paris, France/ Annual team meeting fro HDTRA1-16-1-0052 project. 02-05 Juillet 2018. Umea, Suède.

V.3. Communications affichées

- **Yersinia pestis susceptibility to antimicrobials and resistance occurrence in Madagascar.** Rakotoarimanana F, Andrianaivoarimanana V, Andrianalimanana S, Rahalison L, Rajerison M. ASTMH 67th Annual Meeting. 28 Octobre au 01 Novembre 2018. Nouvelle Orleans, Louisiane, USA et Institut Pasteur International Network Symposium. 15-16 Novembre 2018. Paris, France

Peste-EPI-RC PesteSurv		Surveillance épidémiologique de la peste
Correspondant : Feno RAKOTOARIMANANA	Email : fenomj@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 20/02/2019
Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Rindra RANDREMANANA, Epidémiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), rrendrem@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON, Unité peste, mino@pasteur.mg - Laurence BARIL, EPI-RC, lbaril@pasteur.mg - Jean- Marius RAKOTONDRAMANGA, EPI-RC, jmarius@pasteur.mg - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Unité peste, kekely@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA, EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Reziky MANGAHASIMBOLA, EPI-RC, mreziky@pasteur.mg - Toky RAMAROKOTO, EPI-RC, rtheri@pasteur.mg - Barivola BERNARDSON, EPI-RC, bbarivola@pasteur.mg - Aina RAKOTOBÉ, EPI-RC, aina.rakotobe@pasteur.mg 		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar
Mots-clés: surveillance, investigation, base de données, analyse, rapports		

I. Contexte et justification

L'IPM appuie et travaille en étroite collaboration avec le Ministère de la Santé Publique malagasy pour la surveillance de la peste. En effet, l'Unité Peste de l'IPM héberge le Laboratoire Central de la Peste (LCP). Cette Unité a des compétences uniques dans le domaine de la peste en termes de capacités de diagnostic et de recherche et constitue un atout pour la surveillance et la réponse à l'épidémie.

Depuis le début de l'épidémie de 2017, l'unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique de l'IPM a commencé à apporter son appui et soutien au LCP ainsi qu'au Ministère de la Santé Publique dans la gestion de la base de données officielle et nationale sur la peste. Par ailleurs, l'unité a également renforcé sa participation dans les investigations d'épidémies par la participation du groupe Santé et GÉomatique (SaGEO) pour l'appui cartographique, le groupe Santé et Sciences Sociales (SASS), les deux en appui à l'épidémiologie clinique conventionnelle.

II. Faits marquants de l'année

- 233 cas de peste notifiés en 2018
- Un système d'édition semi-automatique de bulletin hebdomadaire résumant les informations épidémiologiques importantes a été mis en place. Des synthèses hebdomadaires à diffusion interne (IPM) ont été élaborées et discutées lors des réunions du quartier général de la peste (QG) tous les lundis.
- Un rapport synthétique mensuel incluant toutes les activités peste (EPI-RC/peste/Entomologie) est élaboré et transmis à l'USAID.
- En fin d'année 2018, les données historiques de 2009 à 2016 ont été transférées sur un logiciel Research Electronic Data Capture (RedCap®). Des programmes de vérification de complétude, de cohérence des données ont été élaborés pour s'assurer de la qualité des données. C'est un processus continu.
- Un système de sortie de résultats biologiques automatiques a été mis en place sur RedCap.
- L'entrée de données de localisation a été améliorée par la mise en place sur RedCap d'un outil de répertoire de géolocalisation qui correspond au code OCHA et qui facilite la saisie et la cartographie.
- Deux médecins épidémiologistes ont participé à un atelier de mise à jour de la technique de la stratégie nationale de prévention et contrôle de la peste à Madagascar (Mantsoa 17 au 20 juillet 2018).

- Participation à une investigation multipartite : Ministère de la Santé Publique, BNGRC, OMS, Laboratoire Mérieux, IPM à Midongy Atsimo. Une investigation pluridisciplinaire a été réalisée côté IPM : Enquête de séroprévalence, enquête de facteurs d'émergence, géolocalisation, enquête socio anthropologique, le tout couplé aux volets rongeurs et puces de l'Unité Peste et Entomologie.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Résumés des activités de surveillance et d'investigation

	Activités	Résultats	Commentaires
1-Surveillance	Gestion de données	Données de 2009 à maintenant disponible sur REDCap	
	Appui à la géolocalisation	Codification OCHA automatisé dans la base de données pour la cartographie	
	Appui à l'édition de résultats	-Sortie de résultats sérologiques automatisés sur REDCap	
	Surveillance	-Résumé épidémiologique synthétique hebdomadaire de la peste	
2-Investigation(s)	Mission d'investigation à Midongy Atsimo en Octobre 2018	-Rapport de mission partagé au Ministère de la Santé Publique et aux partenaires ayant participé à la mission -Identification de facteurs de risques potentiels de réémergence de peste	

IV. Résumé synthétique des données de surveillance de l'année 2018

En 2018, 233 cas de peste ont été notifiés, 167, soit 72 % de peste bubonique et 60 de peste pulmonaire. La proportion de confirmés et probables est de 28,3% pour la forme pulmonaire et de 52,1% pour la forme bubonique.

Tableau 2 : Distribution des cas notifiés du 01/01/2018 au 31/12/2018, selon la forme clinique et la définition de cas (N=233).

	P Pulmonaire		P Bubonique		Non Précisé		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Confirmés	13	21,7	83	49,7	0	0,0	96	41,2
Probables	4	6,7	4	2,4	0	0,0	8	3,4
Suspects	43	71,6	80	47,9	6	100,0	129	55,4
Total	60	100,0	167	100,0	6	100,0	233	100,0

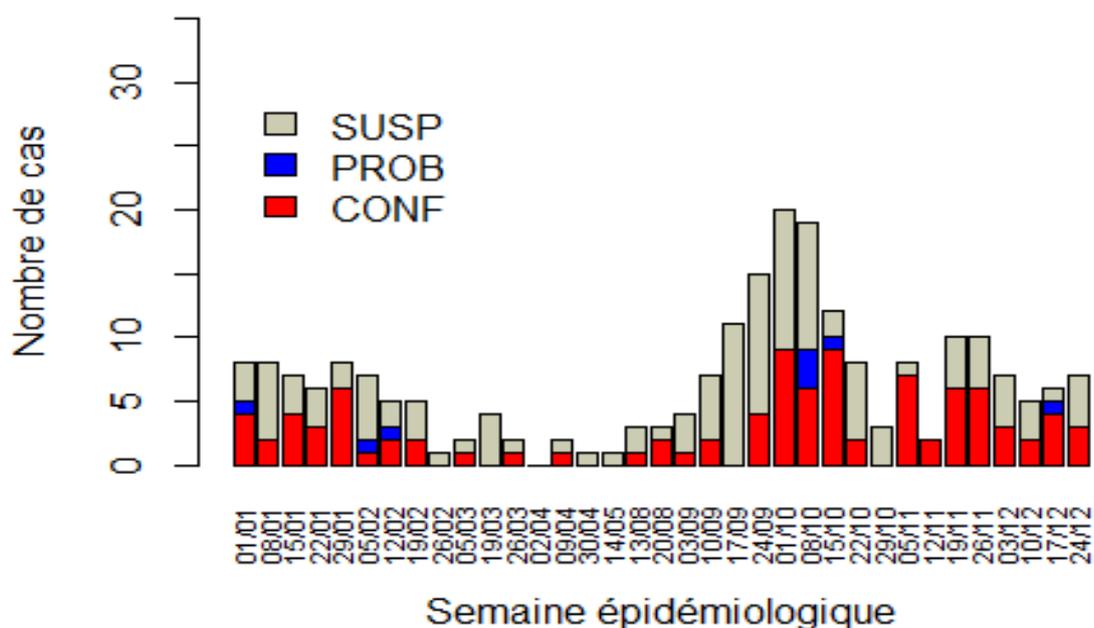


Figure 1 : Distribution des cas notifiés au LCP/Unité Peste (IPM) du 01/01/2018 au 31/12/2018 selon la définition de cas et la date de début des symptômes à Madagascar (N=233) (0 donnée(s) manquante(s)).

V. Impact

Cette surveillance a permis au Ministère de la Santé Publique de disposer des données à jour pour leurs activités de réponse à l'épidémie. Elle permettra également à l'équipe de formuler des suggestions d'améliorations des fiches de notifications et de la base de données en vue de mieux se préparer pour les futures épidémies.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées

Néant

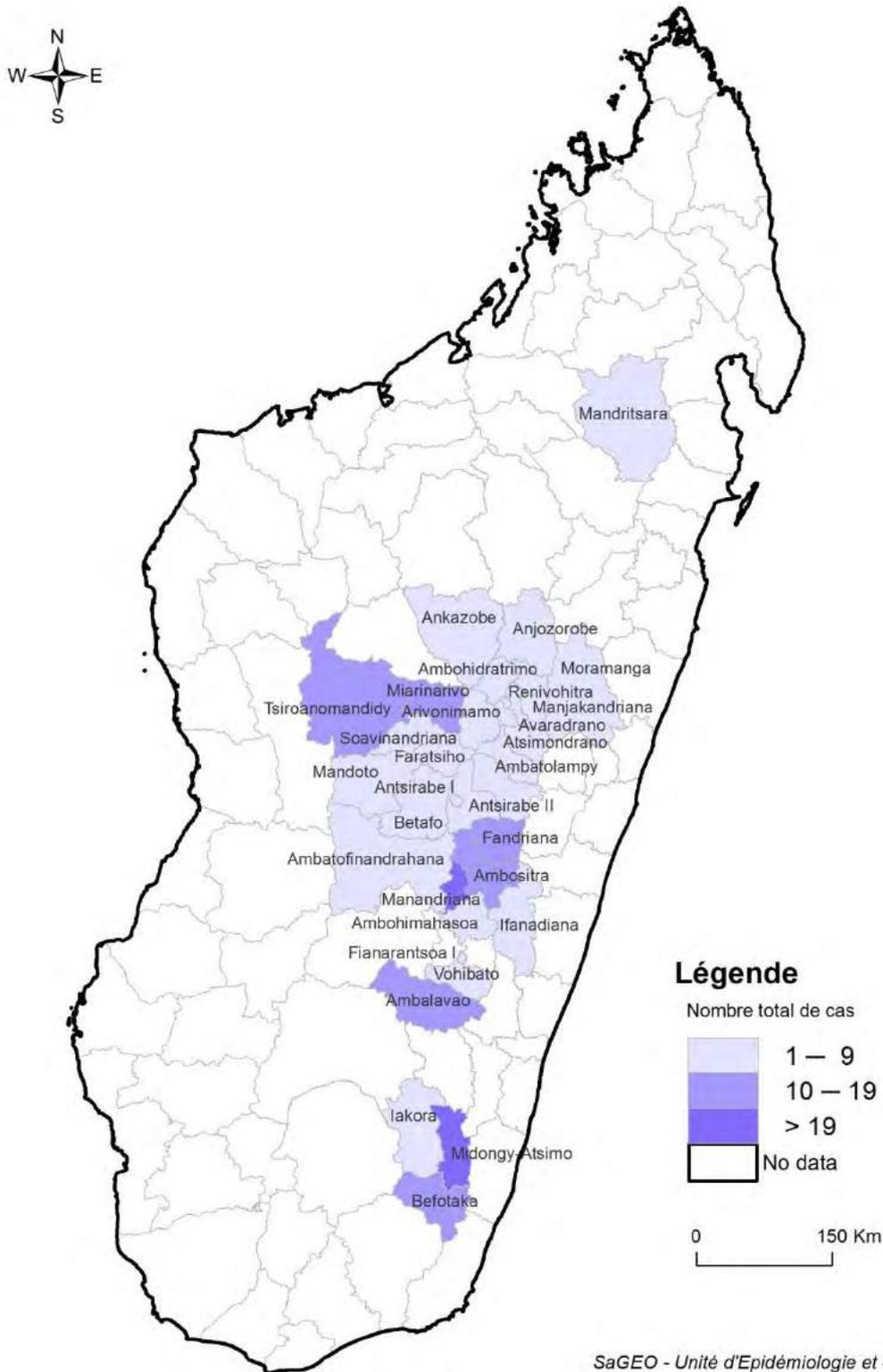


Figure 2 : Cartographie des cas notifiés du 01/01/2018 au 31/12/2018, selon le district de résidence (N=233, 0 donnée manquante) à Madagascar.

TB- CNRM		Centre National de Référence des Mycobactéries	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA	Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 21/02/2018	
Responsables de l'activité : - Mamy Serge RAHERISON , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots clés : Tuberculose, diagnostic, mycobactériologie, tests moléculaires			

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 (MinSanP) et le laboratoire des mycobactéries de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

Le Laboratoire des mycobactéries de l'IPM effectue le diagnostic de la tuberculose (TB) pour (i) le centre de biologie clinique (CBC) de l'IPM et le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT, MinSanP), (ii) les activités de surveillance de la résistance aux antituberculeux pour le PNLT et (iii) les activités de recherche.

En 2018, 34 191 cas de tuberculose (TB) ont été dépistés dans tout Madagascar (Source PNLT) où les centres de dépistage utilisent la microscopie. Au CNRM, le diagnostic de la TB est réalisé par microscopie à fluorescence après coloration à l'auramine qui peut être confirmé par la culture (tableau 4). La culture et le test GeneXpert y sont demandés pour les cas de TB à microscopie négative, TB de l'enfant, TB extrapulmonaire, les enquêtes et les projets de recherche. Pour les patients entrant dans le programme de prise en charge des patients à TB multi-résistante (TB-MR), le test GeneXpert et les tests de sensibilité aux antituberculeux ainsi que le suivi bactériologique des patients sous traitement sont effectués à l'IPM (voir Fiche TB-MR).

En 2018, le CNRM a réalisé 3 694 tests de diagnostic de la TB, dont 50% pour la patientèle du Centre de Biologie Clinique (CBC) de l'IPM, 37,63% pour le PNLT et 12,37% pour différents projets de recherche sur la TB (tableau 1) toute formes cliniques confondues (tableau 1).

II. Faits marquants de l'année

- Nomination du nouveau Directeur de la lutte contre la Tuberculose du MinSanP
- Obtention d'une machine GeneXpert à 16 modules
- Obtention de financement pour 03 nouveaux projets de Recherche

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre d'échantillons reçus pour le diagnostic de TB en 2018

Organisme demandeur		Nombre	Proportion
CBC (IPM)		1847	50%
PNLT	CNRM	330	8,93%
	TB-MR	1060	28,7%
RECHERCHE	TB-Dedonder*	16	0,43%
	TB-KIDS*	39	1,06%
	TB-DROP*	124	3,36%
	TB-Grippe*	276	7,47%
	TB-DROTS*	2	0,05%
Total		3694	

*Voir fiches correspondantes

IV. Tableaux de résultats annuels

Tableau 2 : Résultats de la microscopie

Type d'échantillons	Négative	Positive	Total
Extrapulmonaire	323	8	331
Pulmonaire	2607	722	3329
Total	2930	730	3660

Tableau 3 : Cultures réalisées sur milieu de Löwenstein-Jensen

Type d'échantillons	Négative	Positive ¹	CJ ²	En cours	Non faite	Total
Extrapulmonaire	236	39	0	49	20	344
Pulmonaire	885	765	0	231	1469	3350
Total	1120	803	0	282	1489	3694

¹100% identifiés comme Complexe *M. tuberculosis* (CMTB) par le test SD MPT64, les tests biochimiques et/ou par GenoType *Mycobacterium* CM/AS (pas de mycobactéries atypiques isolées en 2018)

²CJ : Cultures contaminées

Tableau 4 : Comparaison des résultats de la microscopie et de la culture sur LJ

Microscopie	Culture		
	Négative	Positive	Total
Négative	1198	355	1553
Positive	54	543	597
Total	1252	898	2150

V. Production scientifique

Néant

TB-MR		Surveillance de la tuberculose multi-résistante à Madagascar	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Responsable(s) de l'activité : - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM), IPM, Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), rmamyserge@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH , Unité des Mycobactéries, IPM; Swiss TPH) - Simon GRANDJEAN LAPIERRE , Unité des Mycobactéries, IPM ; Université de Montréal - Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) , Ministère de la Santé Publique, Madagascar		Date de rédaction 21/02/2019	
Date début : Octobre 2012	Date fin : Octobre 2020		
Financements : Global fund, Programme National de Lutte contre la Tuberculose de Madagascar (PNLT), IPM		Lieux des travaux Madagascar	
Mots clés : Tuberculose multi-résistante, surveillance, groupes à risque			

I. Contexte et justification

Le programme TB-MR a été lancé au troisième trimestre de l'année 2012 par le PNLT de Madagascar afin de dépister la résistance aux antituberculeux chez les personnes à risque d'une tuberculose (TB) multirésistante (MDR-TB) incluant les patients déjà traités contre la TB, ceux avec un échec thérapeutique ou les contacts d'un cas confirmé de MDR-TB.

II. Objectifs

Assurer la surveillance de MDR-TB à Madagascar chez les personnes à risque de façon continue.

III. Méthodes

Des centres de santé collaborateurs (CSC) sélectionnés parmi les centres de diagnostic et de traitement de la TB (CDTs) dans tout Madagascar incluent les patients éligibles et réalisent un diagnostic de TB par la microscopie. Ces CSC envoient les prélèvements des patients inclus aux CDTs dotés d'un appareil GeneXpert™ (Cepheid) ainsi qu'au centre national de référence pour les mycobactéries (CNRM) pour un test moléculaire additionnel Genotype MDRTBplus (HAIN, Lifescience), la culture sur milieux spécifiques (Lowenstein-Jensen [LJ] et/ou *Mycobacteria Growth Incubator Tube* [MGIT]) et les tests de sensibilité aux antituberculeux de première et de seconde ligne.

IV. Résultats et discussion

Au total, 932 échantillons provenant de nouveaux cas suspects ont été envoyés pour le programme TB-MR en 2018. Ce nombre a largement augmenté par rapport aux années précédentes (**Figure 1**), du fait de l'augmentation du nombre des CSC du programme TB-MR.

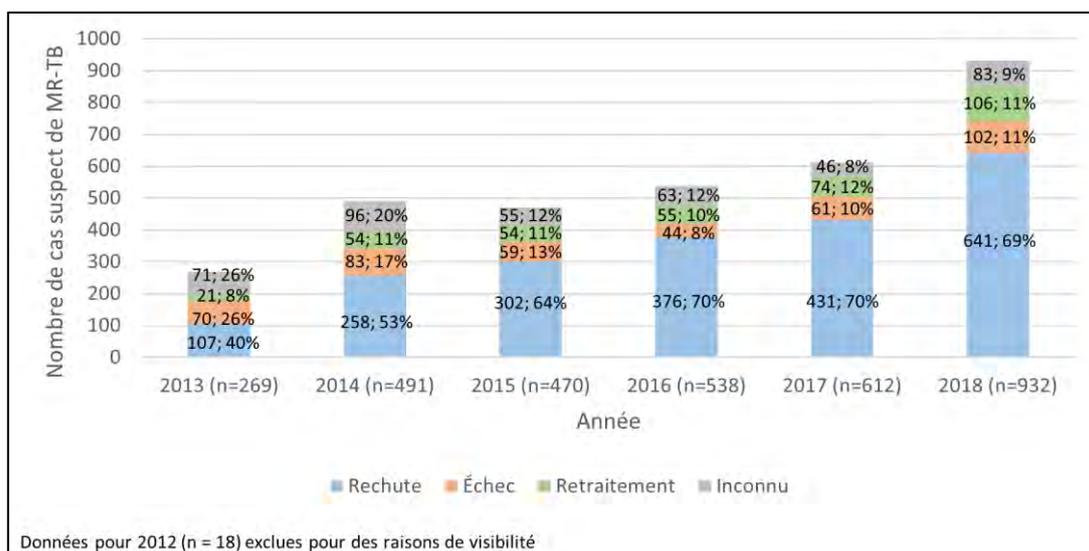


Figure 1: Distribution annuelle des inclusions dans le programme TB-MR

Le Tableau 2 représente les résultats de l'identification bactérienne en 2018 lorsque la culture bactérienne était positive (n=478) et/ou lorsqu'un résultat de test moléculaire (GeneXpert™ ou HAIN) était disponible, respectivement. En combinant les résultats de la culture et des tests HAIN et GeneXpert™, 464/478 (97,1%) des souches appartiennent au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) (82,5% dans la période 2012-2017).

Tableau 2: Identification microbienne à l'aide de la culture et des tests moléculaires, 2018

	LJ (n=478)	MGIT (n=1)	HAIN (n=294)	HAIN-SL (n=15)	GeneXpert™ (n=930)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MTBC	455 (95,2)	1 (100,0)	268 (91,2)	12 (80,0%)	684 (73,5)
Atypique	0 (0,0)	-	-	-	-
MTBC négatif	13 (2,7)	0 (0,0)	26 (8,8)	8 (20,0)	246 (26,5)
Absence de résultat	10 (2,1)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)

LJ, Lowenstein-Jensen; MGIT, Mycobacteria Growth Incubator Tube; MTBC, complexe *M. tuberculosis*; HAIN : test moléculaire Genotype MTBDR \textit{plus} ® pour la détection de TB et des résistances aux anti-TB de première ligne, HAIN-SL: test moléculaire Genotype MTBDR-SL® pour les antituberculeux de seconde ligne.

Sur 464 échantillons pour lesquels la culture était positive pour MTBC (sur milieu LJ ou MGIT), les résultats pour 126 (27,2%) tests de sensibilités aux antituberculeux phénotypiques sur milieu LJ étaient disponibles. Les profils de résistance sont représentés dans le tableau 2.

Ainsi, pour l'année 2018, un taux de MDR de 4,8 % parmi les sujets à risque inclus dans le programme de surveillance TB-MR a été confirmé par la méthode de référence (6/126 testés). Aucun cas de TB ultra-résistante (XDR) n'a été observé.

Tableau 3: Profils de résistance en 2018 pour le programme de surveillance TB-MR.

Profil de résistance		n (%)
Pan-susceptible		107 (84,9)
Mono-INH		2 (1,6)
Mono-RIF		10 (7,9)
Mono-EMB		0 (0,0)
Mono-OFX		0 (0,0)
Mono-AMK		0 (0,0)
Mono-KAN		1 (0,8)
Mono-CAP		0 (0,0)
Mono-S		0 (0,0)
Mono-AG		0 (0,0)
AMK, amikacin; CAP, ethambutol; INH, isoniazid; ofloxacin; RIF, rifampicin;	MDR	6 (4,8)
	XDR	0 (0,0)
Total		126

capreomycin; EMB, kanamycin; OFX, mono-résistance ;

MDR : multi-résistance à au moins RIF et INH ; XDR : ultra-résistance (MDR + résistance aux fluoroquinolones + résistance à un antibiotique de seconde ligne injectable)

V. Production scientifique

V.1. Publications

Néant

V.2. Communications orales

- **Surveillance de la tuberculose multi-résistante (TB-MR) parmi les patients à risque à Madagascar, 2012-2017.** Knoblauch AM, Grandjean Lapierre S, Rakotomanana F, Herindrainy P, Randriamanana D, Raherison M, Rasolofo V, Rakotosamimanana N. Rapport final. Janvier 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo.
- **Situation de la multi-résistante aux antituberculeux à Madagascar, 2012-2017.** Knoblauch AM, Grandjean Lapierre S, Rakotomanana F, Herindrainy P, Randriamanana D, Raherison M, Rasolofo V, Rakotosamimanana N. Présentation orale. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Mai 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo.

V.3. Communications affichées

Néant

Viro-SurvIRA		Surveillance des cas de décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo	
Correspondant : Hasina Joelinotahina RABARISON		Email : rjoely@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/02/2019
Responsable(s) de l'activité : - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : Surveillance, Décès, Infection Respiratoire Aigüe, Antananarivo.			

I. Contexte et justification

Dans le cadre de la surveillance de la Grippe et de 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 la grippe à Madagascar. Pour cela, l'IPM a mis en place une convention avec la commune urbaine d'Antananarivo (CUA) visant à collecter toutes les données relatives à la mortalité au sein de cette commune depuis l'année 2016. Ceci a été réalisé par l'intermédiaire de la direction de la santé publique de la commune (CUA/DSP) anciennement nommée bureau municipal d'hygiène, qui est en charge de la vérification du décès et de la délivrance du certificat de décès en vue d'une autorisation d'inhumer. Dans le cadre de ce partenariat, l'IPM a formé les médecins qui vérifient les décès pour le codage du diagnostic de décès selon le CIM-10 ainsi qu'au remplissage d'un questionnaire élaboré spécifiquement pour cette surveillance.

II. Faits marquants de l'année

Au cours de l'année 2018, des améliorations en termes de complétude et de promptitude lors de la collecte des données ont été notées. Ceci étant lié aux améliorations techniques effectuées lors de l'année précédente. Par ailleurs, le système de vérification et de nettoyage des données a été renforcé au cours de l'année 2018 en augmentant le personnel rattaché à la vérification et en automatisant certaines parties du nettoyage des données saisies.

III. Résultats synthétiques

Du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018, nous avons recensé 10 708 décès (toutes causes confondues, décès à l'hôpital et à domicile) au niveau des 5 arrondissements (1^{er} au 5^e arrondissement) de la commune urbaine d'Antananarivo sous la responsabilité du CUA/DSP. Le 31 décembre 2018, 10 152 fiches de décès (94,8%) étaient parvenues à l'IPM dont 9 260 (86,5%) saisies dans la base de données. Certaines données étaient encore incomplètes. Le nettoyage ainsi que l'analyse des données sont en cours. Néanmoins, parmi tous les décès, la première cause de mortalité dans la commune urbaine d'Antananarivo était les accidents vasculaires cérébraux (16,6% ; n=1 535) suivis de l'insuffisance cardiaque (10,3% ; n=959) (Tableau 1). Les infections respiratoires étaient la troisième cause de décès (5,1% ; n= 472) dont 70,7% (n= 334) survenaient à domicile. Cependant, sur les 752 enfants de moins de 5 ans décédés, les infections respiratoires aiguës (IRA) représentaient la première cause de décès (13,4% ; n=101).

L'analyse démographique des décès associés aux IRA et des taux d'hospitalisations associés à la grippe montre (i) le poids des IRA en terme de mortalité chez des moins de 5 ans et les plus de 50 ans et (ii) le poids important des hospitalisations liées à la grippe chez les moins de 5 ans et les 65 ans et plus.

IV. Impact

Malgré les difficultés rencontrées, la surveillance des décès permet d'avoir un aperçu sur l'impact d'une épidémie, pandémie ou d'une pathologie donnée en termes de mortalité au sein de la communauté d'Antananarivo. Elle permet également de mettre en évidence les caractéristiques et évolutions des décès liés à ces pathologies dans le temps. Enfin, associée à la surveillance de la grippe, ces données nous permettront d'estimer le poids de cette maladie en termes de mortalité et pourront orienter les autorités sanitaires sur des stratégies futures visant à réduire la morbidité et mortalité associée à la grippe dans certaines populations plus vulnérables avec, par exemple, des campagnes de vaccinations ciblées ou des recommandations officielles.

Tableau 1 : Principales causes de décès dans la Commune Urbaine d'Antananarivo par groupe d'âge, 2018 [Source : Certificats de décès, Bureau Municipal d'Hygiène, CUA]

Cause de décès (CIM-10)	< 5 ans	5-14 ans	15-49 ans	>= 50 ans	Total
Accident Vasculaire Cérébral	14	6	442	1073	1 535
Insuffisance Cardiaque	27	20	227	685	959
Infections Respiratoires Aigues	101	59	113	199	472
Autres	610	376	2227	3081	6294
Toutes causes	752	461	3009	5038	9260

Tableau 2 : Taux moyens annuels de décès associés aux Infections respiratoires aiguës (IRA) et d'hospitalisations associées à la grippe pour 100 000 habitants à Antananarivo de septembre 2016 à août 2018. [Sources : CNR Grippe (IPM), Bureau Municipal d'Hygiène (CUA) et INSTAT]

Groupe d'âge	Taux de décès associés aux IRA (pour 100 000 habitants)	Taux d'hospitalisations associées à la grippe (pour 100 000 habitants)
< 5 ans	53	168
5-24 ans	6	13
25-49 ans	34	11
50-64 ans	78	27
≥ 65 ans	321	76
Total	37	40

V. Production scientifique

Néant

Viro-SurvGIR		Surveillance de la grippe et des infections respiratoires aiguës à Madagascar	
Correspondant : Jean-Michel HERAUD	Email : jmheraud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 24/02/2019	
Responsable(s) de l'activité : - Noroso RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, noroso@pasteur.mg - Joelinotahiana RABARISON , Unité de Virologie, rjoely@pasteur.mg - Prisca RATOVOARISOA , Unité de Virologie, rprisca@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, laurence@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : surveillance, grippe, infection respiratoire aiguë, Madagascar			

I. Contexte et justification

La surveillance sentinelle de la grippe à Madagascar se base sur 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, et de détecter rapidement toute apparition de nouvelle souche capable de provoquer une épidémie ou une pandémie.

II. Faits marquants de l'année

II.1. Surveillance des ILI

En 2018, le Centre National de Référence pour la grippe (CNRG) a traité 927 prélèvements de patients présentant des syndromes pseudo-grippaux (ILI). L'âge médian des cas suspects était de 3,1 ans (1 jour à 72 ans). Le pourcentage de positivité pour la grippe était de 29,0% (269/927) dont 17,5% (162/927) étaient positifs pour la grippe A et 13,4% (124/927) positifs pour la grippe B. L'année 2018 a été caractérisée par une forte activité grippale pendant le premier trimestre de l'année avec une co-circulation du virus A/H1N1/pdm/09 et du virus grippal B (lignée Yamagata) (Figure 1). Une petite circulation du virus A/H1N1/pdm/09 a également été observée entre août et octobre.

II.2. Surveillance des SARI

En 2018, 136 prélèvements issus des patients répondant à la définition de cas de SARI ont été collectés. L'âge médian des cas suspects était de 1 an (2 jours à 40 ans). Au moins un virus respiratoire a été identifié chez 32,4% (44/136) des patients. Les virus grippaux, le VRS, les rhinovirus représentaient respectivement 19,9% (27/136), 18,4% (25/136) et 3,7% (5/136) parmi les échantillons testés. Des cas de SARI ont été rapportés presque toute l'année avec une circulation importante de VRS durant le premier trimestre.

II.3. Caractérisation antigénique et moléculaire des souches grippales isolées à Madagascar en 2018

Des isolats ont été envoyés au Centre Collaborateur OMS à Londres et au CDC, dans le cadre de la caractérisation des souches de virus circulant dans le monde afin d'adapter la composition vaccinale annuelle. Les souches malgaches A/H1N1/pdm/09 analysées appartiennent aux clusters génétiques 6B.1 et sont antigéniquement proches de la souche de référence A/Michigan/45/2015 qui était la souche vaccinale recommandée pour l'hémisphère sud en 2018. Les isolats B/Yamagata appartiennent au sous-cluster génétique 3 dans lequel se trouve la souche vaccinale B/Phuket/3073/2013 recommandée pour l'hémisphère sud pour l'année 2018.

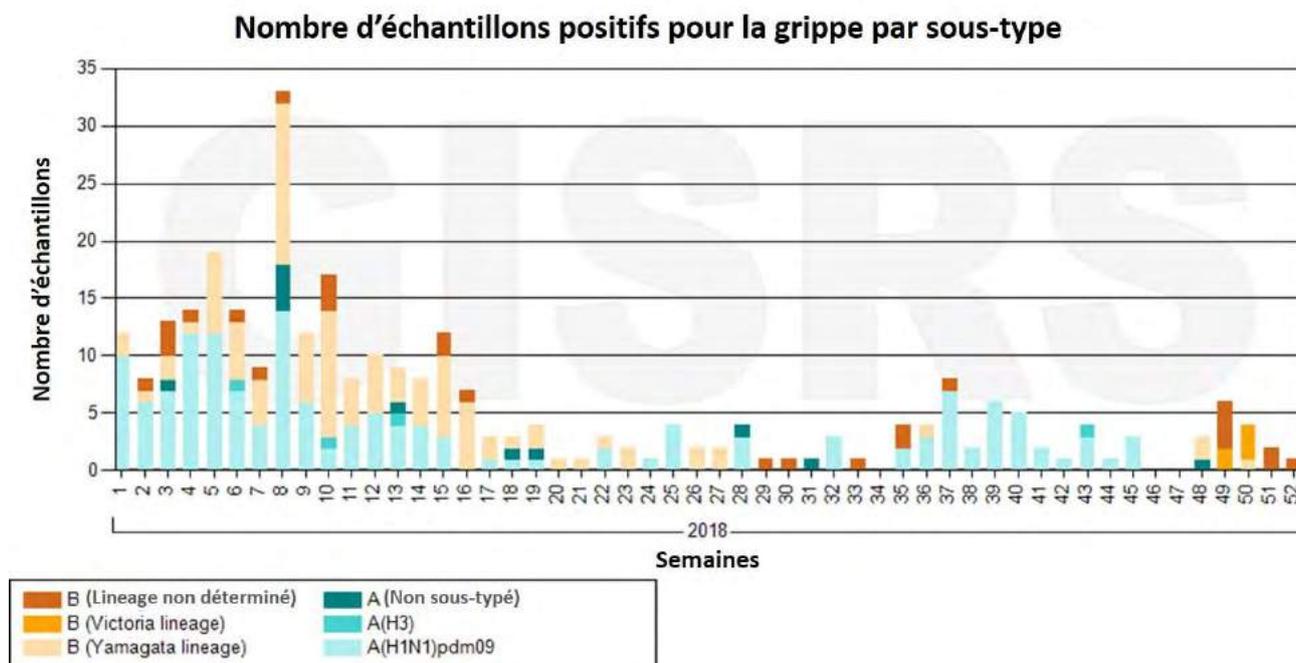


Figure 1 : Détection des virus grippaux à Madagascar du 1^{er} janvier au 31 décembre 2018. [Source : CNR Grippe Madagascar, FluNet, *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*]

II.4. Contrôle externe OMS de la qualité

Pour la 5^{ème} année consécutive, le CNRG a obtenu 100% de réussite aux deux récents contrôles externes de la qualité (CEQ) coordonnés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'objectif de ces deux CEQ, est de tester d'une part les capacités des laboratoires à détecter l'ensemble des virus grippaux humains et aviaires circulant à l'échelle mondiale et d'autre part la capacité de certains laboratoires à isoler les virus grippaux saisonniers. Ceci entre dans le cadre des activités du système mondial de surveillance et de riposte contre la grippe (GISRS). L'équipe du CNR Grippe a pu identifier moléculairement et avec 100% d'exactitude, l'ensemble des virus grippaux humains saisonniers (H1, H3 et B) ainsi que les virus grippaux aviaires (H5, H7 et H9). Par ailleurs, le test moléculaire mis en place récemment au CNR, pour la détection des souches résistantes à l'Oseltamivir, a permis également d'identifier correctement la souche résistante présente dans le contrôle qualité. Enfin, le CNR a réussi avec 100% de succès l'isolement sur cellule et la caractérisation antigénique des virus grippaux humains (H1, H3 et B).

III. Impact

Les données recueillies annuellement permettent de suivre la circulation de la grippe à Madagascar et d'estimer les étiologies des ILI et SARI ainsi que leurs poids respectifs. En outre, les souches isolées sont utiles afin d'adapter le choix des souches composant le vaccin annuel de la grippe.

IV. Production scientifique

IV.1. Publications

- **Epidemiology of severe acute respiratory infections from hospital-based surveillance in Madagascar, November 2010 to July 2013.** [Razanajatovo NH](#), [Guillebaud J](#), Harimanana A, Rajatonirina S, Ratsima EH, Andrianirina ZZ, Rakotoariniana H, Andriatahina T, [Orelle A](#), Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Richard V, [Heraud JM](#). *PLoS One* 2018;13(11):e0205124. IF : 2,766

- **Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014.** Caini S, Spreeuwenberg P, Kuznierz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, Wangchuk S, Gyltshen S, Ferreira de Almeida WA, Pessanha Henriques CM, Njouom R, Vernet MA, Fasce RA, Andrade W, Yu H, Feng L, Yang J, Peng Z, Lara J, Bruno A, de Mora D, de Lozano C, Zambon M, Pebody R, Castillo L, Clara AW, Matute ML, Kosasih H, Nurhayati, Puzelli S, Rizzo C, Kadjo HA, Daouda C, Kiyanbekova L, Ospanova A, Mott JA, Emukule GO, Heraud JM, Razanajatovo NH, Barakat A, El Falaki F, Huang SQ, Lopez L, Balmaseda A, Moreno B, Rodrigues AP, Guiomar R, Ang LW, Lee VJM, Venter M, Cohen C, Badur S, Ciblak MA, Mironenko A, Holubka O, Bresee J, Brammer L, Hoang PVM, Le MTQ, Fleming D, Séblain CE, Schellevis F, Paget J; Global Influenza B Study group. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):269. doi: 10.1186/s12879-018-3181-y. IF : 2,620

IV.2. Communications orales

- **Burden and Epidemiology of Influenza- and Respiratory Syncytial Virus-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalization in Madagascar, 2011-2016.** Rabarison J, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM. The 2nd International Meeting on Respiratory Pathogens. 7-9 mars 2018. Singapore.

IV.3. Communications affichées

Néant

VIRO-EPI-RC-SurvRo		Surveillance biologique de la rougeole à Madagascar	
Correspondant : Jean-Michel HERAUD		Email : jmheraud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 01/03/2019
Responsable(s) de l'activité :		Lieux des travaux Tous les districts de Madagascar	
<ul style="list-style-type: none"> - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY, Unité de Virologie, richter@pasteur.mg - Mahery RATSITORAHINA, Direction, mahery@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, laurence@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, aharim@pasteur.mg - Laurence BARIL, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg 			
Mots-clés: Rougeole, Epidémie, Génotypage, Sérologie, Surveillance			

I. Contexte et justification

La surveillance de la rougeole est essentiellement clinique. L'échantillonnage biologique est préconisé pour confirmer les cas suspects de rougeole et détecter un début de flambée épidémique³ dans un district sanitaire. La notification de tous les cas et les décès de rougeole (suspects, avec lien épidémiologique et confirmé au Laboratoire National de Référence (LNR)) est centralisée au niveau du Ministère de la Santé Publique (MSP). Des prélèvements biologiques (sang, écouillons gingivaux) sont effectués pour un nombre définis de cas suspects de rougeole selon les directives du MSP. Les prélèvements biologiques sont acheminés au LNR situé au sein de l'Unité de Virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Le diagnostic biologique réalisé par le LNR repose (i) sur la mise en évidence dans le sérum d'anticorps spécifiques (IgM) dirigés contre le virus de la rougeole ; ou (ii) la détection du virus par des tests moléculaires, à partir d'écouillons gingivaux.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2018 est marquée par l'émergence de la première épidémie majeure de rougeole depuis la mise en place de la vaccination anti-rougeoleuse par le Programme Elargie de la vaccination en 2004. Cette épidémie a démarré à la semaine du 27 août 2018 et est encore active en 2019.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

III.1. Surveillance de la rougeole

Au 31 décembre 2018,

- Nombre de cas suspects de rougeole : 2 243
- Nombre d'échantillons sanguins reçus : 2 222
- Nombre d'échantillons gingivaux reçus : 78
- Sex ratio (Homme/Femme) : 0,96 (1 096/1 147)
- Age médian des cas notifiés : 8 ans (1 mois à 74 ans)

¹ Flambée épidémique = Confirmation biologique d'au moins 3 cas de rougeole dans la zone desservie d'une formatin sanitaire ou d'un district en un mois (4 semaines)

² Le taux de positivité des échantillons exprimé en pourcentage est défini comme étant le rapport entre le nombre d'échantillons positifs sur le nombre d'échantillons testés pour une période donnée.

- Taux de positivité global⁴ : 25,5% (637/2 239) avec un taux avoisinant les 50% à partir de la semaine du 15 octobre 2018 (Figure 1)
- Sur les 104 districts notifiants : 97 avaient des cas confirmés dont 69 en flambées épidémiques (Figure 2).
- Mise en évidence de la circulation du virus de la rougeole (génotype B3) à la semaine du 1^{er} octobre 2018.

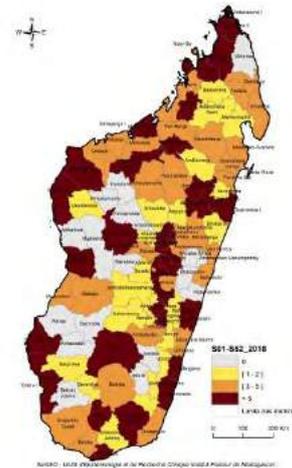
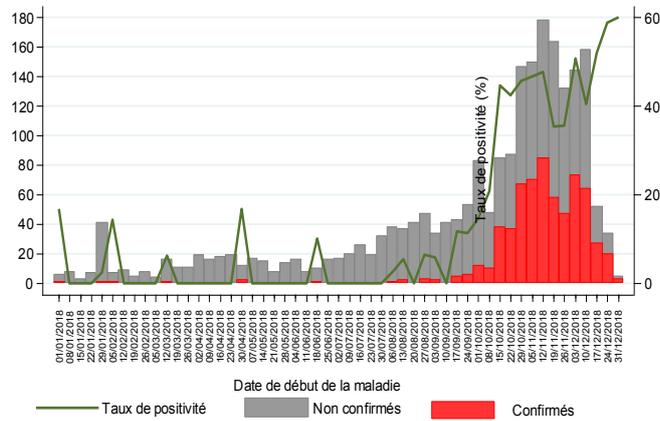


Figure 1 : Taux de positivité et de cas confirmés et du taux de positivité en fonction de la semaine de début de la maladie (n= 2243) du 1^{er} janvier au 31 décembre 2018 [Source : LNR Rougeole, IPM]

Figure 2 : Distribution géographique par district des cas confirmés de rougeole du 1^{er} janvier au 31 décembre 2018 [Source : LNR Rougeole, IPM]

III.2. Surveillance des décès associée à la rougeole dans la commune urbaine d'Antananarivo

Dans le cadre d'une convention entre l'IPM et la commune urbaine d'Antananarivo, l'unité de Virologie collecte toutes les données relatives à la mortalité au sein de cette commune depuis l'année 2016 (voir Fiche **Viro-SuDIRA**). Dans le contexte de l'épidémie de rougeole, nous avons collecté les données relatives aux décès suspects ou probables de rougeole (CIM-10 B05). Les analyses préliminaires montrent que 129 décès associés à la rougeole ont été notifiés entre les mois d'octobre (semaine 43) et le 31 décembre 2018. Un pic de notification de décès associés à la rougeole est observé en semaine 46 (Figure 3)

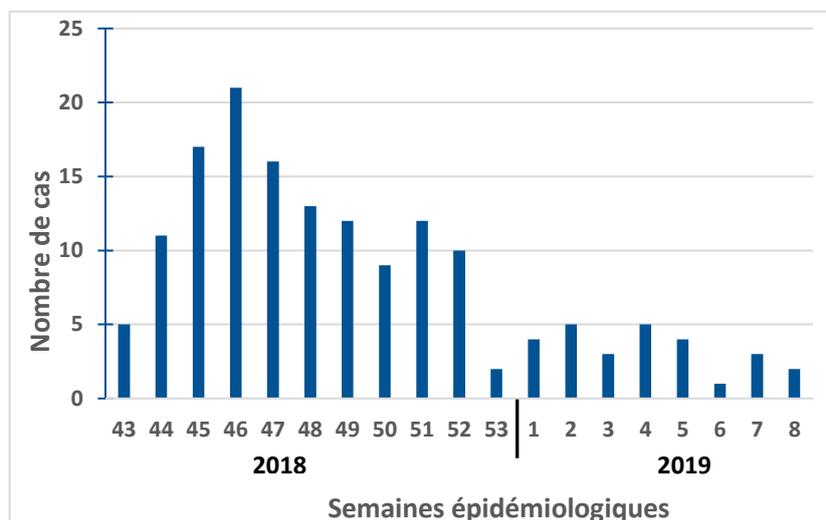


Figure 3 : Distribution du nombre de décès suspects ou probables de rougeole par semaine à Antananarivo. [Source : Source : Certificats de décès, Bureau Municipal d'Hygiène, CUA]

Sur les 129 décès survenus en 2018, l'âge moyen était de 3,4 ans (2 mois à 24 ans). Le sexe ratio H/F était de 1,1 et 82% des cas étaient âgés de moins de 5 ans. Il est à noter que 76,7% des décès sont survenus à domicile.

III.3. Projets de recherche en cours de discussion avec le MSP

Cette épidémie unique est l'occasion de développer des projets de recherche afin de mieux comprendre cette épidémie et améliorer la surveillance de cette maladie. Les projets en cours et en discussion avec nos différents partenaires sont :

- Evaluation de la performance de la PCR sur les prélèvements alternatifs (selles, urines) pour poser le diagnostic de la rougeole ;
- Evaluation de la protection anti-rougeoleuse en communautaire ;
- Evaluation de la performance de l'autopsie verbale pour estimer le nombre de cas de décès lié à la rougeole.

IV. Impact

Lors d'un article publié en juin 2018 en collaboration avec l'Université de Princeton, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health et l'Institut Pasteur à Paris, nous avons posé le risque pour Madagascar d'une épidémie majeure de rougeole. Cette hypothèse basée sur les données sérologiques nationales en analysant plus de 1 000 sérums collectés dans le cadre de la surveillance de la rougeole entre 2013 et 2015, montrait que l'interruption de la circulation du virus de la rougeole couplée à une couverture vaccinale en deçà des objectifs (<90%) avait conduit à l'accumulation d'individus susceptibles (non immunisés par la vaccination ou l'infection naturelle) notamment dans le groupe d'âge des 10-15 ans.

Une seconde étude en cours de publication semble montrer que le programme de vaccination en routine se caractérise par une certaine hétérogénéité spatiale et temporelle dans la façon dont les enfants sont vaccinés. Évaluer la façon dont les composantes saisonnières affectent le niveau d'immunité des enfants en âge d'être vacciné donnera des informations importantes pour développer des stratégies visant à éliminer les poches d'enfants non vaccinés dans le pays. Ces stratégies s'appliquent non seulement à la rougeole mais aussi à d'autres maladies entrant dans le programme élargie de la vaccination.

Par ailleurs, la surveillance de la rougeole a permis :

- d'améliorer les moyens de diagnostic permettant une identification rapide des districts en flambées épidémiques et de déclencher une riposte rapide.

- de fournir des informations utiles pour la prise de décision de l'équipe du Ministère de la Santé Publique sur la politique de vaccination contre la rougeole à Madagascar.
- de développer l'outil « autopsie verbale » permettant d'évaluer et décrire les décès communautaires liés à la rougeole durant cette flambée épidémique.

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Revealing Measles Outbreak Risk With a Nested IgG Serosurvey in Madagascar.** Winter AK, Wesolowski AP, Mensah KJ, Ramamonjiharisoa MB, Randriamanantena AH, Razafindratsimandresy R, Cauchemez S, Lessler J, Ferrari MJ, Metcalf CJE, Héraud JM. *Am J Epidemiol* 2018; 187(10): 2219-2226. IF : 4,322

V.2. Communication orale

Néant

V.3. Publications

Néant

Viro-SurvRage		Surveillance laboratoire de la Rage à Madagascar	
Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY		Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 08/02/2019
Responsable(s) de l'activité : - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Lalaina Harivony Nomenjanahary , Unité de Virologie, lalaina@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : Surveillance - Rage			

I. Contexte et justification

La rage est endémique à Madagascar et est essentiellement de type canin. La surveillance biologique de la rage à Madagascar est passive et supportée financièrement par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Elle consiste à la détection du virus de la rage dans les échantillons reçus au laboratoire national de référence (LNR) pour la rage. Pour les animaux, le laboratoire reçoit soit des têtes entières soit des biopsies de cerveaux. Pour les cas humains, il s'agit de biopsies de peau prélevées au niveau de la nuque, d'un prélèvement de cerveau ou d'un échantillon de liquide céphalo-rachidien. La technique de référence est l'immunofluorescence directe, elle est utilisée sur les échantillons de biopsie cérébrale. D'autres techniques sont également disponibles : ce sont l'isolement sur des cellules de neuroblastome de souris, et des techniques d'amplification moléculaire. Le diagnostic de la rage est pris en charge totalement par l'IPM et ce service est assuré à titre gratuit pour la population malagasy.

II. Faits marquants de l'année

L'élaboration du plan national pour le contrôle de la rage en collaboration avec le Ministère de la Santé Publique, le Ministère de l'agriculture et de l'élevage et le « Global Alliance for rabies control » ouvre une nouvelle perspective dans l'amélioration des activités concernant le contrôle de la rage dont la surveillance laboratoire.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2018, le LNR a reçu 75 échantillons d'animaux et 9 échantillons humains. Un échantillon humain n'a pas pu être traité pour non-conformité. Le nombre total d'échantillons reçus en 2018 était en diminution de 30% par rapport à l'année 2017 ($N_{2017}=107$), mais restait dans la moyenne des 5 dernières années (97,6).

Ces échantillons provenaient de 18 districts de Madagascar avec une confirmation de la circulation rabique dans 17 districts (Figure 1).

Les échantillons de cerveaux de chiens représentaient 80% ($n=60$) des échantillons animaux reçus. D'autre part, 6 échantillons bovins et 9 échantillons de chats ont été reçus au LNR. Six chats, 1 bovin et 53 chiens étaient responsables de cas de morsure. Neuf chiens n'avaient pas de propriétaire.

Parmi ces échantillons, 61,8% ($n=47$) étaient positifs à la rage (Tableau 1). Parmi ces cas positifs, 44 provenaient d'animaux mordeurs. Parmi les personnes exposées à ces animaux mordeurs ($n=44$), seulement 22 ont débuté leur prophylaxie post-exposition (PPE) avant le diagnostic. Les autres ont débuté leur PPE seulement après que le résultat du test soit obtenu.

Sur les 9 cas humains suspects de rage, 8 ont pu être testés et parmi ceux-ci, 5 (62,5%) étaient confirmés de rage humaine.

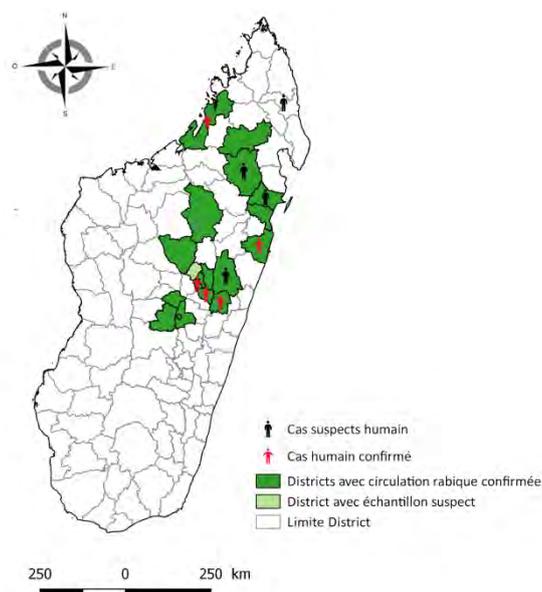


Figure 1 : Répartition géographique des cas suspects et confirmés de rage humaine et animale à Madagascar en 2018. [Source : LNR Rage (IPM) et Direction de la veille sanitaire et de la surveillance épidémiologique (DVSSE) du Ministère de la Santé Publique].

Tableau 1 : Nombre d'échantillons animaux reçus et nombre de positifs pour la rage en 2018 selon l'espèce animale

Espèce	Reçus	Positifs	% Positivité
Chien	60	40	66,7
Chat	9	2	22,2
Zébu	6	5	83,3
Total	75	47	62,7

IV. Impact

Le laboratoire permet actuellement de mesurer l'ampleur des efforts à fournir pour lutter contre la rage humaine transmise par les chiens.

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Healthcare utilization, provisioning of post-exposure prophylaxis, and estimation of human rabies burden in Madagascar.** Rajeev M, Edosoa G, Hanitriniaina C, Andriamandimby SF, Guis H, Ramiandrasoa R, Ratvoson R, Randrianasolo L, Andriamananjara M, Heraud JM, Baril L, Metcalf CJE, Hampson K. *Vaccine* 2018; Nov 30. pii: S0264-410X(18)31520-2. IF : 3,285
- **Hydrophobia of human rabies.** Tongavelona JR, Rakotoarivelo RA, Andriamandimby SF. *Clin Case Rep* 2018; 6(12):2519-2520.

V.2. Communications orales

- **La Rage : Rôle de l'Institut Pasteur de Madagascar.** Héraud JM, Andriamandimby SF, Ramiandrasoa R. Journée Mondiale contre la Rage, 28 septembre 2018, Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

Néant

Viro-SurvPolioPFA		Surveillance des poliovirus et des paralysies flasques aiguës à Madagascar	
Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY		Email : richter@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 27/02/2018
Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg		Lieux des travaux : Tous les districts de Madagascar	
Mots-clés : Surveillance, Poliovirus, Paralysie Flasque Aigue (PFA)			

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 notifiés à l'île Maurice.

II. Faits marquants de l'année

Au cours de l'année 2018, le laboratoire a analysé 3 014 échantillons de selles parmi lesquels 1 276 sont des échantillons de cas de PFA et 1 738 étant des contacts. Parmi les 639 cas de PFA, 632 provenaient de Madagascar et 7 de l'île Maurice (Tableau 1).

II.1. Situation à Maurice

Tous les prélèvements en provenance de l'île 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 pu être isolé à partir de ces selles.

II.2. Situation à Madagascar

Concernant la performance de la surveillance en 2018, nous avons observé une amélioration sur le nombre de prélèvements arrivant au laboratoire dans de bonnes conditions par rapport aux années précédentes. En revanche, le pourcentage d'échantillons reçus au laboratoire dans les 3 jours reste en-dessous de l'exigence ($\geq 80\%$) (Tableau 2). Ceci peut s'expliquer, par les difficultés pour certains districts à acheminer les prélèvements vers le laboratoire (insécurité et enclavement).

Cette année, lors du contrôle de qualité, le laboratoire n'a pas atteint le niveau de performance attendu pour la technique moléculaire de différenciation intratypique des poliovirus (60%). Après investigation l'erreur provenait d'une inversion entre deux tubes lors de la réalisation du contrôle qualité. Des mesures correctrices ont été mises en place et le problème a été résolu.

En 2018, 100% des district sanitaires ont notifié au moins un cas de PFA. Il n'y a donc pas eu de district silencieux comme observé certaines années, ce qui est un point d'amélioration. Le taux d'isolement global des Entérovirus non polio (ENPV) était de 12,1% (369/3000). Ce taux était de 10,4% (131/1262) pour les cas de PFA et de 13,3% chez les contacts (232/1738).

Une surveillance de la circulation des poliovirus a été mise en place dans le Région de Melaky par le Ministère de la Santé Publique. Les districts de cette région ont été choisis à cause du faible taux de performance en matière de notification de cas de PFA. Ainsi, depuis Avril 2018, des enfants sains sont prélevés chaque mois et les selles sont envoyées à l'IPM. Les analyses montrent l'absence de détection de poliovirus de type 2 et un taux d'isolement des ENPV de 16,0% (48/300) (Tableau 3).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre des cas de PFA notifiés par pays et les souches isolées en 2018

Pays	Cas (selles)	Contacts	Selles Positives	Isolats identifiés (N)
Madagascar	632 (1 262)	1 738	134	ENPV (369) ; PV1 SL (56) ; PV3 SL (72); NEV (8)
Ile Maurice	7 (14)	0	0	0

ENPV: Entérovirus non polio ; NEV : Non entérovirus ; PV SL : Poliovirus Sabin-like

Tableau 2 : Performance de la surveillance des cas de PFA à Madagascar de 2016 à 2018

Critères	Performance attendue	2016	2017	2018
Nombre de cas de PFA	176	791	713	632
Nombre d'échantillons analysés	352	3 436	3 277	3 000
Echantillons adéquats*	≥ 80%	86,8%	93,9%	95,2%
Réception au labo ≤ 3 jours	≥ 80%	60,0%	60,9%	75,9%
Rendu des résultats ≤ 14 jours	≥ 80%	92,9%	93,9%	98%
Taux d'Entérovirus non polio isolés	≥ 10%	7,7%	6,4%	12,1%
Poliovirus isolés	-	161	134	92
Envoi des souches de poliovirus ≤ 7 jours vers le LRR	≥ 90%	NA	NA	NA
Résultat "Proficiency test" isolement	≥ 90%	95%	95%	95%
Résultat "Proficiency test" DIT et VDPV	≥ 90%	85%	100%	60%

* : 1 cas avec 2 selles collectées dans les 14 jours après le début de la maladie

LRR : Laboratoire Régional de Référence ; NA : non applicable ; DIT : Différenciation intratypique

Tableau 3 : Effectif et taux de détection des virus dans des selles des enfants sains dans la Région Melaky en 2018

Résultat	Nombre d'échantillons (%)								
	Avr.	Mai	Juil.	Août	Sep.	Oct.	Nov.	Déc.	TOTAL
Négatif	25 (65,8)	51 (75,0)	23 (76,7)	23 (76,7)	42 (71,2)	28 (93,3)	27 (90,0)	12 (80,0)	231 (77,0)
ENPV	2 (5,3)	9 (13,2)	7 (23,3)	7 (23,3)	15 (25,4)	2 (6,7)	3 (10,0)	3 (20,0)	48 (16,0)
PV1 SL	4 (10,4)	3 (4,4)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (2,7)
PV3 SL	4 (10,5)	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2,3)
PV1 + PV3 SL	3 (7,9)	3 (4,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (2,0)
	38 (100)	68 (100)	30 (100)	30 (100)	59 (100)	30 (100)	30 (100)	15 (100)	300 (100)

ENPV: Entérovirus non polio ; NEV : Non entérovirus ; PV SL : Poliovirus Sabin-like

IV. Impact

La bonne performance de la surveillance des PFA est essentielle dans le contexte de la déclaration du 21 juin 2018 qualifiant Madagascar comme un pays « Polio free ». Il est donc important de maintenir une surveillance des PFA couplé à la surveillance environnementale des poliovirus en place depuis 2016.

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **Assessment of poliovirus antibody seroprevalence in high risk areas for vaccine derived poliovirus transmission in Madagascar.** Razafindratsimandresy R, Mach O, Heraud JM, Bernardson B, Weldon WC, Oberste MS, Sutter RW. *Heliyon* 2018; 4(3):e00563. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00563.

V.2. Communications orales

- **Experience of Madagascar in implementation of environmental surveillance.** Razafindratsimandresy R. EPI Managers Meeting for East and Southern African Countries. 20-22 March 2018. Kigali, Rwanda

V.3. Communications affichées

- **Assessment of poliovirus antibody seroprevalence in high risk areas for vaccine-derived poliovirus transmission in Madagascar.** Razafindratsimandresy R, Heraud JM, Weldon WC, Mach O, Sutter RW. ASTMH 67th Annual Meeting. 28th October – 1st November 2018. New Orleans, USA.

Viro-SurvArbo		Surveillance des arboviroses à Madagascar	
Correspondant : Claudia FILIPPONE Laurence RANDRIANASOLO		Email : cfilippone@pasteur.mg laurence@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 74	Date de rédaction 15/02/2019
Responsable(s) de l'activité : - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Toky Ramarokoto , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rtheri@pasteur.mg - Laurence BARIL , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés: Surveillance, sentinelle, arboviroses, Madagascar			

I. Contexte et justification

Depuis 2008, l'Unité de Virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) héberge le Centre National de Référence pour les Arbovirus (CNRA) à Madagascar.

II. Faits marquants de l'année

De nouvelles techniques de diagnostic pour la détection du virus de la fièvre Jaune ont été mises en place afin de répondre aux menaces posées par des virus circulants and Afrique continentale.

III. Activité synthétique annuelle

III.1. Méthodes

Les sites sentinelles de Toamasina, Antsiranana et Mahajanga sont censés envoyer hebdomadairement au CNRA les cinq premiers cas de suspicion d'arbovirose diagnostiqués ayant une évolution de la maladie de moins de 5 jours. Par ailleurs, pour chaque patient, deux échantillons de sang (précoce et tardif) sur un tube sec sont recommandés à un intervalle de 7 à 21 jours pour pouvoir conclure l'état sérologique.

A partir des échantillons biologiques reçus, le CNRA effectue en routine les analyses biologiques suivantes :

- tentative d'isolement et recherche des antigènes viraux par immunofluorescence : Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV), Babanki (BBKV), Ngari (NRIV), Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo (CCHFV), Fièvre de la Vallée de Rift (RVFV), Bunyamwera (BUNV), Fièvre Jaune (YFV), Wesselsbron (WESSV) ;
- recherche d'anticorps IgM par ELISA : DENV, CHIKV, West Nile (WNV).
- recherche du génome viral par RT-PCR en temps réel : DENV, CHIKV.

III.2. Résumé surveillance

De janvier à décembre 2018, 323 cas suspects d'arbovirose ont été déclarés par les sites sentinelles, représentant 0,12% des consultations (n=267 879) (Figure 1). La majorité des cas provenait de Toamasina (60% ; 194/323). Un dépassement de la moyenne des cinq dernières années (2012 -2017) a été observé au cours du premier trimestre 2018 (Figure 2). Seul un cas suspect d'arbovirose a été déclaré par le site sentinelle d'Antsiranana durant la semaine 14/2018. Au cours de l'année 2018, le CNRA a reçu et analysé 98 échantillons de sang, dont 81 prélèvements précoces (53 en provenance de Toamasina ; 18 de Mahajanga ; 6 d'Antananarivo ; 4 de Moramanga) et 17 prélèvements tardifs (tous en provenance de Toamasina). Si aucun arbovirus n'a été détecté, des traces sérologiques (présence d'anticorps IgM) ont été mises en évidence à partir des échantillons de sang reçus du site sentinelle à Toamasina :

- IgM contre le virus de la Dengue virus (DENV) à la semaine 10/2018 ;

- IgM contre le virus West Nile virus (WNV) à la semaine 14/2018.

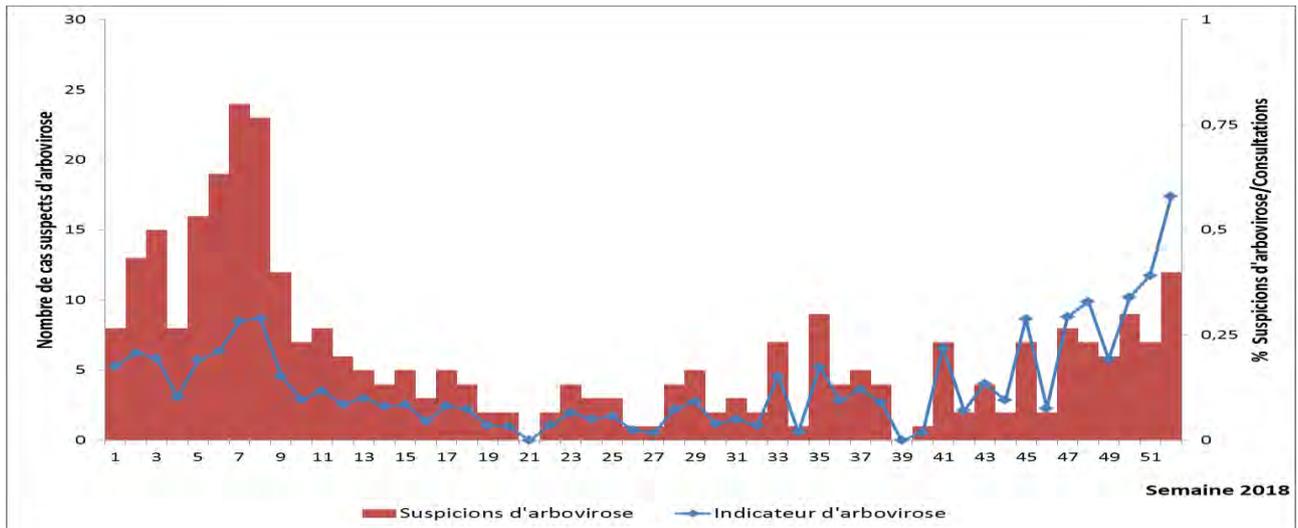


Figure 1 : Evolution des cas suspects d'arbovirose déclarés par les 54 sites sentinelles, Madagascar, 2018.

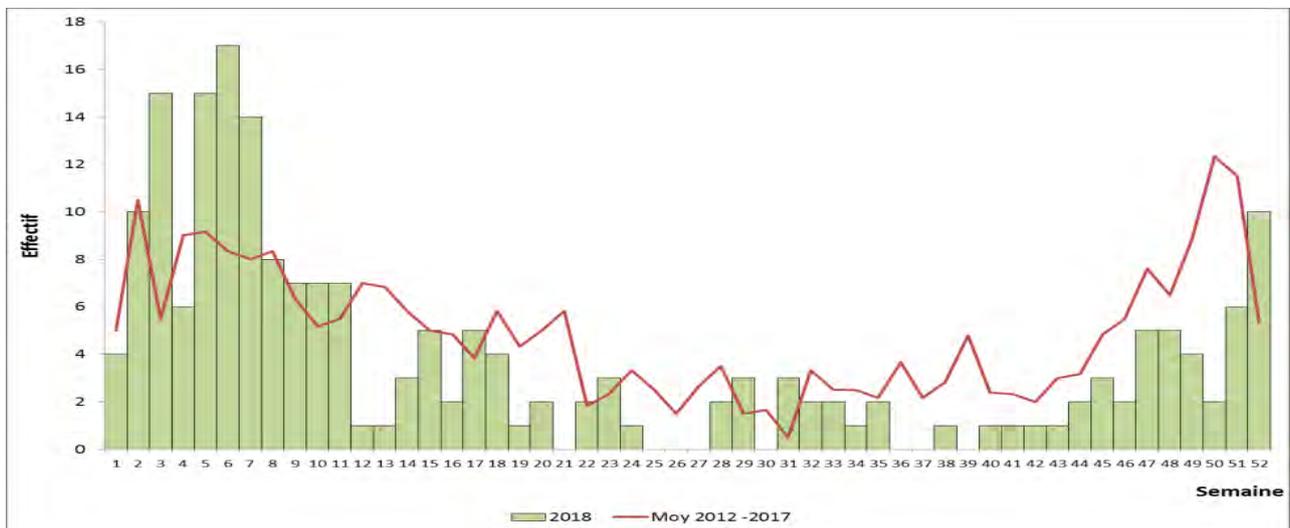


Figure 2 : Evolution des cas suspects d'arboviroses déclarés par le site sentinelle à Toamasina (n=194), 2018.

III.3. Résumé investigation

A la semaine 08/2018, le CNRA a reçu deux échantillons de sang hors sites sentinelles et pour investigation des cas suspects d'arboviroses à Antananarivo. Pour les deux échantillons, la recherche d'arbovirus était négative.

IV. Impact

La surveillance biologique (virologique et sérologique) des arboviroses est effective à Toamasina et Mahajanga. Cependant, l'insuffisance de cas suspect d'arbovirose déclaré par le site sentinelle à Antsiranana incite à identifier un nouveau centre de santé afin de détecter précocement la ré-émergence des arboviroses dans cette ville où une épidémie de Dengue a déjà sévi en 2006-2007.

SM-CTAR		Centre de Traitement Antirabique		
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA		Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 28/02/2018
Responsable(s) de l'activité :		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar		
-	Jocelyne Ninah RAKOTONANAHARY , ninajoce@pasteur.mg	Service	Médical,	
-	Zo Narindra RANDRIANARIVELO , zonarindra@pasteur.mg	Service	Médical,	
Mots-clés: rage, vaccination anti rabique				

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) assure à titre gratuit les personnes exposées à la rage. De plus, le CTAR 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 baisse de 8,17%. Une baisse de 14,92% est à noter pour la fourniture en vaccins antirabique aux 30 autres CTAR de Madagascar.

Le nouveau protocole vaccinal de prophylaxie post-exposition reposant à « 3 passages » est appliqué depuis le mois de novembre :

- J0 : 0,1 ml de vaccin en intradermique sur chaque face deltoïdienne
- J3 : 0,1 ml de vaccin en intradermique sur chaque face deltoïdienne
- J7 : 0,1 ml de vaccin en intradermique sur chaque face deltoïdienne

III. Tableaux d'activité synthétique annuel

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
	Protocole Thaïlandais	Protocole OMS		
Avec sérothérapie	1 545	8	0	1 553
Sans sérothérapie	4 114	15	70	4 199
Total	5 659	23	70	5 752

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques des animaux mordeurs

Caractéristique de l'animal mordeur	Nombre	%
Sauvage	104	1,75
Errant ou disparu	2 336	39,47
Domestique propriétaire connu	3 083	52,08
Domestique abattu ou mort par « maladie »	396	6,70
Total	5 919	100,00

Tableau 3 : Nombre de flacons de vaccins fournis aux centres de traitement anti rabique de Madagascar

Centre de traitement anti rabique	2018
IPM	9 158
Autres CTAR	20 308
Total	29 466

IV. Production scientifique

IV.1. Publications scientifiques

- **Healthcare utilization, provisioning of post-exposure prophylaxis, and estimation of human rabies burden in Madagascar.** Rajeev M, Edosoa G, Hanitriniaina C, [Andriamandimby SF](#), [Guis H](#), [Ramiandrasoa R](#), [Ratovoson R](#), [Randrianasolo L](#), [Andriamananjara M](#), [Heraud JM](#), [Baril L](#), [Metcalf CJE](#), [Hampson K](#). *Vaccine*. 2018 Nov 30. pii: S0264-410X(18)31520-2. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011. IF : 3,285

4. Laboratoires de services et CVI

CBC		Analyses de biologie médicale	
Correspondant : Frédérique RANDRIANIRINA	Email : frederique@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 26/02/2019	
Responsable(s) de l'activité : - Frédérique RANDRIANIRINA , Centre de Biologie Clinique, frederique@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: laboratoire d'analyses médicales polyvalent, accrédité ISO 15189, ouverture 24h/24 et 7j/7			

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 réactivité, de coût et de disponibilité car le laboratoire à Ambatofostikely est ouvert 7j/7 et 24h/24.

Le CBC travaille en collaboration avec le laboratoire CERBA pour les analyses la sous-traitance des analyses qu'il ne réalise pas au sein du laboratoire.

Il est aussi Centre national de référence des salmonelles, shigelles et du choléra avec le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement, et Centre biologique national de surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Le plateau technique comprend 5 secteurs d'activités : Hématologie, Bactériologie, Immuno-sérologie, Biochimie, Anatomico-cytopathologie (cf. **fiches CBC et CBC-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.

Le laboratoire est accrédité par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189.

II. Faits marquants de l'année

Le laboratoire a été accrédité par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189 depuis le 1^{er} décembre 2018. En 2018, le laboratoire a connu une hausse des activités de 16% par rapport en 2017.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Activités synthétiques par secteur

Secteur	Demandes	Nombres de B
Pré analytique	45 260	724 160
Biochimie	91 518	15 435 100
Immuno-sérologie	46 604	10 753 605
Hématologie	74 969	5 561 554
Microbiologie	26 136	4 370 135
LACP	6 342	1 219 730
Vaccination	1 768	Non coté en B
CERBA	19 489	Non coté en B

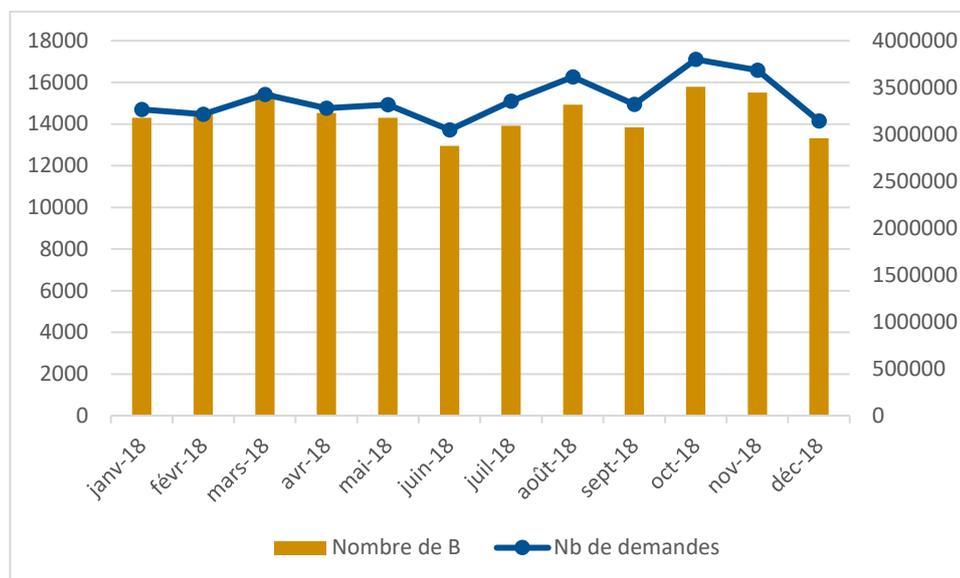


Figure 1 : Activités en nombre de B et de dossiers par mois

En 2018, le CBC a pris en charge **182 183 dossiers** pour une activité de **38 538 718 B**.

IV. Tableaux de résultats annuels

Le CBC en collaboration avec l'unité de Bactériologie expérimentale est Centre Biologique national de référence de la résistance aux antibiotiques.

En 2018, le CBC a pris en charge 20 759 échantillons pour examens bactériologiques (tableau 2), dans le cadre de ses activités de diagnostic.

Tableau 2 : Répartition des prélèvements selon leur type

Types de Prélèvements	Nombres de prélèvements	Bactéries fréquemment isolées
ECBU	10 588	- <i>E.coli</i> - Autres entérobactéries - Enterococcus - Autres bactéries
Prélèvements génitaux	6 554	- <i>E.coli</i> et <i>S agalactiae</i> (bactéries vaginales à haut risque infectieux pour les nouveau-nés) - Enterobactéries - <i>N gonorrhoeae</i>
Coprocultures	843	- Campylobacter - Shigelles - salmonelle
Hémocultures	1014	- Enterobactéries - BGN non fermentaires - Staphylococcus spp

Prélèvements respiratoires (expectorations, lavages broncho alvéolaires,...)	622	- <i>S.pneumoniae</i> - Entérobactéries - <i>H.influenzae</i>
Prélèvements de suppurations superficielles	571	- Enterobactéries - <i>S.aureus</i>
Prélèvements de suppurations profondes	254	- Enterobactéries - BGN non fermentaires
Prélèvements de la sphère ORL	247	- <i>H. influenzae</i> - <i>S.pneumoniae</i> - Levures et Champignons
Prélèvements de Bactériologie diverses	36	- Enterobactéries
Bout de cathéter ou dispositifs médicaux	30	- Enterobactéries - BGN non fermentaires

Sur les 20 759 prélèvements, le laboratoire a isolé et identifié 3 935 bactéries dont le profil de résistance avec les principaux antibiotiques utilisés est renseigné dans les tableaux ci-dessous. La prise en charge des prélèvements bactériologiques a été réalisée conformément au référentiel REMIC 5.1 (5^{ème} édition 2015). Les antibiogrammes ont été réalisés conformément aux référentiels EUCAST CASFM 2017.

Tableau 3 : Résistance des entérobactéries aux antibiotiques

Genres ou espèces	TOTAL	AMP (%Rce)	AMC (%Rce)	CFM et /ou		AMIK (%Rce)	GEN (%Rce)	CARBA (%Rce)
				CTX (%Rce)	CIP (%Rce)			
<i>E.coli</i>	1862	1467 (79%)	519 (28%)	408 (22%)	665 (36%)	18 (1%)	368 (20%)	15 (0.8%)
Proteus	115	70** (61%)	17 (15%)	4 (3%)	15 (13%)	0	11 (10%)	0
Klebsiella	561	561* (100%)	237 (42%)	222 (40%)	235 (42%)	10 (2%)	185 (33%)	18 (3%)
Enterobacter	205	205* (100%)	205* (100%)	104 (51%)	97 (47%)	0	86 (42%)	29 (14%)
Citrobacter	71	71* (100%)	70** (99%)	34 (48%)	47 (66%)	11 (16%)	37 (52%)	18 (25%)
Entérobactéries spp	28	21** (75%)	4** (14%)	5 (14%)	2 (7%)	1 (3.5%)	4 (14%)	1 (3.5%)
Entérobactéries	2842	2395 (84%)	1052 (37%)	780 (28%)	1061 (37%)	40 (1.4%)	691 (24%)	81 (3%)

AMP : ampicilline ; AMC : amino penicilline + acide clavulanique ; CFM : cefixime ; CTX : cefoxitine (C3G) ; CIP : ciprofloxacine ; AMIK : amikacine ; GEN : Gentamicine ; CARBA : carbapénème (imipénème) *Résistance naturelle ** Résistance naturelle pour certaines espèces

Notes :

- Les Enterobacter spp sont les plus résistants 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.

Tableau 4 : Résistance des BGN non fermentaires aux antibiotiques

	TOTAL	TCC (%Rce)	TZP (%Rce)	CAZ (%Rce)	FEP (%Rce)	IMI (%Rce)	AMIK (%Rce)	CIP (%Rce)
Pseudomonas spp	172	69 (40%)	62 (36%)	27 (16%)	53 (31%)	14 (8%)	45 (26%)	78 (45%)
Acinetobacter spp	125	81 (65%)	86 (69%)	NA	71 (57%)	66 (53%)	63 (50%)	74 (59%)
Burkordelia, Stenotrophomomas,...	42	5 (12%)	0	15 (36%)	0	0	0	NA
BGN non fermentaires	339	155 (46%)	148 (44%)	42 (20%)	124 (37%)	80 (24%)	108 (32%)	152 (45%)

TCC : ticarcilline + acide clavulanique ; TZP : piperacilline + tazobactam ; CAZ : ceftazidime (C3G) ; FEP : cefpirome (C4G) ; IMI : imipénème ; CIP : ciprofloxacine ; SXT : sulfamethoxazole- trimethoprime.

Notes :

Les BGN non fermentaires sont souvent isolées des prélèvements hospitaliers des souches hospitalières

Les bactéries RESISTANTES aux C3G (CAZ) sont fréquemment MULTIRESISTANTE avec les fluoroquinolones et Gentamicines.

Les bactéries RESITANTES aux CARBAPENEMES et AMIKACINE sont en légère augmentation par rapport en 2017.

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>	287	36 (13%)	26 (9%)	21 (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	PSDP (% Rce)	ERY (% Rce)	CRO (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>S. pneumoniae</i>	52	4 (8%)	14 (27%)	3 (6%)	1 (2%)

Pneumocoques à sensibilité diminuée aux pénicillines ; ERY : érythromycine ; CRO : ceftriaxone ; VANCO : vancomycine

Tableau 7 : Résistance des *H. influenzae* aux antibiotiques. PSPD : pneumocoques

	TOTAL	AMC (% Rce)	NAL (% Rce)	SXT (% Rce)
<i>Haemophilus influenzae</i>	16	3 (19 %)	3 (19%)	9 (56%)

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>	180	0 (0%)	20 (11 %)	7 (4%)	2 (1%)

AMP : ampicilline ; ERY : érythromycine ; SXT : sulfaméthoxazole- triméthoprime; GLYCO : glycopetptides

Tableau 9 : Résistance des *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques

	TOTAL	CIP (% Rce)	CRO	SPCTINO	AZYT
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	83	79 (88%)	3 (4%)*	0	0

CIP : ciprofloxacine ; CRO : ceftriaxone ; SPCTINO : spectinomycine ; AZYT : azytromycine

Note :

- La résistance à la ciprofloxacine est très élevée et a augmenté par rapport en 2016 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. L'apparition de la résistance aux C3G en 2017 est à confirmer et à surveiller.

Tableau 10: Résistance des *Enterococcus spp* aux antibiotiques

	TOTAL	AMP (% Rce)	FQ (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>Enterococcus spp</i>	423	40 (9%)	121 (29%)	5 (1%)

V. Impact

L'ouverture du laboratoire 24h/24 et 7j/7 au service du public et le délai de rendu des résultats demandé en urgence dans les deux heures suivant la prise en charge à l'accueil, a largement contribué à la prise en charge des patients.

La nomination du laboratoire en tant que centre biologique national de la résistance des bactéries aux antibiotiques contribue à la prestation de conseil pour les stratégies thérapeutiques des infections bactériennes.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications scientifiques

- **Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014.** Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Herindrainy P, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Feno H, Hariniaina-Ratsima E, Rahelivavao T, Ndir A, Goyet S, Piola P, Randrianirina F, Garin B, Collard JM, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E. *Emerg Infect Dis.* 2018 Apr; 24(4):710-717. doi: 10.3201/eid2404.161977
- **Epidemiology of severe acute respiratory infections from hospital-based surveillance in Madagascar, November 2010 to July 2013.** Razanajatovo NH, Guillebaud J, Harimanana A, Rajatonirina S, Ratsima EH, Andrianirina ZZ, Rakotoariniaina H, Andriatahina T, Orelle A, Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Richard V, Heraud JM. *PLoS One.* 2018 Nov 21;13(11): e0205124. doi: 10.1371/journal.pone.0205124.

CBC-LACP		Laboratoire d'anatomocytopathologie	
Correspondant : Clairette RAHARISOLO	Email : claire@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2019	
Responsable(s) de l'activité : - Clairette RAHARISOLO , Centre de Biologie Clinique, claire@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: laboratoire d'anatomocytopathologie			

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 le laboratoire CERBA en France.

II. Faits marquants de l'année

Pour faire face à la forte augmentation de nos activités en 2017 qui n'ont pas cessé de croître pendant le premier semestre de l'année 2018, nous avons commencé la sous-traitance avec le laboratoire CERBA en Septembre 2018. L'envoi concerne tous les examens anatomopathologiques et les frottis cervicaux utérins durant l'absence des médecins responsables. Pour les examens anatomopathologiques, certains cas « difficiles » et les prélèvements avec prise en charge sont également sous-traités même en présence du Dr Clairette.

III. Activités de diagnostic

En 2018, les activités restent stables. En nombre de B, nous constatons une baisse de 2% du nombre de B par rapport à 2017 (1 219 310 B vs 1 247 010 B en 2017) (cf figure 1). Les recettes ont augmenté de 4% en Ariary, mais la baisse de la parité par rapport à l'euro a entraîné une baisse de 7,28% de la recette en euros. Le nombre de demandes est également stable, il est de 6370 vs 6735 en 2017 (tableau I). Ces demandes correspondent à 6447 examens effectués.

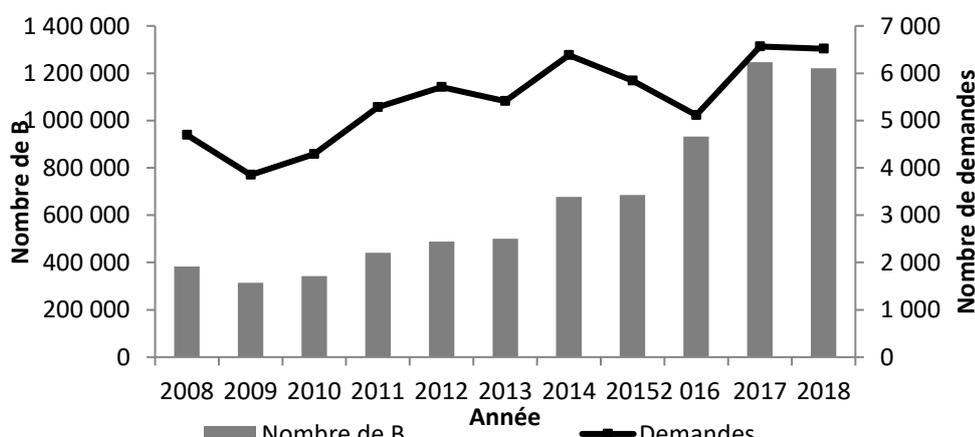


Figure1 : Evolution des activités de LACP de 2008 à 2018

Répartition des dossiers enregistrés selon les examens demandés

- Examens anatomopathologiques et Immunohistochimiques	:	2074
- Frottis cervicaux utérins	:	3615
- Cytologies diverses	:	681

Tableau 1 : Comparaison des examens effectués en 2017 et 2018

	2017		2018	
	n	B	n	B
Frottis cervicaux utérins	3 839	614 240	3 615	578 400
Examens anatomopathologiques	2 105	527 020	1 970	536 060
Cytotonctions / cytologies diverses	694	105 750	681	104 850
Immunohistochimie	97	0	104	
Total	6 735	1 247 010	6 370	1 219 310

Remarque : L'examen immunohistochimique n'est pas côté en B, il a un tarif fixe de 275 euros par demande.

III.1. Examens anatomopathologiques du 1er janvier au 31 décembre 2018

Tableau 2 : Distribution des types de prélèvements anatomiques

Types de prélèvement anatomique	n	B
Biopsies uniques, multiples, étagées ou biopsies exérèses	185	243 730
Pièces opératoires simples, cônisation, produits de curetage, pièces de résection	572	125 790
Pièces opératoires complexes	393	166 540
Total	2 150	536 060

Remarque : Un dossier enregistré pour un examen anatomopathologique pourrait comporter un ou plusieurs types de prélèvements anatomiques. Ce qui explique la différence entre le nombre des types de prélèvement anatomique et celui des dossiers enregistrés.

Tableau 3 : Classification des résultats des examens anatomopathologiques

	Dossiers	%
Pathologie tumorale	800	38,57
Pathologie bénigne non tumorale	1014	48,89
Prélèvements sans lésion particulière (normal)	225	10,84
Prélèvement non concluant	35	1,70
Total	2074	

Sur les 2074 dossiers enregistrés, une pathologie tumorale a été observée sur 800 dossiers soit 38,57% 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 55,75% (446/800 cas), les tumeurs bénignes font 40,75% (326/800 cas), les tumeurs secondaires ou métastatiques représentent 3,50% (28/800).

De plus, 63% (281/446 cas) des cancers primitifs ont été diagnostiqués chez des sujets de sexe féminin avec un âge moyen de 52,75 ans ; 37% (165/446 cas) ont été diagnostiqués chez des sujets de sexe masculin dont l'âge moyen est de 56,23 ans.

Tableau 4 : Localisations des cancers primitifs diagnostiqués en anatomopathologie

Localisation	n	%
Sein	130	29,1
Segment recto-colique	51	11,4
Col utérin	40	9,0
Ganglion (lymphome)	35	7,8
Prostate	25	5,6
Endomètre	16	3,6
Estomac	14	3,1
Appareil broncho-pulmoiaire	12	2,7
Œsophage	12	2,7
Ovaire	9	2,0
Rein et vessie	9	2,0
THyroïde	8	1,8
Localisation diverses	85	19,1
Total	446	100,0

Chez la femme, les cancers du sein suivis de ceux du col de l'utérus et du segment recto-colique sont les cancers les plus fréquents. Ils représentent successivement 126/281 des cas (44,83%), 40/281 des cas (14,23%) et 21/281 des cas (7,47%).

Chez l'homme, les cancers les plus fréquents sont : les cancers colo-rectaux (33/165, soit 20%), les cancers de la prostate (24/165, soit 14,54%) et les lymphomes à localisation ganglionnaire (22 cas/165, soit 13,33%). Quatre cas de cancer du sein ont été diagnostiqués chez l'homme.

Les cancers diagnostiqués chez l'enfant de 0 à 15 ans sont au nombre 14.

Etude immunohistochimique

Par rapport à l'année 2017, le nombre de demandes d'examen immunohistochimique a augmenté de 7% (104 vs 97 en 2017). Plus de la moitié des demandes (56/104 cas) concernent les récepteurs hormonaux des cancers du sein.

III.2. Frottis cervicaux utérins (FCU)

Cette activité est assurée par le Docteur Rakotonanahary Narindra. La classification de Bethesda 2014 est utilisée pour les comptes rendus (tableau V à VII). Nous avons enregistré 3615 demandes de FCU (vs 3839 en 2017) avec un nombre de B de 578 400 (vs 614 240 B en 2017). Cette légère baisse s'explique par l'envoi des prélèvements FCU au laboratoire CERBA pendant l'absence de Dr Narindra (Septembre et Décembre 2018).

Tableau 5 : FCU classification par catégorie

Catégorie	n	%
NILM	3472	96,04
OTHER	8	0,22
ATMAL	94	2,60
ATGLA	39	1,08
INCLASSABLE	1	0,03
Non satisfaisant	1	0,03
Total	3615	

Tableau 6 : FCU les atypies malpighiennes

Diagnostic	n	%
LSIL	12	12,77
HSIL	15	15,96
ASCUS	45	47,87
ASCH	19	20,21
CENK	1	1,06
CEK	2	2,13
Total	94	

Tableau 7: FCU les atypies glandulaires

Diagnostic	n	%
AGCSAI	26	66,67
AGC en faveur d'une néoplasie	11	28,21
Adénocarcinome in situ	1	2,56
AGC andométriales SAI	1	2,56
Total	39	

Signification des abréviations

NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy
OTHER: endometrial cells in a woman ≥ 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 SAI: Atypical glandular cell not otherwise specified

III.3. Cytologies liquidiennes :

En 2018, 681 demandes d'examen cytologique ont été enregistrées, correspondant à 682 prélèvements (Tableau VIII). Le nombre de B a légèrement diminué : 104850 vs 105750 en 2017

Tableau 8 : cytologies liquidiennes

Types de prélèvement	n	%
Liquide pleural	224	32,8
Liquide d'ascite	142	20,82
LBA et liquide d'aspiration bronchique	111	16,28
Cytoponction thyroïdienne	51	7,48
LCR	39	5,72
Cytoponction ou écoulement mammaire	28	4,11
Liquide articulaire	19	2,79
Crachat	16	2,35
Autres liquides	52	7,62
Total	682	

IV. Impact

La sous-traitance de certains prélèvements anatomiques au CERBA nous a rendu service dans l'accomplissement de notre travail vue l'augmentation continue des demandes. Malgré l'importance des envois, les activités propres du laboratoire restent relativement stables. La sous-traitance a également résolu notre problème de remplacement durant nos absences au laboratoire depuis le mois de septembre 2018.

V. Actions de santé publique

- **Le 17 Mai 2018** : Table ronde sur la relance du registre du cancer. Mise à jour et validation de la nouvelle fiche de notification des cas de cancer, Centre Hospitalier de Soavinandriana (CENHOSOA). Réunion organisée par Ministère de la Santé.
- **Le 24 septembre 2018** : Finalisation du consensus de la prise en charge du cancer de la prostate, du diagnostic au traitement. Réunion organisée par l'Association d'appui à la Radiothérapie et l'Oncologie de Madagascar (AROM). CHU-HJRA

VI. Production scientifique

VI.1. Publications scientifiques

Néant

VI.2. Communications orales

Néant

VI.3. Communications affichées :

- **Bilan des cancers diagnostiqués au Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de 2007-2017.** Raharisolo VC, Rakotonanahary N. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 Mai 2018.

VII. Formations et stage :

- 22 - 24 janvier 2018: The Third Madagascar-Korea International Education Seminar. Formation en cytopathologie destinée aux médecins et aux techniciens de laboratoire d'anatomopathologie, organisée par « The Korean Society for Cytopathology, Africa Future Foundation-Fiainana Be dia Be. Elle concernait le diagnostic en cytopathologie génitale féminine, en cytopathologie des voies respiratoires et la pathologie cancéreuse (Dr Narindra, Dr Clairette et les deux techniciennes Mialy et Rina). CHU HJRA
- 17 - 26 septembre 2018 : stage d'observation de pathologie placentaire et de pathologie gynéco-pelvienne (macroscopie et histologie) dans le Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital Lariboisiere, Paris (Dr Narindra)
- 5 - 8 novembre 2018 : Carrefour Pathologie. Formation continue en anatomie et cytologie pathologiques. Palais de Congrès Paris (Dr Clairette)

LHAE		Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement	
Correspondant : Alexandra BASTARAUD	Email : abastaraud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 01/03/2019	
Responsable(s) de l'activité : - Alexandra BASTARAUD , LHAE, abastaraud@pasteur.mg - Jackson MAHAZOSAOTRA , LHAE, jackson@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : sécurité alimentaire, environnement, analyses des eaux, microbiologie, chimie			

I. Contexte et justification

Le laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) est accrédité COFRAC (Comité Français d'Accréditation) sur la microbiologie des eaux et des aliments, sur la chimie et l'échantillonnage des eaux (portée disponible sur www.cofrac.fr). Reconnu laboratoire de référence par le Ministère de la Pêche et le Ministère de l'Élevage, il analyse les critères d'hygiène et de sécurité sur les produits halieutiques destinés à l'export. Il exécute également les plans nationaux de surveillance des vibrio entéropathogènes sur les produits de la mer (convention ASH, Autorité Sanitaire Halieutique). De même, Le laboratoire analyse les eaux d'adduction ainsi que les eaux embouteillées du pays (Ministère de la Santé Publique).

II. Faits marquants de l'année

Le laboratoire a renouvelé en mars 2018, son accréditation sur la chimie des eaux (LAB GTA 05), sur les échantillonnages d'eau et essais physico-chimiques sur site (LAB GTA 29), sur la microbiologie de l'eau (LAB GTA 23) et des aliments (LAB GTA 59) dont la portée est disponible sur www.cofrac.fr.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le laboratoire a pris en charge 10 659 échantillons et a réalisé 41 927 paramètres (Tableau 1.). La microbiologie alimentaire a représenté la part majoritaire de l'activité du laboratoire, soit 71% en nombre d'échantillons et 59% en nombre de paramètres.

Tableau 1 : Volume d'activité par secteur analytique, LHAE, 2018

Secteur analytique	Nombre d'échantillons	Nombre de paramètres
Microbiologie alimentaire	7 619	24 686
Microbiologie des Eaux	2 198	10 244
Chimie des Eaux	842	6 997
Total	10 659	41 927

Dans le cadre de ses missions de CNR *Salmonella*, *Vibrio*, *Shigella*, le laboratoire a sérotypé 17 souches du genre *Salmonella* dont 4 provenaient d'isolats cliniques, transmis par le Centre de Biologie Clinique. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi (9,12[Vi]:d;-) a été la plus isolée au cours de l'année 2018 (Tableau 2.), trois fois en isolats cliniques et une fois dans une préparation de fruits de mer. Le genre *Salmonella* a surtout été isolé dans des produits carnés (Porc ou Zébu), avec une grande diversité de sérovars : *S. budapest* (1), *S. ikayi* (1), *S. arizonae* (1), *S. uppsala* (1), *S. veyle* (1), *S. paratyphi* (1).

Tableau 2 : Les 10 principaux sérovars de *Salmonella* isolés au CNR *Salmonella*, *Vibrio*, *Shigella* depuis 2013

2013 (N=48)	2014 (N=102)	2015 (N=50)	2016 (N=30)	2017 (N=21)	2018 (N=17)
Enteritidis (11)	Enteritidis (8)	Typhi (8)	Paratyphi B (3)	Reading (3)	Typhi (4)
Essen (5)	Muechen (7)	Anatum (4)	Enteritidis (2)	Typhi (2)	Paratyphi A (2)
Typhimurium (4)	Essen (7)	Bardo (4)	Haardt (2)	Paratyphi A (2)	Arizonae (3)
Saintpaul (2)	Budapest (7)	Typhimurium (3)	Typhi (2)	Nitra (2)	Typhimurium (1)
Dublin (2)	Paratyphi A (5)	Essen (3)	Arizonae (2)	Arizonae (2)	Enteritidis (1)
Anatum (2)	Virginia (5)	Dublin (3)	Typhimurium (1)	Enteritidis (1)	Budapest (1)
Hayindogo (2)	Anatum (5)	Enteritidis (2)	Muester (1)	Essen (1)	Ikayi (1)
Muenster (2)	Saintpaul (3)	Virginia (2)	Give (1)	Koessen (1)	Uppsala (1)
Newport (2)	Bardo (3)	Paratyphi A (1)	Holcomb (1)	Gallen (1)	Veyle (1)
Budapest (2)	Typhi (2)	-	Bardo (1)	Portland (1)	Ferruch (1)

IV. Impact

La part importante des prestations analytiques à l'endroit des collectivités et des biens agro-alimentaires destinés au marché local (cantines d'entreprise, grande distribution...) va dans le sens de l'amélioration de la sécurité sanitaire des aliments pour la population. La prise en charge des paramètres physico-chimiques, notamment pour les eaux usées permet aux industries de tout secteur confondu, de réaliser les analyses prescrites dans les différents textes réglementaires malgaches (eaux potables, classement des eaux de surface et de rejets) et de mieux suivre la pollution environnementale. Nos capacités d'analyses sur site permettent d'accompagner les Organisations Non Gouvernementales internationales lors de la mise en service de réseaux d'adduction d'eau en zones péri-urbaines ou rurales afin d'en garantir la sécurité sanitaire. Le maintien de notre accréditation nous permet de continuer à appuyer les filières agroalimentaires et de la pêche à l'export.

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **First national iodine survey in Madagascar demonstrates iodine deficiency associated with low household coverage of iodized salt.** Randremanana RV, Bastaraud A, Rabarijaona LP, Piola P, Rakotonirina D, Razafinimanana JO, Ramangakoto MH, Andriantsarafara L, Randriamasarijaona H, Tucker-Brown A, Harimanana A, Namana S. *Matern Child Nutr.* 2018 Oct 12, e12717. doi: 10.1111/mcn.12717. **IF : 3.233**
- **Environmental factors and the microbial quality of urban drinking water in a Low-Income Country: the case of Madagascar.** Bastaraud A, Rakotondramanga JM, Mahazosaotra J, Ravaonindrina N, Jambou R. *Water* 2018 ; 10 :1450. Doi :10.3390/w10101450 **IF : 2,069**

SM-CVI		Centre de Vaccinations Internationales	
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA	Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2018	
Responsable(s) de l'activité : - Ravoniaina RAMIANDRASOA , Service Médical, ravo@pasteur.mg - Caroline ANDRIANJAFY , Service Médical, caroline@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : vaccins, vaccinations internationales			

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

Du fait de l'arrêt de production des vaccins PNEUMO 23, ROR, MENINGO A+C ainsi que de la rupture d'approvisionnement auprès du fournisseur pour TETAVAX et AVAXIM, les activités du CVI ont connu une baisse de 18,7%. L'annexe du Centre de vaccination a assuré 11,01 % des activités du CVI.

III. Vaccinations et IDR réalisées

Tableau 1 : Test IDR à la tuberculine

Nature du produit	Nom générique du produit	2017	2018
Tubersol	Tuberculine	457	392

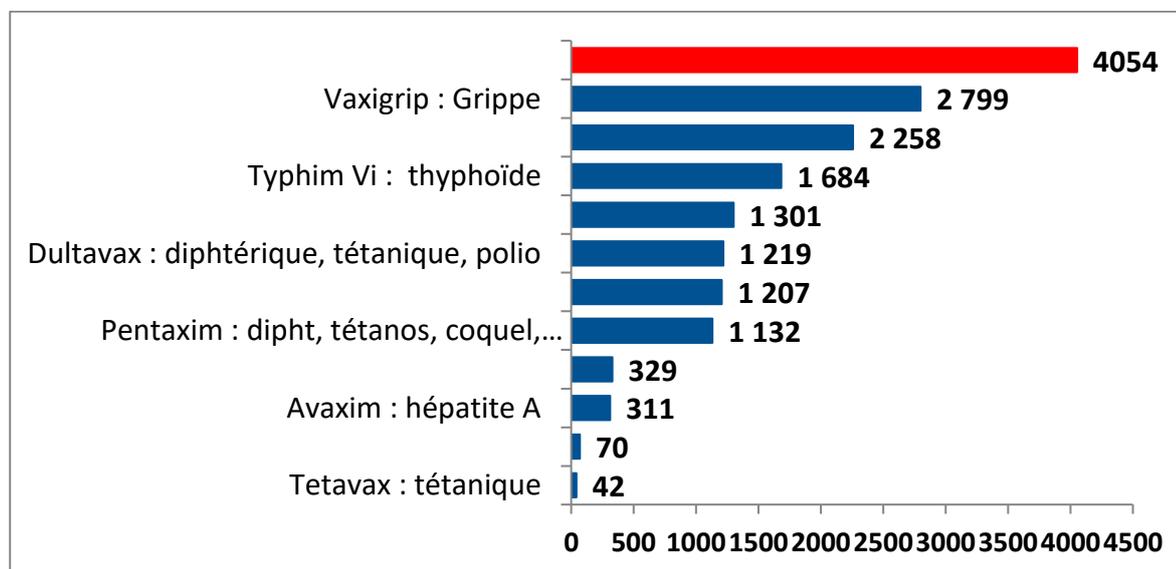


Figure 1 : Distribution des 1646 doses de vaccins selon le type de vaccin (CIV, 2018)

5. Services Supports

CRB-IPM		Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar	
Correspondant : Claudia FILIPPONE	Email : cfilippone@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 18/03/2018	
Responsable(s) de l'activité : - Claudia FILIPPONE , Unité de Virologie, cfilippone@pasteur.mg - Jean-Marc COLLARD , Unité de Bactériologie Expérimentale, jmcollard@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés: biobanque, ressources biologiques, souches			

I. Contexte et justification

L'IPM fait partie des huit instituts Pasteur G8 (IP Cambodge, IP Dakar, IP Côte d'Ivoire, IP Tunis, IP Guyane, IP Guinée, Centre Pasteur du Cameroun) du RIIP (Réseau International de l'Institut Pasteur) pour la mise en œuvre du projet biobanque. Compte tenu de la haute valeur et de la rareté des collections de ces instituts, le programme « Pasteur International Bioresources network » (PIBnet) a été créé. L'objectif primaire de PIBnet est de favoriser des actions concertées afin de rendre les ressources biologiques (avec les données associées : cliniques, épidémiologiques, géographiques, temporelles...) du RIIP visibles et disponibles à la communauté scientifique internationale. A cette fin, le Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar (CRB-IPM) intègre des collections biologiques qui satisfont aux critères d'intégration : qualité, données associées...

II. Faits marquants de l'année

En 2018, le CRB-IPM a accompli des avancées dans :

- L'intégration des collections biologiques de l'institut : souches bactériennes résistantes aux carbapénèmes et souches de *Yersia pestis*.
- les infrastructures : une salle de stockage d'azote liquide sécurisée a été construite et s'associe aux infrastructures déjà existantes (e.g. bureau pour le personnel, salle de congélateurs -20°C et -80°C, container reconditionné en salle de congélateurs -20 °C) entièrement dédiées au service du CRB-IPM. La salle est munie d'un détecteur d'oxygène qui permet de surveiller en permanence le taux d'oxygène de la pièce.
- les aspects réglementaires : des actions ont été effectuées pour que l'accès aux ressources biologiques de l'institut soit en accord avec le Protocole de Nagoya (Décret N° 2017 - 066 du 31/01/2017 portant réglementation de l'accès et du partage des avantages découlant de l'utilisation des ressources génétiques) ; en particulier, une prise de contact avec le point focal national Madagascar a été établie, afin de déterminer les démarches à entreprendre pour l'application du protocole.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

III.1. Intégration de collections de souches bactériennes au CRB-IPM

Les souches bactériennes résistantes aux carbapénèmes (N= 33) sont des bactéries à Gram négatif isolées à partir d'échantillons d'origine humaine (e.g. plaie, écouvillon rectal, liquide broncho-alvéolaire, urine, pus urétral, selle) et environnementale (e.g. eau) dans le cadre de différents projets réalisés au sein du laboratoire de Bactériologie expérimentale et du Centre de Biologie Clinique de l'IPM. Elles comprennent *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter baylyi*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas putida*, *Burkholderia cepacia*. La technologie de spectrométrie de masse MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight) a été utilisée pour l'identification et la caractérisation de ces souches

résistantes aux antibiotiques, et les concentrations minimales inhibitrices pour différentes molécules de carbapénèmes ont été déterminées. Par ailleurs, avant le dépôt au CRB-IPM, l'analyse moléculaire de ces souches a été réalisée à partir d'un séquençage du génome complet par la technique à haut débit Illumina.

Les souches bactériennes de *Yersinia pestis* ont été isolées à partir d'échantillons d'origine humaine et animale reçus à l'IPM dans le cadre des activités de surveillance biologique de la peste à Madagascar. Il s'agit de souches résistantes aux antibiotiques (e.g. streptomycine, doxycycline, multi-résistance) identifiées en 1995. Par ailleurs, la souche de référence identifiée en 1969 (*malagasy reference strain, wild-strain*) et la souche vaccinale EV76 ont été aussi incluses. La collection de souches de *Yersinia pestis* est une collection « fermée », ceci indiquant une collection biologique qui sera visible et disponible au partage pour des collaborations futures, mais qui restera à l'IPM, compte tenu de la haute sensibilité (e.g. agent hautement pathogène). Les collections fermées seront disponibles à l'utilisation *in loco* par des utilisateurs externes dans le cadre des collaborations scientifiques.

Tableau 1 : Détails des souches bactériennes résistantes aux carbapénèmes intégrées au CRB-IPM

Origine	Nature du prélèvement d'origine	Nombre
Humaine	Plaie	6
	Liquide de ponction	2
	Urine	3
	Liquide broncho-alvéolaire	6
	Pus urétral	1
	Ecouvillon ampoule rectale	5
	Selle	1
	Hémoculture	1
Environnementale	Eau	8

Tableau 2 : Détails des souches de *Yersinia pestis* intégrées au CRB-IPM

Origine	Nature du prélèvement d'origine	Nombre
Humaine	Bubon	3
Animale	Broyat de rate	1

III.2. Visibilité du CRB-IPM et de ses collections biologiques

La page web du CRB-IPM <http://www.pasteur.mg/departement/centre-de-ressources-biologiques/> présente une description des ressources biologiques disponibles en garantissant une visibilité à l'extérieur (e.g. catalogue). Par ailleurs, le site web présente aussi les services offerts par le CRB-IPM, entre autres :

- conservation d'échantillons biologiques pour les structures académiques ou industrielles n'ayant pas d'équipement à leur disposition, notamment à Madagascar et dans la région Océan Indien ;
- service d'identification et de caractérisation des souches en utilisant la spectrométrie de masse MALDI-TOF et le séquençage du génome entier (en relation avec la Plateforme de Microbiologie Mutualisée P2M et PIBnet) ;
- service d'extraction d'ADN ;
- mise à disposition d'échantillons biologiques de qualité.

IV. Impact

Les actions menées au CRB de l'IPM contribuent à un moyen de visibilité du patrimoine biologique au niveau national et international. Elles permettent de développer des collaborations et des partenariats pour le CRB-IPM.

V. Production scientifique

V.1. Communications orales

- **Centre de Ressources Biologiques, Institut Pasteur de Madagascar.** Collard JM, Filippone C. Réunion PIBnet 2018. 30 janvier-1^{er} février 2018. Institut Pasteur, Paris, France.

V.2. Communications affichées

- **Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar (CRB -IPM).** Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.

HSQE-HSE	Hygiène, sécurité et environnement	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA	Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 17/02/2019
Responsable(s) de l'activité : - Tiana RASOLONAVALONA , Service HSQE, navalona@pasteur.mg - Ando Ny Aina RABERAHONA , Service HSQE, andoraberahona@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar
Mots-clés: Hygiène, sécurité, environnement, biosécurité, prévention		

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 HSQE, 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. Faits marquants de l'année

Renforcement de capacités du service :

- Adjoint chargé HSE, formation de formateur en biosécurité de laboratoire, du 21 au 23/03/2018, Institut Pasteur de Dakar, Sénégal (formation organisée et financée par l'OMS)
- Chef de service, formation en transport de substances infectieuses selon les règlements internationaux, du 25 au 27/06/18, Dar es Salaam, Tanzanie (formation organisée et financée par l'OMS).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Vérifications périodiques réglementaires des installations et équipements dangereux (à risque)	16 autoclaves dont 02 nouvellement installés, inspectés et contrôlés par APAVE
Suivi de l'hygiène de la restauration collective (Cantine du personnel et de la cafétéria)	188 échantillons analysés (microbiologie) y compris les germes manu portés. 24 visites d'hygiène des locaux (visites de la cantine et de la cafétéria par le LHAE)
Suivi de la qualité de l'eau d'adduction (laboratoires et restaurants collectifs)	31 échantillons, 7 points de prélèvement.
Gestion des déchets de laboratoire	11 854 kg de déchets de laboratoire traités dont : - 10176, 5 kg (85,8%) de déchets à risque infectieux (DASRI) - 1 677,5 Kg (14,2%) de déchets assimilés aux ordures ménagères (consommables, etc.)

Activités	Réalisations
Gestion de la réception des colis contenant des échantillons biologiques (hors laboratoire)	1610 colis enregistrés au niveau de la centrale d'accueil. Colis provenant des centres de santé des différentes régions de Madagascar, destinés essentiellement aux centres et laboratoires de référence (LNR et CNR).
Gestion des expéditions de matériels biologiques	61 expéditions enregistrées : <ul style="list-style-type: none"> - 54 exportations, 7 unités expéditrices, 11 pays destinataires, - 7 importations, 7 pays expéditeurs, 6 unités destinataires
Formation	09 personnes formées à la réception d'échantillons biologiques. 05 personnes formées et habilitées à la conduite d'autoclave (formation dispensée par APAVE)

IV. Impact

Activités	Impacts
Vérifications périodiques réglementaires des installations et équipements dangereux (à risque)	Sécurité des biens et des personnes Qualité de la stérilisation et de la décontamination
Suivi de l'hygiène de la restauration collective (Cantine du personnel et de la cafétéria)	Santé des consommateurs
Suivi de la qualité de l'eau d'adduction (laboratoires et restaurants collectifs)	Santé des consommateurs Qualité des réactifs et du fonctionnement des équipements
Gestion des déchets de laboratoire	Santé et sécurité du personnel et de la collectivité Préservation de l'environnement
Gestion de la réception des colis contenant des échantillons biologiques (hors laboratoire)	Santé et sécurité du personnel Qualité des échantillons avant analyse et essai
Gestion des expéditions de matériels biologiques	Sécurité du transport des matières infectieuses Sécurité du personnel et de la collectivité
Formation	Renforcement des capacités Sécurité des biens et des personnes

HSQE-MET		Métrologie	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 17/02/2019
Responsable(s) de l'activité : - Tiana RASOLONAVALONA , Service HSQE, navalona@pasteur.mg - Eddie RAMANANTSOA , Service HSQE, eddie@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: Métrologie, appareils de mesure, thermométrie, masse, volumétrie			

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 HSQE 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

En 2018, les 2 visites du Cofrac (03 au 04/04/18 et du 23 au 27/09/18) concernaient essentiellement en l'évaluation des prestations de métrologie fournies aux laboratoires accrédité (LHAE) et candidat à l'accréditation (CBC). Bien que les moyens du service HSQE soient encore limités, son personnel a su apporter le soutien nécessaire aux 2 laboratoires (LHAE et CBC) principalement concernés par l'accréditation par le Cofrac

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Etalonnages et/ou vérifications métrologiques des appareils de mesure et d'essais critiques	221 opérations d'étalonnage ou de vérification correspondant à 212 appareils appartenant à 8 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)	125 points de mesure correspondant à 111 enceintes et 8 locaux appartenant à 13 unités/services Paramètres surveillés : température et taux de CO2

IV. Impact

Activités	Impacts
Etalonnages et/ou vérifications métrologiques des appareils de mesure et locaux d'essais critiques	Respect des exigences normatives. Garant du raccordement des appareils de mesure critiques au Système International des unités et de mesure (SI). Crédibilité des résultats d'analyse et d'essais fournis par les laboratoires.
Gestion de la surveillance des enceintes et locaux critiques (Système Cobalt)	Maîtrise des paramètres critiques entrant dans la validation des résultats d'analyses et d'essais (température d'incubation des analyses, de conservation et de stockage des réactifs). Sécurité des soins et des actes médicaux (température de conservation des vaccins et des médicaments) Anticiper les pannes de matériels

HSQE-QUAL		Management de la qualité	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/02/2019
Responsable(s) de l'activité : - Tiana RASOLONAVALONA , Service HSQE, navalona@pasteur.mg - Patrick RAFALIMANANA , Service HSQE, rapa@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: Qualité, système de management de la qualité, assurance qualité, évaluation, audit			

I. Contexte et justification

Chargé de déployer la politique qualité de la direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), le service HSQE 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. Dans ce cadre, le service HSQE 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

En 2018, le Service HSQE a reçu 2 visites d'accréditation par le Cofrac dans le cadre du maintien de l'accréditation du LHAE selon la norme NF EN ISO/CEI 17025 version 2005 (03 au 04/04/18) d'une part et de l'accréditation initiale du CBC selon la norme NF EN ISO 15189 version 2012 (23 au 27/09/18) d'autre part.

Etant un service support critique, le maintien de l'accréditation du LHAE et l'obtention de l'accréditation initiale du CBC figurent parmi les objectifs du Service HSQE.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Accompagnement, soutien et conseil	CBC : accompagnement et soutien dans le cadre du projet d'accréditation par le Cofrac selon la norme NF EN ISO 15189 Version 2012. LHAE : soutien dans le cadre du maintien et de l'extension de l'accréditation par le Cofrac selon la norme NF EN ISO/CEI 17025 Version 2005 Autres unités et services : conseil et appui
Audits internes	13 audits, 3 unités/services, 35 jours d'évaluation sur site 5 auditeurs habilités issus de 3 services (2 service HSQE, 2 LHAE, 1 CBC)
Formation et habilitation	Habilitation en audit interne : 1 LHAE, 1 CBC Formation à la norme NF EN ISO 15189 v2012 : 3 médecins et 1 logisticien issus de la Direction de la transfusion sanguine, Ministère de la Santé publique.

IV. Impact

L'ensemble des réalisations pendant l'année 2018 correspond à la Politique Qualité de la Direction de l'IPM et répond aux demandes des unités et services. 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'obtention de l'accréditation initiale du CBC. La formation dispensée à l'équipe du Ministère de la Santé publique peut servir à améliorer la qualité des prestations soins fournies aux patients.

SM-DISP	Dispensaire	
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA	Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2018
Responsable(s) de l'activité : - Prisca ANDRIANTSALAMA , Service Médical, pandriatsalama@pasteur.mg - Fanirihaina ANDRIANANDRASANA RALAIVAO , Service Médical, fanirihaina@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar
Mots-clés: dispensaire, Médecine du personnel, Médecine de travail		

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 de travail.

II. Faits marquants de l'année

La fréquentation du dispensaire pour les consultations générales a connu une hausse de 16 %.

III. Tableaux d'activité synthétique annuel

Tableau 1 : Nombre de différentes consultations et visites en 2017 et 2018

Type de consultations	2017	2018
Consultations générales	4 619	5356
Visite systématique	261	9
Visite d'embauche	120	114
Visite de reprise	20	43
Consultation pour accident à l'exposition au sang	2	9
Consultation pour accident de travail	12	13

Tableau 2 : Suite des différentes consultations en 2017 et 2018

Suite des différentes consultations	2017	2018
Arrêt de travail	18	41
Repos médical	249	467
Prélèvement grippe	36	9
Prélèvement rougeole	-	6
Prophylaxie	289	287
Hospitalisations	42	22

Tableau 3 : Nombre et pourcentage des consultants suivant les motifs de consultations

Motifs de consultations	Nombre de patients	%
Maladies aiguës	2 031	38
Maladies chroniques	2 048	38
Autres	1 277	24

6. Formations et expertises

Thèses de sciences

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Odile Lalainaso RIVOARILALA. Détection rapide d'espèces bactériennes et de gènes de résistance par la technique LAMP. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 12 Novembre 2012 au 30 juin 2018 (5 ans et 7 mois). Thèse soutenue le 21 février 2019
- Herilalaina Volaso ANDRIANOELINA. Dynamique de transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) en néonatalogie. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} octobre 2014 au 31 juin 2019 (4 ans et 9 mois). Thèse en cours de rédaction
- Andriniaina RAKOTONDROSOA. Etude et caractérisation des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de prélèvements cliniques et en portage à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2018 (4 ans). Thèse en cours de rédaction
- Azimidine HABIB. Etude de la prévalence du portage asymptomatique des parasites intestinaux des enfants malnutris et nonnutris à Antananarivo par approche microscopique et moléculaire. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 17 mars 2017 au 16 mars 2020 (3 ans)
- Mamitina Alain Noah RABENANDRASANA. Caractérisation de la diversité des *Escherichia coli* sensibles et des souches productrices de β -lactamases à spectre étendu (*Ec*-BLSE) circulant à Madagascar et dans l'Océan Indien en combinant des approches de bactériologie conventionnelle, de génomique et de bioinformatique. Du 25 janvier 2018 au 24 janvier 2021 (3 ans)

Unité d'Entomologie Médicale

- Rovaso RAFALIMANANA. Les puces vectrices de la peste à Madagascar: biologie, génétique et compétence vectorielle. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 6 novembre 2017 au 5 novembre 2020 (3 ans)
- Tsaraso Malala ANDRIANINARIVOMANANA. Rôle d'*Anopheles coustani* et d'*Anopheles squamosus* dans la transmission du paludisme à Madagascar : diversité intra-spécifique et compétence vectorielle. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 10 octobre 2018 au 30 septembre 2021 (3 ans)
- Tsiriniana RAKOTONDRAIVO. Impact des moustiquaires imprégnées d'insecticides sur la dynamique de transmission de *Plasmodium falciparum* par *Anopheles funestus* à Tsararano Marovoay. Université de Mahajanga (Madagascar). En accueil au sein de l'UEM depuis le 1^{er} octobre 2018 (1 an)

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Perlinot HERINDRAINY. Epidémiologie et transmission mère-enfant des EBLSE à Madagascar. Université De Versailles-Saint-Quentin-En-Yvelines (France). Du 1^{er} octobre 2013 au 30 septembre 2018 (5 ans). Thèse soutenue le 19 novembre 2018
- Rila RATOVOSON. Démographie, mortalité et causes de décès dans l'observatoire de population de Moramanga, Madagascar. Université Pierre Et Marie Curie Paris IV. Du 1^{er} octobre 2015 au 30 septembre 2019 (4 ans)
- Sitraka RAKOTOSAMIMANANA. Spatialisation de la circulation de la peste à Madagascar : perception de la population et accessibilité aux soins. Université d'Antananarivo (Madagascar) et Université de la Réunion (La Réunion). Du 2 décembre 2015 au 31 juin 2019 (3 ans et 6 mois)
- Elliot RAKOTOMANANA. Propreté et Souillure à Antananarivo (Madagascar) : quels liens avec la malnutrition chronique ? Université de Bordeaux (France). Du 1^{er} octobre 2018 au 30 septembre 2021 (3 ans)
- Anthonio RAKOTOARISON. Télédétection et modélisation spatiale : application à la surveillance et au contrôle du paludisme à Madagascar. Université de Montpellier (France) et Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} décembre 2018 au 30 novembre 2021 (3 ans)

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Zely Arivelo RANDRIAMANANTANY. Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la Leptospirose humaine en milieu hospitalier à Madagascar. Université d'Antananarivo. Du 27 novembre 2017 au 27 novembre 2020 (3 ans)
- Zo Tsiferana ANDRIAMANANTENA. Etude des réponses immunes systémiques chez les enfants souffrant de malnutrition et du syndrome d'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP). Université d'Antananarivo. Du 1^{er} novembre 2015 au 30 septembre 2019 (4 ans)
- Marlène GOUPEYOU-YOUMSI. Contribution des anophèles à la transmission de *Plasmodium falciparum* et de *Plasmodium vivax* à Madagascar. Mise en place d'une plateforme expérimentale pour l'étude de leur compétence vectorielle. Université Pierre et Marie Curie, PARIS IV. Du 1^{er} février 2015 au 31 septembre 2018 (4 ans). Thèse soutenue le 5 Octobre 2018
- Prisca Annick RAMANDANIRAINY. Développement et validation de Tests Diagnostics sérologiques pour la détection de la cysticercose humaine et porcine à Madagascar. Université d'Antananarivo. Du 30 novembre 2012 au 30 juin 2016 (4 ans)

Unité des Mycobactéries

- Marie Sylvianne RABODOARIVELO. Amélioration de l'accès au diagnostic rapide de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} octobre 2013 au 31 mars 2018 (5 ans et 6 mois). Thèse soutenue le 3 mai 2018

Unité Peste

- Rado Jean Luc RAKOTONANAHARY. Evaluation des risques d'exposition aux Rickettsies à Madagascar : étude séro-épidémiologique chez l'homme et détection moléculaire de *Rickettsia* spp. chez les puces de rongeurs. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} décembre 2013 au 1^{er} mars 2019 (5ans). Thèse soutenue le 1^{er} mars 2019
- Faniry RAKOTOARIMANANA. Etude de la résistance aux antibiotiques chez *Yersinia pestis*, agent pathogène de la peste, et étude d'une nouvelle molécule antibactérienne. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} janvier 2016 au 31 octobre 2019 (3ans et 10 mois)
- Mercia RASOANORO. Etude des parasites sanguins des micromammifères de Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 26 avril 2016 au 30 septembre 2019 (3ans)

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Tsiriniaina RAKOTONDRAIVO. Impact des moustiquaires imprégnées d'insecticides sur la dynamique de la transmission de *Plasmodium falciparum* par *Anopheles funestus* à Tsararano, Marovoay. Université de Mahajanga (Madagascar). Du Juillet 2016 au 30 septembre 2019 (3 ans)

Unité de Virologie

- Vololoniaina RAHARINOSY. Diversité et distribution géographique des hantavirus à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 4 novembre 2013 au 30 septembre 2017 (4 ans). Thèse soutenue le 31 octobre 2018
- Hafaliana Christian RANAIVOSON. Ecologie des réservoirs de pathogènes chez les chiroptères de Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} novembre 2013 au 30 septembre 2017 (4 ans). Soutenance à venir
- Harinirina Aina RABEMANAJARA. Facteurs d'exposition de la population malagasy aux hantavirus et étude génétique des souches d'hantavirus circulant à Madagascar. Université d'Antananarivo, (Madagascar). Titulaire Bourse Girard, Institut Pasteur de Madagascar. Du 6 novembre 2018 au 30 septembre 2021 (3ans)

- Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA. Facteurs saisonniers et étude phylodynamique du virus respiratoire syncytial à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 24 juillet 2018 au 31 juillet 2021 (3 ans)

Thèses d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentiste)

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Harielle Prisca PANANDINIAINA. Etude de la transmission des bactéries multi-résistantes entre l'homme et l'animal. Médecine vétérinaire, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 28 février 2018 au 31 août 2018 (6 mois)
- Florence RAKOTONINDRINA. Etude de la transmission des bactéries multi-résistantes entre l'homme et l'animal. Médecine vétérinaire, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 28 février 2018 au 31 août 2018 (6 mois)

Unité des Helminthiases

- Tefinanahary RAFIDIMANANTSOA. Evaluation des parasites gastro-intestinaux des *Hapalemur alaotraensis* dans le Parc Bandro à Andreba-Gara Ambatondrazaka. Médecine vétérinaire, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 29 Octobre 2018 au 29 Novembre 2018 (1 mois)

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Andriatiana TSIRIMANANA. Inégalités sociales et spatiales du recours aux premiers soins dans le district de Moramanga. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Du 28 juin 2018 au 28 février 2019 (08 mois)
- Mirella RANDRIANARISOA. Déterminants de l'anémie chez les enfants d'âge préscolaire dans la Commune Urbaine d'Antananarivo. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Du 01^{er} décembre 2016 au 31 juin 2018 (18 mois)
- Lovarivelo ANDRIAMAROHASINA. Performance diagnostique du test XpertMTB/RIF réalisé avec les échantillons de selles dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire infantile. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Du 23 avril 2018 au 31 décembre 2018 (8 mois)
- Miatrana RASAMOELINA. Séroprévalence du virus du Nil Occidental chez les oiseaux sauvages dans quatre régions de Madagascar. Médecine vétérinaire, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Du 19 mars 2018 au 30 août 2019 (1 an et 5 mois)
- Ando Fiononana ANDRIAMAROSATA. La Surveillance épidémiologique par distribution spatiale des effets indésirables médicamenteux parvenus au centre national de pharmacovigilance. Pharmacie, Faculté des Sciences, Université Antananarivo. Du 29 mai 2017 au 30 novembre 2018 (1 an et 6 mois)
- Lovatiana RALAIMAHANDRY. Colonisation par des entérobactéries résistantes aux C3G chez les femmes enceintes et facteurs associés : une étude en milieu communautaire. Faculté de Médecine, Université de Tuléar. Du 3 mars 2017 au 15 août 2018 (1 an et 7 mois)
- Florence RAKOTONINDRINA. Etude de la transmission des bactéries multi-résistantes entre l'homme et l'animal. Médecine vétérinaire, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Du 16 avril 2018 au 31 décembre 2018 (8 mois)

Master 2, Master pro, DEA et équivalents

Unité d'Entomologie Médicale

- Manambina Nomentsoa RANDRIANJATOVO. Utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF pour la détermination de l'âge des moustiques vecteurs de maladies. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 9 avril au 30 octobre 2018 (7 mois)

- Sylviane MIHARISOA. Mise à jour des connaissances sur la typologie des gîtes larvaires et la répartition géographique d'*Aedes albopictus* et d'*Aedes aegypti* à Madagascar. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} décembre 2018 au 31 mai 2019 (6 mois)
- Slash Hasler RAKOTOVAO. Suivi des indicateurs de risque de peste chez les réservoirs et les vecteurs : études sur terrain et analyses au laboratoire. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 3 septembre 2018 au 3 mai 2019 (8 mois)

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Tojonirina RABEHASIMBOLA. Classification automatique de textes : application à la codification selon la CIM10 des motifs d'entrée dans les hôpitaux du réseau de surveillance sentinelle de Madagascar. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} août 2017 au 28 février 2018 (7 mois)
- Chloé BATIE. Perception des risques liés à l'utilisation des antibiotiques dans les élevages de porcs et de volailles de la commune d'Imerintsiatosika à Madagascar. Master 2, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (France). Du 8 janvier 2018 au 30 juin 2018 (6 mois)
- Anjasoa RANDRIANARIJAONA. Prévalence et facteurs de risque de diabète à Moramanga : Comparaison de méthodes de sélection de variables selon p-value, critères d'information d'Akaike, et LASSO. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 3 juillet 2017 au 31 mars 2018 (8 mois)
- Nirintsoa Fara RAHAINGOVAHOAKA. Analyse des facteurs déterminant le recours à la consultation prénatale dans 3 districts appuyés par USAID : Application du modèle logistique ordinal. Master 2 MISA, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 13 avril 2018 au 31 décembre 2018 (9 mois)
- Adélaïde SOULARD. Connaissances, pratiques et déterminants de l'utilisation de la contraception chez les femmes à Madagascar en 2017-2018 : cas des districts d'Antsohihy, de Moramanga et de Manakara. Master 2 en Santé Internationale. ISPED/Université de Bordeaux (France). Du 3 Avril 2018 au 31 août 2018 (5 mois)
- Elise HUYSMANS. Santé maternelle et infantile à Madagascar : une approche anthropologique de l'organisation et de l'investissement familial autour des parcours de soin en milieu rural. Master 2 en Anthropologie, Université Catholique de Louvain (Belgique). Du 5 février au 30 juin 2018 (5 mois)
- Christine RASOANANDRASANA-VILAGINES. Perceptions et pratiques entourant la contraception à Antananarivo. Master 2, Université d'Aix-Marseille. Du 16 août au 21 décembre 2018 (4 mois)
- Elodie CHEVALLIER. Vécu et perception de la peste pulmonaire par les patients et les soignants d'Antananarivo (Madagascar) lors de l'épidémie de 2017 : pour une amélioration de la prise en charge des acteurs. Master 2, Université d'Aix-Marseille (France). Du 17 Septembte 2018 au 26 Juin 2019 (8 mois)
- Masiarivony RAVAOARIMANGA. Système d'Information Géographique (SIG), outil d'aide à la décision pour le choix d'implantation de nouveaux Centres de Diagnostique et Traitement (CDT) de la tuberculose à Madagascar. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 2 octobre 2017 au 30 mars 2018 (6 mois)

Unité des Helminthiases

- Harilala Mathieu Slas RALAIVAO. Impacts de la dégradation de l'habitat sur les parasites de *Varecia variegata* dans le Parc National de Ranomafana et dans la forêt de Kianjavato". Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 29 Octobre 2018 au 19 Décembre 2018 (1 mois et 20 jours)

Unité des Mycobactéries

- Rova Alida HOLIARISSETRA. Géotypage des souches cliniques de *Mycobacterium tuberculosis* isolées chez les enfants et les tuberculoses extrapulmonaires à Antananarivo. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 9 avril 2018 au 31 décembre 2018 (9 mois)

- Shaïam Ahamad ITIBAR. Comparaison des différentes techniques d'identification des mycobactéries atypiques. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 9 avril 2018 au 30 novembre 2018 (8 mois)

Unité Peste

- Zaïna Ianjafaniry BODOARISON. Recherche de la leptospirose en milieu carcéral à Madagascar. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 27 août 2018 au 28 juin 2019 (9 mois)
- Pascal Nadia Martine NASOLOFIONONAMAHERY. Stratégie de lutte contre la peste : optimisation de l'application de la boîte de Kartman. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 27 août 2018 au 30 juin 2019 (9 mois)

Unité de Virologie

- Cesare Augusto MARINO. Diagnostic différentiel dans un contexte de surveillance hospitalière à Madagascar et Production d'une protéine recombinante de l'hantavirus Anjzorobe. Master 2, Université de Bologna (Italie). Du 1^{er} février 2018 au 28 février 2019 (1 an)
- Claudio RAHARINANDRASANA. Epidémiologie moléculaire du virus grippal A/H1N1/pdm/09 à Madagascar, 2009-2017. Master 2, Université de Majunga (Madagascar). Du 15 avril au 31 décembre 2018 (8 mois et 15 jours)

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Landrisoa Mélanie HIAJARIVOLA. Etude de vulnérabilité des eaux de puits de la ville d'Antananarivo. Master 2, Ingénierie en sciences et technique de l'eau, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 12 mars 2018 au 15 mai 2018 (2 mois)

Internat qualifiant

Centre de Biologie Clinique

- Jean de la Croix JAONASOA. Parasitologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 21 novembre 2017 au 12 février 2018
- Eddy RAMAMINIAINA. Bactériologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 20 novembre 2017 au 31 janvier 2018
- Sitraka Stella ANDRIAMAMONJISOA. Bactériologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} février au 3 avril 2018
- Mahery LALARIZO RAKOTO. Parasitologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 11 juin au 31 juillet 2018
- Zoliharisoa RAMIHJAMANANA. Immunologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 13 août au 30 octobre 2018
- Abel Herman SOANKASINA. Bactériologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 13 août au 30 octobre 2018
- Dera Silvio ANDRIATAHINA. Bactériologie clinique, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 26 novembre 2018 au 21 juin 2019

Autres stages

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Noellie GAY. Etude de la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques entre l'homme et l'animal. Doctorat en sciences (PhD), UMR 117 (CIRAD, France). Du 28 février 2018 au 31 août 2018 (6 mois)

- Forrest JONES. Seasonal drivers of human movement and aggregation in a changing climate: consequences for infectious disease dynamics and control. Doctorat en sciences (PhD), Johns Hopkins University (Etats-Unis d'Amérique). Du 15 juin au 15 juillet 2018 (1 mois), en collaboration avec l'unité de virologie
- Lay Yie Stephanie LONG. Stage pratique. Master 1 en Pharmacologie et Industries Pharmaceutiques, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar. Du 24 novembre 2018 au 31 mars 2019 (4 mois)
- Sarobidy Tsiory AVOTRA ANDRIANAMBININTSOA. Stage pratique. Licence en Pharmacologie et Industries Pharmaceutiques, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar. Du 10 décembre 2018 au 11 mars 2019 (3 mois)
- Myriam LANDAU, Volontaire Internationale de Monaco. De juillet 2016 à septembre 2019 (3 ans)

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Clémence GUILHIN. Inégalités sociales et spatiales du recours aux premiers soins dans le district de Moramanga : Recherche bibliographique et plan d'analyse. Master 1 Santé Publique, Université Paris VII (France). Du 1^{er} juillet au 31 août 2018 (2 mois)
- Florence LAMAURT. Conception plan d'analyse de l'étude sur l'évaluation post épidémique des cas de peste pulmonaire survenus lors de l'épidémie 2017 à Antananarivo (Madagascar) : apport de la sérologie et risque d'effets secondaires des traitements. Master 1 santé internationale. ISPED Bordeaux (France). Du 23 avril au 31 mai 2018 (1 mois et 15 jours)
- Anthony SIGISMEAU. Connaissances actuelles sur la leptospirose dans l'Océan Indien et analyses préliminaires des données relatives aux patients présentant des signes cliniques évocateurs de leptospirose au centre hospitalier régional de référence d'Ambatondrazaka (Madagascar). Master 1 Biodiversité Ecologie Evolution, parcours Emergence des Maladies Parasitaires et Infectieuses, Université de Montpellier (France). Du 3 avril au 21 juin 2018 (3 mois)
- Emma RABOANARY. Comportements de la population liés à la prévention contre la peste en contexte post-épidémique : cas de 6 fokontany issus de 4 districts de Madagascar. Master en Socio- Anthropologie. Université Catholique De Louvain (Belgique). Du 1^{er} février au 30 août 2018 (5 mois)

Unité des Helminthiases

- Ariel YANG et Nahid BAKHTARI. Stage pratique sur la technique Kato-Katz. Etudiantes en Médecine, Université de Stony Brooks, New York (Etats-Unis d'Amérique). Les 3 Juin et 4 Juin 2018 (2 jours)

Unité des Mycobactéries

- Harrissa ANDRIAMAHEFA. Génotypage des souches de *Mycobacterium tuberculosis* associées aux TB extrapulmonaires. Master 1 en diagnostic et traçabilité des environnements chimiques et biologiques, Université de Montpellier (France). Du 12 mars 2018 au 3 août 2018 (6 mois)
- Carole SHEDID. Mise en place du RNA-SEQ à partir des séquenceurs MinION dans le laboratoire et l'étude du suivi du traitement anti-tuberculeux à partir du Quantiféron-HBHA. Doctorat en sciences (PhD), Fondation Mérieux, Lyon, (France). Du 6 octobre 2018 au 1 décembre 2018 (2 mois)

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Karen ZAFILAZA. Détection et identification de *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* par PCR en temps réel. Licence (L3), école de biologie industrielle, Cergy (France). Du 27 juin au 27 août 2018 (2 mois)
- Jean Dano MAHATOMBO. Initiation en recherche de parasites dans le sang. Master 1, Université de Toliara (Madagascar). Du 9 avril 2018 au 20 avril 2018 (2 semaines)

Unité de Virologie

- Olifara ANDRIATEFY. Développement d'une technique moléculaire pour la détection de la résistance du virus grippal A/H3N2 à l'oseltamivir, un inhibiteur de la neuraminidase. Licence, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar (Madagascar). Du 1^{er} octobre au 31 décembre 2018 (3 mois)

Centre de Biologie Clinique

- Andre Sergio RAHARIMANANA, Modestine leonta TABAVY, Mahafaly Andrice RASOAVINANDRIANA, Franck RAKOTOVAO, Julie RAVAOMIARILALA, Ravakiniaina Aurelie VOLOLONORO, Hanitriniaina Lydia RANOMENJANAHARY et Hanta Tiana RASOARINAMBININA. Stage en Biologie Médicale. Licence, Institut de Formation Inter-Régional des Paramédicaux, Antananarivo. Du 5 mars au 25 mai 2018
- Olivia NOTIAVINA, Haingotiana RASAMOELINIRINA, Mialy Tiavina TOVONIAINA, Soamiangaly RANDRIANJATOVO, Mayeul FIARY ANDRIANANTENAINA, Zakatiana Daniah RANDRIANARISON, Mirana Vonisoa RANAIVONDRAVELO, Fenontsoa Nionjalalaina RAVALIMAHERY. Stage en Biologie Médicale. Licence, Institut de Formation Inter-Régional des Paramédicaux, Antananarivo. Du 14 juin au 7 septembre 2018
- Safidy Willy Romain RAKOTOARISON, Rado Elysée RANDRIANASOLOMITANTSOA, Soloniaina Jean Eric RABEZANAHARY, Didiero Roger RANDRIANANTENAINA, Tahinamalala HAJASOA, Arding Mackenzi Alexupéry MAHATEZA, Linah Bakoly RAKOTOARINORO, Sandamalala RANDRIANARIVONY, Anjatahiana Barivola RAZAFITSALAMA. Stage en Biologie Médicale. Licence, Institut de Formation Inter-Régional des Paramédicaux, Antananarivo. Du 10 septembre au 12 décembre 2018

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Mc Liola RAMAROSON SETH. La qualité des eaux dans la commune d'Itaosy. Licence professionnelle/Sciences de la Terre et Environnement, Université Antananarivo (Madagascar). Du 23 avril au 20 juillet 2018 (3 mois)
- Nomentsoa Saroby RANDRIAMITSIRILAZA. Suivi de la qualité microbiologique et physico-chimique du réseau d'eau d'adduction publique. Licence Ingénierie en sciences et technique de l'eau, Université Antananarivo (Madagascar). Du 14 novembre au 14 décembre 2018 (1 mois)
- Njaka Ny Aina RAZAFIMANJATO. Suivi de la qualité microbiologique et physico-chimique du réseau d'eau d'adduction publique. Licence Ingénierie en sciences et technique de l'eau, Université Antananarivo (Madagascar). Du 14 novembre au 14 décembre 2018 (1 mois)

Formations données

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Jean-Marc COLLARD. Diagnostic par spectrométrie de masse MALDI-TOF, implication pour les CNRs. Formation RESER, Institut Pasteur à Paris. Du 19 au 26 novembre 2018
- Jean-Marc COLLARD et Mamitiana Alain Noah RABENANDRASANA. Génomes complets, exemple d'étude sur les *E. coli* résistants au C3G et la transmission mère-enfant. Formation RESER, Institut Pasteur à Paris. Du 19 au 26 novembre 2018

Unité d'Entomologie Médicale

- Mireille HARIMALALA. Enseignement en Génétique. Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 14 heures. Etudiants en Master 1 et Master 2 en Science de la Vie et de l'Environnement. Mai et juin 2018

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Gwenaëlle CARN, Aina HARIMANANA, Rindra RANDREMANANA, Rila RATOVOSON. Méthodologie des essais cliniques et réalisation pratique. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 65 heures. Du 11 juin 2018 au 22 juin 2018
- Chiarella MATTERN. Introduction à la socio-anthropologie de la santé. Université Catholique de Madagascar. 20 heures. Etudiants en Master 2 en Population et développement. Mai 2018 et juin 2018
- Aina HARIMANANA, Laurence RANDRIANASOLO. Atelier de formation sur le diagnostic biologique du paludisme. Institut Pasteur de Madagascar à Antananarivo. Professionnels de santé du district de santé d'Antsimondrano, Antananarivo. Du 12 au 16 novembre 2018
- Fanjasoa RAKOTOMANANA, Anthonio RAKOTOARISON, Bienvenue RAHOILJAONA. Système d'Information Géographique (SIG) avec QGIS. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 40 heures. Etudiants stagiaires IPM, chercheurs IPM et personnels du Ministère de la santé. Du 21 au 23 février 2018
- Anthonio RAKOTOARISON. Télédétection et SIG. Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 80 heures (40 heures Télédétection, 40 heures SIG). Master 2 en Ressources Minérales et Environnements, Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement. Avril, mai, juin, juillet 2018
- Fanjasoa RAKOTOMANANA. Géomatique et Risques Sanitaires. Institut et Observatoire de Géophysique Antananarivo (IOGA), Université d'Antananarivo (Madagascar). 10 heures. Master 2 en Sciences et Technique en Géophysique et Géomatique (MSTGG). Juin 2018
- Gwenaëlle CARN, Vaomalala RAHARIMANGA, Tsinjo Fehizoro RASOANAIVO. Bonnes Pratiques Cliniques. Institut Pasteur de Madagascar. 9 heures. Personnel de l'Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique. Les 17 octobre, 14 novembre et 5 décembre 2018

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Inès VIGAN-WOMAS (Co-Directrice). Cours du Réseau International des Instituts Pasteur « Les techniques de l'Immunologie ». Institut Pasteur de Madagascar. Etudiants et scientifiques de l'IPM, du Réseau International des Instituts Pasteur, de la faculté de médecine d'Antananarivo, de la faculté des sciences de l'Université d'Antananarivo et l'Université de Nouvelle-Galles du Sud en Australie. Du 15 au 26 octobre 2018
- Zo ANDRIANANTENAINA : Monitrice. Formation "Les techniques de l'Immunologie". Institut Pasteur de Madagascar. Du 15 au 26 octobre 2018
- Emma RAKOTOMALALA, Anjanirina RAHANTAMALALA, Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA et Rado Lalaina RAKOTOARISON : Facilitateurs/Facilitatrices. Formation "Les techniques de l'Immunologie". Institut Pasteur de Madagascar. Du 15 au 26 Octobre 2018
- Inès VIGAN-WOMAS (Directrice). Formation sur le Paludisme : "Atelier de formation des personnels de Santé du District Sanitaire d'Antananarivo Atsimondrano (CHRD d'Itaosy et SDSP Antananarivo Atsimondrano) sur le diagnostic biologique du paludisme". Institut Pasteur de Madagascar. Bénéficiaires : quinze (15) responsables de la surveillance sentinelle et de laboratoire au niveau du CHRD d'Itaosy, du SIMR (Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte) du SDSP (Service de District de Santé Publique) d'Antananarivo Atsimondrano. Du 12 au 16 novembre 2018
- Mamy Donah ANDRIANATOANDRO, Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA, Emma RAKOTOMALALA, Rado Lalaina RAKOTOARISON, Fanirisoa RANDRIANARISAONA : Formateurs - Travaux pratiques. Formation sur le Paludisme : "Atelier de formation des personnels de Santé du District Sanitaire d'Antananarivo Atsimondrano (CHRD d'Itaosy et SDSP Antananarivo Atsimondrano) sur le diagnostic biologique du paludisme". Institut Pasteur de Madagascar. Du 12 au 16 novembre 2018

- Anjanirina RAHANTAMALALA. Enseignante vacataire du Module sur "Les bases de la Bioinformatique". Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo, Madagascar. Etudiants en Master 1, Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement. De juillet en août 2018

Unité des Mycobactéries

- Marie Sylvianne RABODOARIVELO, Simon GRANDJEAN LAPIERRE. Formation pour l'utilisation du séquenceur MinON de Nanopore avec Oxford Nanopore Technologies. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo et un Centre de Diagnostic de la Tuberculose (CDT) à Fianarantsoa. Etudiants stagiaires et personnel technique de l'IPM et du CDT de Fianarantsoa. Du 6 au 12 avril 2018
- Arimanitra RAZAFIMAHEFA et Paulo RANAIVOMANANA. Formation sur l'obtention et l'utilisation de sang capillaire sur papier buvard pour le diagnostic de TB. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. ARC, techniciens de laboratoire et médecins d'études cliniques. Mars 2018

Unité Peste

- Laboratoire Central de la Peste (LCP), Unité Peste. Formation des responsables de laboratoire peste. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. Responsables et techniciens de laboratoire de Région de Madagascar. Du 11 au 14 décembre 2018
- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA. Généralités sur la peste & outils de diagnostic. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 4 heures. Etudiants en 4^{ème} année de Médecine de l'Université d'Antananarivo. Le 9 mars 2018

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA. Atelier de Formation sur le Diagnostic biologique du paludisme. Institut Pasteur de Madagascar. 4 heures. Professionnels de santé du district de santé d'Antsimondrano, Antananarivo. Du 12 au 15 novembre 2018
- Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA. DELGEME Short Course - 1st NMCPs training in genetics. Université de Bamako (Mali). 8 heures. Responsables du programme de lutte contre le paludisme de 15 pays africains dont Madagascar. Du 7 au 11 mai 2018

Unité de Virologie

- Jean-Michel HERAUD. Atelier de Formation sur la Surveillance Sentinelle de la Grippe au Nigéria. Ministère de la Santé du Nigéria, Abuja, Nigéria. Du 20 au 28 octobre 2018

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- Tiana RASOLONAVALONA. Réception des échantillons biologiques. Institut Pasteur de Madagascar. 3 heures. Hôtesse d'accueil et agents de sécurité de l'IPM. Le 14 février 2018
- Tiana RASOLONAVALONA. Initiation à la norme JF EN ISO 15189 V2012. Institut Pasteur de Madagascar. 12 heures. Médecins et logisticiens de la direction de transfusion sanguine. Les 17 et 18 décembre 2018

Formations reçues

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Andrianiaina RAKOTONDROSOA. Bioinformatique, phylogénie moléculaire dans le cadre du projet *Kpn*. Du 1^{er} octobre au 20 décembre 2018. Unité de Biodiversité et Epidémiologie de Bactéries Pathogènes, Institut Pasteur, Paris, France

Unité d'Entomologie Médicale

- Mireille HARIMALALA. Analyses phylogéographiques des données et bio-informatique. Du 30 octobre 2017 au 30 mars 2018. Université du Cap, Cape Town, Afrique du Sud

- Mireille HARIMALALA. Oxford Nanopore Technologies Sequencing. Les 9 et 10 avril 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Fara RAHARIMALALA. Fellow at the Stellenbosch Institute for advanced study (STIAS). Du 1^{er} septembre au 30 octobre 2018. Stellenbosch Institute for Advanced Study, Stellenbosch, Afrique du Sud

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Helene GUI, Daouda KASSIE, Anthonio RAKOTOARISON. Simulation de dynamiques spatiales avec OCELET. Du 27 mai au 2 juin 2018. Centre de Coopération internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), Saint-Pierre de la Réunion
- Fanjasoa RAKOTOMANANA. Implementation Research (IR) with a focus on Infectious Diseases of Poverty (IDP). Mai 2018. Formation en ligne (MOOC)
- Rila RATOVOSON. Les appels à projets de l'EDCTP et la rédaction de propositions. Du 16 au 18 juillet 2018. Institut Pasteur du Côte d'Ivoire, Abidjan, Cote d'Ivoire
- Rila RATOVOSON. Pour une meilleure santé de la femme et de l'enfant. Du 18 au 23 novembre 2018, Ecole Nationale de Santé Publique, Rabat, Maroc
- Rindra Vatosoa RANDREMANANA, Elliot RAKOTOMANANA. Ecriture scientifique/gestion de l'information scientifique et gestion d'équipe (formation donnée par l'IRD). Du 8 au 13 octobre 2018. Mahajanga, Madagascar
- Perlinot HERINDRAINNY. Programme RESER. Du 19 Novembre 2018 au 26 Novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France
- Helene GUI. Montage de projets et réflexion stratégique sur les dispositifs : mise en oeuvre de la démarche ImpresS ex ante. Du 19 novembre 2018 au 20 novembre 2018. Bangkok, Thaïlande
- Elliot RAKOTOMANANA. Seconde édition de l'École d'été des Objectifs de Développement Durable. Du 2 au 7 juillet 2018. Institut de Recherche pour le Développement, Marseille, France
- Feno J. RAKOTOARIMANANA. Régression multiple en épidémiologie : régression linéaire, logisitique et modèle de Cox - Initiation au logiciel R. Du 25 juin au 6 Juillet 2018. Ecole d'été Paris XI, France
- Judickaëlle IRINANTENAINA. Diplôme Universitaire en Methode et Pratique en Epidemiologie. Septembre 2018 au Septembre 2019. ISPED, Formation à distance
- Judickaëlle IRINANTENAINA. Essai Clinique et Maladies Infectieuses et Tropicale (RIIP). Février 2018. Institut Pasteur à Paris, France
- Judickaëlle IRINANTENAINA. Public Health and Infectious Diseases - A Regional Project for Africa (FIH 360 project). Du 17 mars 2018 au 5 avril 2019. Washington DC, Baltimore Maryland, Seattle, Santa-Fe (New Mexico), Miami-Florida
- Laurence RANDRIANASOLO. Master 2 en Santé publique (e-learning). Du 10 septembre 2018 au 5 juillet 2019. ISPED, Université de Bordeaux-France
- Rezyky Tiandraza MANGAHASIMBOLA. Master 2 (Expertise en Ingénierie des Systèmes d'Information en Santé), formation à distance. De septembre 2018 au septembre 2019. AIX Marseille, France
- Maheninasy RAKOTONDRAINIANA. Master Spécialisé. D'ocobre 2018 au mai 2019. PASTEUR CNAM, Paris, France
- Ravaka RANDRIAMPARANY. Diplôme Universitaire en Methode et Pratique en Epidemiologie (formation à distance). De Septembre 2018 au septembre 2019. ISPED, France
- Andry Nathia Sandro RANDRIANIRISOA. Diplôme d'Etudes Supérieures Universitaires en Méthodes Statistiques et Epidémiologiques en Santé (formation à distance). De Septembre 2018 au septembre 2019. AIX MARSEILLE, France

- Barivola RABEARISOA BERNARDSON. Diplôme d'Etudes Supérieures Universitaires en Méthodes Statistiques et Epidémiologiques en Santé (formation à distance). De septembre 2018 au septembre 2019. AIX MARSEILLE, France
- Toky Herinirina RAMAROKOTO. Diplôme d'Etudes Supérieures Universitaires en Méthodes Statistiques et Epidémiologiques en Santé (formation à distance). De septembre 2018 au septembre 2019. AIX MARSEILLE, France
- Tsinjo Fehizoro RASOANAIVO. Diplôme d'Etudes Supérieures Universitaires en Méthodes Statistiques et Epidémiologiques en Santé (formation à distance). De septembre 2018 au septembre 2019. AIX MARSEILLE, France
- Tsinjo Fehizoro RASOANAIVO. Méthodologie des essais cliniques et réalisation pratique. Du 11 juin 2018 au 22 juin 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Tsinjo Fehizoro RASOANAIVO. Introduction à la Statistique avec R. Octobre 2018. FUN MOOC
- Anjasoa RANDRIANARIJAONA. Diplôme Universitaire en Méthodes Statistiques Avancées en Santé (formation à distance). De septembre 2018 au septembre 2019. AIX MARSEILLE, France
- Anthonio RAKOTOARISON. Simulation de dynamiques spatiales avec "Ocelet". Du 28 mai au 1^{er} juin 2018. CIRAD, Saint-Pierre, La Réunion
- Bienvenue RAHOILJAONA, Masiarivony RAVAOARIMANGA. Cartographie numérique libre et à la géomatique libre. Du 18 au 30 juin 2018. Habaka Tsimbazaza, Antananarivo, Madagascar
- Masiarivony RAVAOARIMANGA, SIG avec QGIS. Du 21 février au 23 février 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Masiarivony RAVAOARIMANGA. Cartographie des surfaces modélisées. Du 26 juillet au 30 juillet 2018. Hotel Colbert Antaninarenina, Antananarivo, Madagascar
- Rojovola RAKONDRAMANANA. Méthodologie des essais cliniques et réalisation pratique. Du 11 juin 2018 au 22 juin 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Formation groupée. Management et leadership par INSCAE. Du 23 au 27 Juillet 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Formation groupée. Team Management par INSCAE. Du 20 au 24 août 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Formation groupée. Cours sur les Bonnes Pratiques Cliniques. (Bonnes Pratiques cliniques, introduction sur la recherche clinique, protocole d'étude, consentement éclairé, collecte et notification des événements indésirables, comité indépendant du suivi de la sécurité). De février 2018 en mai 2018. Global health Network, Cours en ligne
- Tous les perosnnels impliqués dans le Grant USAID n° AID-687-G-13-00003 ont validé le training « Protecting life in Global Health Assistance ». Global Health e-learning Center

Unité des Helminthiases

- Iharilanto Patricia Andrianjafy RAKOTOMANGA. QGIS 2.16. Du 21 au 23 février 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Iharilanto Patricia Andrianjafy RAKOTOMANGA. Les Techniques de l'Immunologie - 2^{ème} édition. Du 15 au 26 Octobre 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Inès VIGAN-WOMAS. Formation sur "Évaluation de Tests Diagnostiques". Du 26 février au 2 mars 2018. Institut Pasteur à Paris, France.
- Anjanirina RAHANTAMALALA. Cours du Réseau International des Instituts Pasteur : "Les techniques de l'Immunologie". Du 15 au 26 octobre 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

- Zo ANDRIAMANANTENA. Atelier "Introduction to R and statistical analysis". Du 28 au 30 septembre 2018. Ikala-Science Technology Engineering and Mathematics, Antananarivo, Madagascar
- Zo ANDRIAMANANTENA. Cours "Analyses de données avec STATA - Session 1 : Commandes Stata et tests univariés". Du 05 au 09 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France
- Zo ANDRIAMANANTENA. Cours "Advanced Immunology". Du 19 novembre 2018 au 09 janvier 2019. Institut Pasteur, Paris, France
- Rado Lalaina RAKOTOARISON. Cours du Réseau International des Instituts Pasteur : "Les techniques de l'Immunologie". Du 15 au 26 octobre 2018, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Rado Lalaina RAKOTOARISON. Oxford Nanopore Technologies Sequencing Training in Madagascar. Du 8 au 12 avril 2018, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Rado Lalaina RAKOTOARISON. Formation QGIS 2.16. Du 21 au 23 Février 2018, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA. Cours du Réseau International des Instituts Pasteur : "Les techniques de l'Immunologie". Du 15 au 26 Octobre 2018, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo
- ANDRIANATOANDRO Mamy Donah. Cours de langue française. De mai 2018 au décembre 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Fanirisoa RANDRIANARISAONA. Cours de langue française. De mai 2018 au décembre 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Malalatiana RASOAMBOLANORO. Cours de langue française. De mai 2018 au décembre 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Unité des Mycobactéries

- Sitraka HERINIAINA, Solonirina RAZAFIMAHATRATRA, Pascaline RAVOLOLONANDRIANA et Mamy Serge RAHERISON. Cours de langue française. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Famenontsoa RAMANANARIVO. Cours de langue anglaise. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Pascaline RAVOLOLONANDRIANA, Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA, Aivonirina VELOHARISON, Arimanitra RAZAFIMAHEFA et Hajanirina RANDRIAMANANJARA. Formation des conducteurs d'autoclave. Le 6 décembre 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Paulo RANAIVOMANANA et Arimanitra RAZAFIMAHEFA. Formation sur les tests Quantiféron-TB Gold Plus et Intracellular staining (ICS). Du 3 au 6 juin 2018. Université du Cape, Afrique du Sud
- Sitraka HERINIAINA, et Solonirina RAZAFIMAHATRATRA. Formation Sinistre-Accident. Le 28 juillet 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Marie Sylvianne RABODOARIVELO, Niaina RAKOTOSAMIMANANA et Simon GRANDJEAN LAPIERRE. Formation pour l'utilisation du séquenceur MinON de Nanopore. Du 9 au 12 avril 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Unité Peste

- Rado JL RAKOTONANAHARY. E2M2: Ecological and Epidemiological Modeling in Madagascar. Du 13 au 22 janvier 2018. Centre Valbio Ranomafana, Fianarantsoa, Madagascar
- Rado JL RAKOTONANAHARY. MOOC « Enquêter sur la santé : comment ça marche », cours en ligne. De février à avril 2018
- Rado JL RAKOTONANAHARY, Faniry RAKOTOARIMANANA et Soloandry RAHAJANDRAIBE. Formation « Oxford Nanopore Technologies Sequencing Training in Madagascar ». Du 9 au 12 avril 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Soanandrasana RAHELINIRINA. Formation sur le génotypage des microsattellites. Du 9 juin au 1^{er} juillet 2018. CBGP Montpellier, France

- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA. Outbreak Response Scenario training. Du 8 au 13 avril 2018. Complexe sportif de Kintele, Brazzaville, République du Congo
- Minoarisoa RAJERISON. 9th Advanced course on diagnostics. Du 14 au 22 septembre 2018. Veyrier-du-Lac, France
- Beza RAMASINDRAZANA. International training course on Rodents and Rodent-born disease. Du 6 au 10 octobre 2018. Akanlu, Kabudar Ahang, Hamadan, Iran
- Rado JL RAKOTONANAHARY. Unité d'enseignement transversal « Système d'Informations Géographiques ». De novembre à décembre 2018. Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar
- Faniry RAKOTOARIMANANA. Etude d'une molécule antibactérienne pour le traitement de la peste. Du 30 septembre 2018 au 28 décembre 2018. Institut Pasteur, Lille, France

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Dina RANDRIAMIARINJATOVO. Les techniques de l'immunologie. Du 15 au 26 octobre 2018. Cours internationaux Réseau International des Instituts Pasteur, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Unité de Virologie

- Andriamasina Herivelo RANDRIAMANANTENA. Atelier de diagnostic au laboratoire de la rougeole/rubéole pour les pays francophones de la Région Africaine. Du 22 au 24 octobre 2018. Institut Pasteur du Côte-d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire
- Jonhson RAHARINANTOANINA. Analyse et traitement des séquences après séquençage des amplicons par les méthodes Sanger ou NGS. Du 9 au 27 avril 2018. Unité de Biologie des Virus Entériques, Institut Pasteur à Paris, Paris, France
- Norosoa RAZANAJATOVO. Atelier de formation sur la dynamique et evolution des maladies infectieuses. Du 3 au 5 décembre 2018. Fogarty International Center, NIH et National Institute for Communicable Diseases. Johannesburg, Afrique du Sud
- Joelinotahiana RABARISON. Atelier de formation sur la dynamique et evolution des maladies infectieuses. Du 3 au 5 décembre 2018. Fogarty International Center, NIH et National Institute for Communicable Diseases. Johannesburg, Afrique du Sud
- Norosoa RAZANAJATOVO et Jean-Michel HERAUD. Phylogenetic Analyses of Influenza Viruses. Du 22 au 23 mars 2018. 6^{ème} Meeting du Réseau Africain de Surveillance et d'Epidémiologie de la Grippe (ANISE). Antananarivo, Madagascar
- Joelinotahiana RABARISON. The MEM (Moving Epidemic Method) to set thresholds for seasonal influenza transmission and analyses of time-series in seasonality, disease burden approaches, and transmission dynamics models. Du 22 au 23 mars 2018. 6^{ème} Meeting du Réseau Africain de Surveillance et d'Epidémiologie de la Grippe (ANISE). Antananarivo, Madagascar
- Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA. Séquençage des virus respiratoires par NGS. Du 1^{er} octobre au 11 novembre 2018. Institut Pasteur à Paris, France

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- Ando Ny Aina RABERAHONA. Sécurité biologique dans les laboratoires de Santé Publique dans la région africaine : cours de formation pour les formateurs. Du 21 au 23 mars 2018. Institut Pasteur de Dakar, Sénégal
- Tiana RASOLONAVALONA. Les évolutions de l'ISO 17025 version 2017. Les 25 mai 2018 et 8 juin 2018. Formation en ligne, CT2M, Saint-Chamas, France
- Patrick RAFALIMANANA. Les évolutions de l'ISO 17025 version 2017. Les 25 mai 2018 et 08 juin 2018. Formation en ligne, CT2M, Saint-Chamas, France

- Tiana RASOLONAVALONA. Transport de substances infectieuses selon les règlements internationaux. Du 25 au 27 juin 2018. Dar es Salaam, Tanzanie

Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Jean-Marc COLLARD et Lala RAFETRARIVONY. Comité multisectoriel de coordination de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Réunion plénière le 14 décembre 2018, Académie Nationale Malgache, Antananarivo, Madagascar

Unité d'Entomologie Médicale

- Fara RAHARIMALALA. Groupe de travail sur la surveillance de la résistance et l'élaboration du plan d'action de la gestion de la résistance des moustiques vecteurs aux insecticides à Madagascar, Ministère de la Santé publique / Organisation mondiale de la santé. Antananarivo, Madagascar
- Thiery NEPOMICHENE et Romain GIROD. Comité Roll Back Malaria Madagascar, Groupe de travail sur la conception du Malaria Operational Plan, Ministère de la santé publique / USAID-PMI et ses partenaires. Antananarivo, Madagascar
- Romain GIROD. Comité d'experts de la revue après action de la réponse d'urgence à la flambée épidémique de peste pulmonaire à Madagascar (août à novembre 2017). Antananarivo, Madagascar
- Mireille HARIMALALA. Groupe de travail sur la mise à jour du plan national de prévention et de lutte contre la peste à Madagascar. Antananarivo, Madagascar

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Laurence RANDRIANASOLO. Mise en œuvre de la Politique Nationale de la Santé : Groupe Système d'Information Sanitaire (Partenaires Techniques et Financier). Antananarivo, Madagascar
- Fanjasoa RAKOTOMANANA, Anthonio RAKOTOARISON. Groupe Climat Santé. Antananarivo, Madagascar. Tous les trois mois.
- Perlinot HERINDRAINNY. Comité Multisectoriel de Coordination de la lutte contre la Résistance aux Antimicrobiens. Antananarivo. Madagascar. Une réunion par semaine

Unité des Helminthiases

- Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA. Coalition des Partenaires des Maladies Tropicales Négligées, quatre réunions par an (tous les 3 mois)
- Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA. Comité d'Ethique Animale (suppléant), Institut Pasteur de Madagascar

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Inès VIGAN-WOMAS et Anjanirina RAHANTAMALALA. Membres du groupe de travail et d'experts nationaux sur la "Téniase/Cysticercose à 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 (2 réunions par an)

Unité des Mycobactéries

- Niaina RAKOTOSAMIMANANA et Mamy Serge RAHERISON. Groupe technique de coordination du programme TB-MR de Madagascar (PNLT, Ministère de la Santé Publique de Madagascar). Antananarivo, Madagascar
- Niaina RAKOTOSAMIMANANA et Mamy Serge RAHERISON. Groupe Technique National de lutte contre la Tuberculose de Madagascar. Antananarivo, Madagascar

Unité de Virologie

- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Participation à l'atelier sur l'écriture du « Manuel des activités liées à la documentation nationale pour la certification de l'éradication de la poliomyélite dans la Région Africaine ». Les 12 et 13 février 2018, Antananarivo, Madagascar
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Participation à l'atelier d'orientation des Comités polio de Madagascar. Du 14 au 16 février 2018, Antananarivo, Madagascar
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Participation à l'atelier sur l'écriture du « Manuel des activités liées à la documentation nationale pour la certification de l'éradication de la poliomyélite dans la Région Africaine ». Du 12 au 15 mars 2018, Antsirabe, Madagascar
- Jean-Michel HERAUD. Participation à l'atelier de mise à jour du Plan National de Contingence avec le Ministère de la Santé Publique. Octobre 2018, Antananarivo, Madagascar

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Vero RAMIANDRASOA. Commission du Codex Alimentarius. Antananarivo (Madagascar), six réunions par an
- Vero RAMIANDRASOA. Réseau Ran'Eau. Antananarivo (Madagascar), quatre réunions par an
- Alexandra BASTARAUD. Réseau Ran'Eau. Antananarivo (Madagascar), quatre réunions par an
- Alexandra BASTARAUD. Commission technique nationale Agriculture Biologique. Antananarivo (Madagascar), quatre réunions par an

Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Jean-Marc COLLARD. Présidence du Dispositif Prioritaire 'One Health' dans l'Océan Indien
- Jean-Marc COLLARD. Expert externe pour le projet TB-Kids visant à l'évaluation des nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose intrathoracique de l'enfant dans trois villes d'Afrique subsaharienne (Abidjan, Yaoundé et Antananarivo) financé par la fondation TOTAL. Participation au CoPil, Yaoundé, Cameroun du 26 au 28 juin 2018

Unité d'Entomologie Médicale

- Fara RAHARIMALALA. Dispositif de recherche et d'enseignement en partenariat ONE HEALTH - Océan Indien

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Laurence BARIL. Groupe Experts EDCTP pour les vaccins contre le paludisme
- Rindra RANDREMANANA. Membre de la Commission Régionale d'Experts (CRE) du Bureau de l'Océan Indien de l'AUF. Une réunion par an (dernière réunion 27 et 28 avril 2018-AUF Antananarivo)
- Laurence RANDRIANASOLO. Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF)

Unité des Helminthiases

- Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA. Réseau Francophone sur les Maladies Tropicales Négligées

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Inès VIGAN-WOMAS. Membre du Comité de Pilotage - Projet AFRIBIOTA: "Prevalence and pathophysiology of pediatric environmental enteropathy in Sub-Saharan Africa and Madagascar" Institut Pasteur à Paris. (8 réunions par an)
- Inès VIGAN-WOMAS. Membre du groupe de travail "Institut Pasteur International Network Strategic Malaria Initiative". Réseau International des instituts Pasteur. (1 réunion par an)

- Inès VIGAN-WOMAS et Anjanirina RAHANTAMALALA. Membre du groupe de travail "Madagascar One Health Cysticercosis Group", Réseau QualiREG, Océan Indien.

Unité des Mycobactéries

- Niaina RAKOTOSAMIMANANA. Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Section Scientifiques Tuberculose & bactériologie-Immunologie, Région Afrique
- Intégration du Réseau GABRIEL de laboratoires travaillant sur TB avec la Fondation Mérieux
- Intégration dans le consortium international CRYPTIC (Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis)

Unité Peste

- Soanandrasana RAHELINIRINA. Membre collaborateur de l'African Leptospirosis Network
- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA. Membre GOARN

Unité de Virologie

- Claudia FILIPPONE. Programme européen EVAg (European Virus Archive global). Partenaire associé (représentant pour l'Institut Pasteur de Madagascar)
- Jean-Michel HERAUD et Claudia FILIPPONE. Comité Technique Régional SEGA One Health (Surveillance Epidémiologique et Gestion des Alertes dans la région Océan Indien) de la COI
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. EPI Managers Meeting for Eastern and Southern Africa (ESA) Countries. Du 20 au 22 mars 2018, Kigali, Rwanda
- Jean-Michel HERAUD. Membre du Bureau exécutif, International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV)
- Jean-Michel HERAUD. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC), Membre représentant IPM.
- Jean-Michel HERAUD. Influenza Meeting on Respiratory Pathogens (IMRP, Singapore). Membre du Comité Scientifique.
- Jean-Michel HERAUD. African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE). Membre du Bureau Exécutif.
- Jean-Michel HERAUD. WHO Technical Working Group on Pandemic Influenza Severity Assessment. Expert technique.
- Jean-Michel HERAUD. WHO Technical Working Group on Burden of Influenza. Expert technique.
- Jean-Michel HERAUD. Dispositif de Recherche en Partenariat One Health de l'Océan Indien, Group Leader.
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Réunion de travail sur la « Surveillance virologique intensive de la circulation des poliovirus avant et après introduction du vaccin polio oral bivalent (VPOb) ». Du 9 au 13 avril 2018, Institut Pasteur, Paris, France.
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Commission d'Evaluation des Scientifiques du Réseau des Instituts Pasteur (CESRI). Du 3 au 5 juillet 2018, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Pen, Cambodge
- 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).

7. Missions scientifiques accueillies à l'Institut Pasteur de Madagascar et conférences

Missions scientifiques accueillies ou de délégations étrangères

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Représentants du programme PERILIC, Institut Pasteur à Paris et visite des sites de recrutement (Antananarivo, Madagascar). Du 5 au 8 février 2018
- Représentants du programme BIRDY, Institut Pasteur à Paris et organisation de l'atelier « Atelier de restitution des résultats du programme BIRDY Madagascar, Cohorte pédiatrique ». Les 14 et 15 février 2018

Unité d'Entomologie Médicale

- Dr Catherine BOURGOUIN, Institut Pasteur à Paris. Les 18 janvier au 16 février 2018, 15 au 24 mars 2018, 31 mars au 22 avril 2018 et 23 novembre au 11 décembre 2018
- Dr Eric CARDINALE, CIRAD. Le 26 novembre 2018
- Délégation du Consulat général de France. Le 26 octobre 2018
- Dr Sandra TELFER, Université d'Aberdeen. Le 8 juin 2018
- Délégation de l'IRD. Le 18 mai 2018
- Délégation de USAID-PMI. Le 1^{er} mars 2018 et le 15 octobre 2018
- Frédéric SIMARD, Andrès GARCHITOREMA et Diégo AYALA, IRD. Le 15 mai 2018
- Délégation du Rotary Club. Les 15 et 16 mars 2018 et le 4 avril 2018
- Délégation de l'association PIVOT. Le 27 mars 2018
- Dr Marc ELOIT, Institut Pasteur Paris. Les 22, 23 et 25 janvier 2018
- Délégation de l'OMS. Le 8 janvier 2018

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Dr Dolores POURETTE, CEPED, IRD. Projet de socio-anthropologie. Avril 2018
- Dr Pascale VONAESCH, coordinateur du projet AFRIBIOTA, Institut Pasteur à Paris. Février 2018 et novembre 2018
- Dr Maria DORIA, psychologue consultant, Institut Pasteur à Paris. Projet AFRIBIOTA. Avril 2018
- Alex SALAM, Peter HORBY, Tansy EDWARDS et Annelies GILLESSEN, Université d'Oxford. Essai thérapeutique Peste. Avril 2018
- Dr Christine BELLAS-CABANE. Médecin anthropologue. Projet de socio-anthropologie. Le 16 mai 2018
- Pr Hermann FELDEMIER, Charity Hospital, Berlin. Projet Schistosomiasis. Mai 2018
- Dr Tamara GILES-VERNICK, chef du groupe « Anthropologie médicale et environnement », Institut Pasteur à Paris. Projet AFRIBIOTA. Juin 2018
- Dr Muriel VRAY, Institut Pasteur de Dakar. Enseignante au cours RIIP « Méthodologie des essais cliniques et réalisation pratique ». Du 11 juin au 22 juin 2018
- Trudie LANG, Liam BOGGS et Annelies GILLESSEN, Oxford University. Projet ALERRT (organisation de la recherche clinique et opérationnelle). Juillet 2018
- Dr Elysée NOUVET, Western University, Canada. Formation sur l'éthique de la recherche. Le 10 octobre 2018
- Dr Olga DE SANTIS, Swiss TPH et UNIGE. Projet DEMARE. Juillet et octobre 2018
- Dr Ercic Cardinale, CIRAD. Dispositif Prioritaire - Océan Indien. Décembre 2018

Unité des Helminthiases

- Délégation de la SALFA et omnipraticiens, Ecole de médecine, Western Michigan University Kalamazoo. Le 27 septembre 2018
- Représentant de la Région Nouvelle-Aquitaine (projet DECLIIC). Le 27 septembre 2018
- Délégation de Benhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hambourg, Allemagne. Le 5 décembre 2018

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Dr Didier MENARD, Département de Parasitologie et Insectes Vecteurs, Institut Pasteur à Paris. Projet PTR-490: "Analysis of receptor-ligand interactions involved in host cell invasion by Plasmodium vivax merozoites: Building the rationale for a blood stage malaria vaccine". Du 01 janvier 2014 au 31 décembre 2018 (séjours réguliers d'une semaine)
- Action Paludisme Madagascar 2017-2018 – Fondation Rotary : Cérémonie de remise officielle des dons par la Fondation Rotary International (Clubs Rotary de Versailles Parc - Bruxelles Forêt de Soignes - Tamatave et des Districts 1660 et 2170), Institut Pasteur de Madagascar, le 4 Avril 2018. Accueil d'une délégation du Rotary Club International : Madame Françoise DURAND (Gouverneur du Rotary Club - District 1660 - Paris et Ile-De-France Ouest, 2017-2018), Monsieur Bernard L'HUILLIER (Président de la Commission Fondation Rotary - Rotary Club Paris alliance), Monsieur Jean DALOGLU (Responsable des Subventions Internationales - Rotary Club de Versailles Parc), Monsieur Philippe JACQ (Rotarien, Président de l'ONG Eau Sans Frontières International), Monsieur Ibonia RANDRIANARISOA (Président du Rotary club de Tamatave, club 17269 district 9220, 2017-2018), Monsieur Christian FUARD (Past-Gouverneur du Rotary Club de Tamatave), Monsieur Isidore LUDOVIC (Past-Gouverneur du Rotary club de Tamatave 2016-2017) et des membres des Rotary Club de Tamatave et d'Antananarivo.
- Formation : Cours du Réseau International des Instituts Pasteur "Les Techniques de l'Immunologie" : Dr François HUETZ (IP Paris, Directeur de la Formation), Dr Jean-Pierre LEVRAUD (IP Paris, Formateur), Mme Murielle ALMOUSSA de (IP Paris, Formatrice) et Dr Voahangy HUETZ-RANDRIANARISON (Institut Cochin, CNRS-UMR 8104, Formatrice).

Unité Peste

- Dr Dave M WAGNER, Professor of Biological Sciences, Northern Arizona University. Du 29 au 31 mai 2018
- Dr Dawn BIRDSELL, Associate Director of Training and Education, Northern Arizona University. Du 30 avril au 12 mai 2018
- Dr Sandra TELFER, University of Aberdeen. Du 5 au 15 juin 2018 et du 30 septembre au 12 octobre 2018
- Birgit NIKOLAY, Institut Pasteur Paris. Du 2 au 8 septembre 2018
- Lothar ZÖLLER, Holger SCHOLZ, Kylian STOECKER, Katrin ZWIRGLMAIER, et Lars ULLERICH, Bundeswehr Institute of Mikrobiologie et GNA Biosolution (pour signature du Memorandum of Understanding). Du 17 au 24 novembre 2018

Unité de Virologie

- Cara BROOK. Effects of bat roosting diversity on pathogen transmission and consequences for human disease in Madagascar, thèse de Science, Princeton University (USA). Séjours réguliers en 2018

Conférences de l'IPM en 2018

Dr Cara BROOK. Chercheur postdoctorante, Université de Californie à Berkley. Malagasy Fruit bats as reservoirs for emerging viral zoonoses. IPM mini-symposium on Modeling insights into ecology and epidemiology. 22 janvier

Dr Tanjona RAMIADANTSOA. Chercheur postdoctorant, Université de Wisconsin à Madison. Importance of large-scale corridors for biodiversity conservation. IPM mini-symposium on Modeling insights into ecology and epidemiology. 22 janvier

Dr Jessica METCALF. Professeur assistante en Ecologie, Université de Princeton. Vaccine preventable diseases: mathematical modeling for public health. IPM mini-symposium on Modeling insights into ecology and epidemiology. 22 janvier

Dr Amy WESOLOWSKI. Professeur assistante en Epidémiologie, Université de Johns Hopkins. Using novel data sources to understand the spatial distribution of vector-borne diseases. IPM mini-symposium on Modeling insights into ecology and epidemiology. 22 janvier

Dr Fidy RASAMBAINARIVO. DMV, étudiant doctorant en Biologie et Ecologie des Maladies Infectieuses, Université de Missouri à Saint Louis. Interactions and disease transmission at the domestic animal-wildlife interface in Betampona, Madagascar. IPM mini-symposium on Modeling insights into ecology and epidemiology. 22 janvier

Dr Marc ELOIT. Chef du laboratoire pour la découverte des pathogènes, Unité de biologie des infections, Institut Pasteur Paris. Identification virale à l'homéostasie et chez des malades dans les prélèvements cliniques par Séquençage à Haut Débit sans a priori. 24 janvier

Dr Hans HAGEN. Directeur adjoint, Centre for Global Health, Institut Pasteur à Paris. Developing a bespoke Pan-African capacity strengthening programme. 31 janvier

Dr Pascale VONAESCH. Chercheur postdoctorante, coordinatrice du projet AFRIBIOTA, Institut Pasteur à Paris. Le microbiote et la malnutrition chronique : premiers résultats des analyses méta-taxonomiques du projet AFRIBIOTA. 7 février

Dr Nicole GUISO. Présidente du conseil scientifique de l'étude PERILIC, Ex-directeur de recherche, Institut Pasteur à Paris. Surveillance et Prévention de la Coqueluche. 7 février

Divya MERRINGTON. Oxford Nanopore Technologies. Rapid, Real-time pathogen identification in the lab or field using Nanopore Technology. 12 avril

Sophie GEORGES. Etudiante en doctorat à l'Université d'Oxford. Whole Genome Sequencing of Mycobacteria using Nanopore. 12 avril

Dr Simon GRANDJEAN LAPIERRE. Université de Stony Brook et Unité des Mycobactéries, Institut Pasteur de Madagascar. Travaux futurs de séquençage de Mycobacterium tuberculosis à Madagascar. 12 avril

Dr Maria V. DORIA. Psychologue consultant, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Institut Pasteur Paris. L'impact de la malnutrition chronique sur le développement de l'enfant : une empreinte négative (in)visible. 20 avril

Dr Cécile TROUPIN. Chercheur postdoctorante, Institut Pasteur de Guinée. Situation actuelle de la rage en Guinée. 25 Avril

Dr Luis A. MARCOS. Professeur associé en médecine, Global Health Institute, Stony Brook University. Neglected Tropical diseases around Ranomafana National Park: an exploratory study. 2 mai

Dr Chiarella MATTERN, Dr Christine BELLAS-CABANE et Dr Dolores POURETTE. Anthropologues. Anthropologie et Santé Publique. 16 mai

Dr Tamara GILES-VERNICK. Directrice de Recherche et Chef du Groupe « Anthropologie médical et environnement », Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes, Institut Pasteur Paris. Repenser le contact : une pré-histoire des émergences zoonotiques en Afrique centrale. 12 juin

Dr Narjis BOUKLI. Médecin virologue, département de virologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris. La primo-infection VIH : physiopathologie et diagnostic. 3 août

Dr Elysée NOUVET. Professeur assistante, School of Health Studies, Western University, Canada. Méfiances, morales, et motivations : Aperçus anthropologiques sur la recherche clinique menée lors de l'épidémie Ebola en Afrique de l'Ouest (2014-6). 8 août

Pr Eric VALADE. Chercheur en microbiologie, département de Biologie des Agents transmissibles, Institut de Recherche Biomédicale des Armées. La membrane bactérienne : une cible de choix dans la lutte contre l'antibiorésistance. 30 août

Dr Ferran JORI. Docteur Vétérinaire, chercheur, ASTRE, CIRAD. Evaluation des risques sanitaires liés à la consommation de faune sauvage dans la réserve de Makira, au Nord-Est de Madagascar. 2 octobre

8. Production scientifique

Publications

- 1. Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community-based cohort in Madagascar.**
Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, Padget M, de Lauzanne A, Ndir A, Kermorvant-Duchemin E, Garin B, Piola P, Collard JM, Guillemot D, Huynh BT, Delarocque-Astagneau E; BIRDY study group.
PLoS One 2018; 13(3):e0193325. doi: 10.1371/journal.pone.0193325.
IF: 2,766
- 2. A multicenter, randomized controlled comparison of three renutrition strategies for the management of moderate acute malnutrition among children aged from 6 to 24 months (the MALINEA project).**
Vray M, Hedible BG, Adam P, Tondeur L, Manirazika A, Randremanana R, Mainassara H, Briend A, Artaud C, von Platen C, Altmann M, Jambou R.
Trials 2018; 19(1):666. doi: 10.1186/s13063-018-3027-3.
IF : 2,067
- 3. Assessment of poliovirus antibody seroprevalence in high risk areas for vaccine derived poliovirus transmission in Madagascar.**
Razafindratsimandresy R, Mach O, Heraud JM, Bernardson B, Weldon WC, Oberste MS, Sutter RW.
Heliyon 2018; 4(3):e00563. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00563.
IF: 0
- 4. Assessment of Risk, Vulnerability and Adaptation to Climate Change by the Health Sector in Madagascar.**
Rakotoarison N, Raholijao N, Razafindramavo LM, Rakotomavo ZAPH, Rakotoarisoa A, Guillemot JS, Randriamialisoa ZJ, Mafilaza V, Ramiandrisoa VAMP, Rajaonarivony R, Andrianjafinirina S, Tata V, Vololoniaina MC, Rakotomanana E, Raminoso VM.
Int J Environ Res Public Health 2018; 15(12). pii: E2643. doi: 10.3390/ijerph15122643.
IF: 2,145
- 5. Avoiding a "big" baby: Local perceptions and social responses toward childbirth-related complications in Menabe, Madagascar.**
Pourette D, Pierlovisi C, Randriantsara R, Rakotomanana E, Mattern C.
Soc Sci Med. 2018; 218:52-61. doi: 10.1016/j.socscimed.2018.10.002.
IF: 3,007
- 6. Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014.**
Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Herindrainy P, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Feno H, Hariniaina-Ratsima E, Raheliarivao T, Ndir A, Goyet S, Piola P, Randrianirina F, Garin B, Collard JM, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E.
Emerg Infect Dis. 2018; 24(4):710-717. doi: 10.3201/eid2404.161977
IF: 7,422
- 7. Bat Astrovirus in Mozambique.**
Hoarau F, Le Minter G, Joffrin L, Schoeman MC, Lagadec E, Ramasindrazana B, Dos Santos A, Goodman SM, Gudo ES, Mavingui P, Lebarbenchon C.
Virology 2018; 15(1):104. doi: 10.1186/s12985-018-1011-x.
IF: 2,465
- 8. Biogeography of Leptospira in wild animal communities inhabiting the insular ecosystem of the western Indian Ocean islands and neighboring Africa.**
Dietrich M, Gomard Y, Lagadec E, Ramasindrazana B, Le Minter G, Guernier V, Benlali A, Rocamora G, Markotter W, Goodman SM, Dellagi K, Tortosa P.
Emerg Microbes Infect 2018; 7(1):57. doi: 10.1038/s41426-018-0059-4.
IF: 6,032

- 9. Combating Global Antibiotic Resistance: Emerging One Health Concerns in Lower- and Middle-Income Countries.**
Nadimpalli M, Delarocque-Astagneau E, Love DC, Price LB, Huynh BT, Collard JM, Lay KS, Borand L, Ndir A, Walsh TR, Guillemot D; Bacterial Infections and antibiotic-Resistant Diseases among Young children in low-income countries (BIRDY) Study Group
Clin Infect Dis 2018; 66(6):963-969. doi: 10.1093/cid/cix879.
IF : 9,117
- 10. Complications with use of misoprostol for abortion in Madagascar: between ease of access and lack of information.**
Pourette D, Mattern C, Ratovoson R, Raharimalala P.
Contraception 2018; 97(2):116-121. doi: 10.1016/j.contraception.2017.12.005.
IF: 2,894
- 11. Cytokine Biomarkers Associated with Human Extra-Pulmonary Tuberculosis Clinical Strains and Symptoms.**
Ranaivomanana P, Raberahona M, Rabarioelina S, Borella Y, Machado A, Randria MJD, Rakotoarivelo RA, Rasolofo V, Rakotosamimanana N.
Front Microbiol 2018; 9:275. doi: 10.3389/fmicb.2018.00275.
IF: 4,019
- 12. Detection of multidrug-resistant tuberculosis from stored DNA Samples: A multicenter study.**
Rabodoarivelo MS, Brandao A, Cergole Novella MC, C Bombonatte AG, Imperiale B, Rakotosamimanana N, Morcillo N, Rasolofo V, Palomino JC, Martin A.
Int J Mycobacteriol 2018; 7(1): 40-44. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_193_17.
IF: 0
- 13. Dietary diversity of 6- to 59-month-old children in rural areas of Moramanga and Morondava districts, Madagascar.**
Rakotonirainy NH, Razafindratovo V, Remonja CR, Rasoloarijaona R, Piola P, Raharintsoa C, Randremanana RV.
PLoS One 2018; 13(7):e0200235. doi: 10.1371/journal.pone.0200235.
IF: 2,766
- 14. Distribution of influenza virus types by age using case-based global surveillance data from twenty-nine countries, 1999-2014.**
Caini S, Spreuwenberg P, Kuszniierz GF, Rudi JM, Owen R, Pennington K, Wangchuk S, Gyeltshen S, Ferreira de Almeida WA, Pessanha Henriques CM, Njouom R, Vernet MA, Fasce RA, Andrade W, Yu H, Feng L, Yang J, Peng Z, Lara J, Bruno A, de Mora D, de Lozano C, Zambon M, Pebody R, Castillo L, Clara AW, Matute ML, Kosasih H, Nurhayati, Puzelli S, Rizzo C, Kadjo HA, Daouda C, Kiyankbekova L, Ospanova A, Mott JA, Emukule GO, Heraud JM, Razanajatovo NH, Barakat A, El Falaki F, Huang SQ, Lopez L, Balmaseda A, Moreno B, Rodrigues AP, Guiomar R, Ang LW, Lee VJM, Venter M, Cohen C, Badur S, Ciblak MA, Mironenko A, Holubka O, Bresee J, Brammer L, Hoang PVM, Le MTQ, Fleming D, Séblain CE, Schellevis F, Paget J; Global Influenza B Study group.
BMC Infect Dis. 2018; 18(1):269. doi: 10.1186/s12879-018-3181-y.
IF: 2,620
- 15. Diverse novel resident *Wolbachia* strains in Culicine mosquitoes from Madagascar.**
Jeffries CL, Tantely LM, Raharimalala FN, Hurn E, Boyer S, Walker T.
Sci Rep. 2018; 8(1):17456. doi: 10.1038/s41598-018-35658-z.
IF: 4,122
- 16. Environmental factors and the microbial quality of urban drinking water in a Low-Income Country: the case of Madagascar**
Bastaraut A, Rakotondramanga JM, Mahazosotra J, Ravaonindrina N, Jambou R.
Water 2018 ; 10 :1450. Doi :10.3390/w10101450
IF : 2,069

- 17. Epidemiology of severe acute respiratory infections from hospital-based surveillance in Madagascar, November 2010 to July 2013.**
Razanajatovo NH, Guillebaud J, Harimanana A, Rajatonirina S, Ratsima EH, Andrianirina ZZ, Rakotoariniaina H, Andriatahina T, Orelle A, Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Richard V, Heraud JM.
PLoS One. 2018; 13(11):e0205124. doi: 10.1371/journal.pone.0205124. eCollection 2018.
IF: 2,766
- 18. Estimating sources and sinks of malaria parasites in Madagascar.**
Ihantamalala FA, Herbreteau V, Rakotoarimanana FMJ, Rakotondramanga JM, Cauchemez S, Rahoilijaona B, Pennober G, Buckee CO, Rogier C, Metcalf CJE, Wesolowski A.
Nat Commun. 2018; 9(1):3897. doi: 10.1038/s41467-018-06290-2.
IF : 12,353
- 19. Evaluating Effectiveness of Mass and Continuous Long-lasting Insecticidal Net Distributions Over Time in Madagascar: A Sentinel Surveillance Based Epidemiological Study.**
Girond F, Madec Y, Kesteman T, Randrianarivehojosia M, Randremanana R, Randriamampionona L, Randrianasolo L, Ratsitorahina M, Herbreteau V, Hedje J, Rogier C, Piola P.
EClinicalMedicine. 2018; 1:62-69. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.07.003.
IF : 0
- 20. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Madagascar.**
Rakotoarivelo R, Ambrosioni J, Rasolofo V, Raberahona M, Rakotosamimanana N, Andrianasolo R, Ramanampamonjy R, Tiaray M, Razafimahefa J, Rakotoson J, Randria M, Bonnet F, Calmy A; MadaXpert Study Group.
Int J Infect Dis 2018; 69:20-25. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.017.
IF: 3,202
- 21. Evidence of Insecticide Resistance to Pyrethroids and Bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano, Marovoay District, Madagascar.**
Rakotondranaivo T, Randriamanarivo SF, Tanjona MR, Vigan-Womas I, Randrianarivehojosia M, Ndiath MO.
Biomed Res Int. 2018; 2018:5806179. doi: 10.1155/2018/5806179.
IF: 2,583
- 22. Exposure to *Yersinia pestis* increases resistance to plague in black rats and modulates transmission in Madagascar.**
Andrianaivoarimanana V, Rajerison M, Jambou R.
BMC Res Notes. 2018; 11(1):898. doi: 10.1186/s13104-018-3984-3.
IF: 0
- 23. Genetic diversity in two *Plasmodium vivax* protein ligands for reticulocyte invasion.**
Roesch C, Popovici J, Bin S, Run V, Kim S, Ramboarina S, Rakotomalala E, Rakotoarison RL, Rasoloharimanana T, Andriamanantena Z, Kumar A, Guillotte-Blisnick M, Huon C, Serre D, Chitnis CE, Vigan-Womas I, Menard D.
PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12(10):e0006555. doi: 10.1371/journal.pntd.0006555.
IF : 4.367
- 24. Geographical distribution and relative risk of Anjzorobe virus (Thailand orthohantavirus) infection in black rats (*Rattus rattus*) in Madagascar.**
Raharinosy V, Olive MM, Andriamiarimanana FM, Andriamandimby SF, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Filippone C, Rakoto DAD, Telfer S, Heraud JM.
Virology. 2018; 15(1):83. doi: 10.1186/s12985-018-0992-9.
IF: 2,465

- 25. Healthcare utilization, provisioning of post-exposure prophylaxis, and estimation of human rabies burden in Madagascar.**
Rajeev M, Edosoa G, Hanitriniaina C, Andriamandimby SE, Guis H, Ramiandrasoa R, Ratovoson R, Randrianasolo L, Andriamananjara M, Heraud JM, Baril L, Metcalf CJE, Hampson K. *Vaccine*. 2018; pii: S0264-410X(18)31520-2. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011.
IF : 3,285
- 26. Hydrophobia of human rabies.**
Tongavelona JR, Rakotoarivelo RA, Andriamandimby FS. *Clin Case Rep*. 2018; 6(12):2519-2520. doi: 10.1002/ccr3.1846.
IF: 0
- 27. Identification of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola* and Related Phylogroups by MALDI-TOF Mass Spectrometry.**
Rodrigues C, Passet V, Rakotondrasoa A, Brisse S. *Front Microbiol*. 2018; 9:3000. doi: 10.3389/fmicb.2018.03000.
IF : 4,019
- 28. Identifying the etiology and pathophysiology underlying stunting and environmental enteropathy: study protocol of the AFRIBIOTA project.**
Vonaesch P, Randremanana R, Gody JC, Collard JM, Giles-Vernick T, Doria M, Vigan-Womas I, Rubbo PA, Etienne A, Andriatahirintsoa EJ, Kapel N, Brown E, Huus KE, Duffy D, Finlay BB, Hasan M, Hunald FA, Robinson A, Manirakiza A, Wegener-Parfrey L, Vray M, Sansonetti PJ; AFRIBIOTA Investigators. *BMC Pediatr* 2018; 18(1):236. doi: 10.1186/s12887-018-1189-5.
IF: 2,042
- 29. Melioidosis in the Western Indian Ocean and the importance of improving Diagnosis, Surveillance, and Molecular Typing.**
Rakotondrasoa A, Issack MI, Garin B, Biot F, Valade E, Wattiau P, Belmonte O, Bibi J, Price EP, Collard JM. *Trop. Med. Infect. Dis* 2018; 3(1).pii:E30. doi: 10.3390/tropicalmed3010030
IF: 0
- 30. Mixed pneumonic plague and nosocomial MDR-bacterial infection of lung: a rare case report.**
Andrianaivoarimanana V, Bertherat E, Rajaonarison R, Rakotondramaro T, Rogier C, Rajerison M. *BMC Pulm Med*. 2018; 18(1):92. doi: 10.1186/s12890-018-0656-y.
IF: 2,721
- 31. Mixed *Leptospira* Infections in a Diverse Reservoir Host Community, Madagascar, 2013-2015.**
Moseley M, Rahelinirina S, Rajerison M, Garin B, Piertney S, Telfer S. *Emerg Infect Dis* 2018; 24(6):1138-1140. doi: 10.3201/eid2406.180035.
IF: 7,422
- 32. Novel *Wolbachia* strains in *Anopheles* malaria vectors from Sub-Saharan Africa.**
Jeffries CL, Lawrence GG, Golovko G, Kristan M, Orsborne J, Spence K, Hurn E, Bandibabone J, Tantely LM, Raharimalala FN, Keita K, Camara D, Barry Y, Wat'senga F, Manzambi EZ, Afrane YA, Mohammed AR, Abeku TA, Hedge S, Khanipov K, Pimenova M, Fofanov Y, Boyer S, Irish SR, Hughes GL, Walker T. *Wellcome Open Res*. 2018; 3:113. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14765.1.
IF: 0
- 33. Optimization of a magnetic bead-based assay (MAGPIX®-Luminex) for immune surveillance of exposure to malaria using multiple Plasmodium antigens and sera from different endemic settings.**
Varela ML, Mbengue B, Basse A, Loucoubar C, Vigan-Womas I, Dièye A, Toure A, Perraut R. *Malar J*. 2018; 17(1):324. doi: 10.1186/s12936-018-2465-4.
IF: 2,845
- 34. Plague: Bridging gaps towards better disease control.**
D'Ortenzio E, Lemaître N, Brouat C, Loubet P, Sebbane F, Rajerison M, Baril L, Yazdanpanah Y. *Med Mal Infect*. 2018; 48(5): 307-317. doi: 10.1016/j.medmal.2018.04.393.
IF: 0

- 35. Plasmid-mediated doxycycline resistance in a *Yersinia pestis* strain isolated from a rat.**
Cabanel N, Bouchier C, Rajerison M, Carniel E.
Int J Antimicrob Agents 2018; 51(2):249-254. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.015.
IF: 4,253
- 36. *Polychromophilus spp.* (Haemosporida) in Malagasy bats: host specificity and insights on invertebrate vectors.**
Ramasindrazana B, Goodman SM, Dsouli N, Gomard Y, Lagadec E, Randrianarivehojosia M, Dellagi K, Tortosa P.
Malar J. 2018; 17(1):318. doi: 10.1186/s12936-018-2461-8.
IF: 2,845
- 37. Productive disruption: opportunities and challenges for innovation in infectious disease surveillance.**
Buckee CO, Cardenas MIE, Corpuz J, Ghosh A, Haque F, Karim J, Mahmud AS, Maude RJ, Mensah K, Motaze NV, Nabaggala M, Metcalf CJE, Mioramalala SA, Mubiru F, Peak CM, Pramanik S, Rakotondramanga JM, Remera E, Sinha I, Sovannaroeth S, Tatem AJ, Zaw W.
BMJ Glob Health 2018; 3(1):e000538. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000538.
IF: 0
- 38. Rapid in vitro detection of CTX-M groups 1, 2, 8, 9 resistance genes by LAMP assays.**
Rivoarilala OL, Garin B, Andriamahery F, Collard JM.
PLoS One 2018; 13(7):e0200421. doi: 10.1371/journal.pone.0200421.
IF: 2,766
- 39. Revealing Measles Outbreak Risk With a Nested IgG Serosurvey in Madagascar.**
Winter AK, Wesolowski AP, Mensah KJ, Ramamonjharisoa MB, Randriamanantena AH, Razafindratsimandresy R, Cauchemez S, Lessler J, Ferrari MJ, Metcalf CJE, Héraud JM.
Am J Epidemiol 2018; 187(10): 2219-2226. doi: 10.1093/aje/kwy114.
IF: 4,322
- 40. Risk of maritime introduction of plague from Madagascar to Mayotte.**
Rahelinirina S, Harimalala M, Margueron T, Ramihangihajason T, Mansotte F, Rajerison M, Pagès F, Boyer S.
Acta Trop. 2018; 187:140-143. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.07.029.
doi: 10.1016/j.actatropica.2018.07.029.
IF: 2,509
- 41. Single low-dose primaquine for blocking transmission of *Plasmodium falciparum* malaria - a proposed model-derived age-based regimen for sub-Saharan Africa.**
Taylor WR, Naw HK, Maitland K, Williams TN, Kapulu M, D'Alessandro U, Berkley JA, Bejon P, Okebe J, Achan J, Amambua AN, Affara M, Nwakanma D, van Geertruyden JP, Mavoko M, Lutumba P, Matangila J, Brasseur P, Piola P, Randremanana R, Lasry E, Fanello C, Onyamboko M, Schramm B, Yah Z, Jones J, Fairhurst RM, Diakite M, Malenga G, Molyneux M, Rwagacondo C, Obonyo C, Gadisa E, Aseffa A, Loolpapit M, Henry MC, Dorsey G, John C, Sirima SB, Barnes KI, Kremsner P, Day NP, White NJ, Mukaka M.
BMC Med 2018; 16(1):11. doi: 10.1186/s12916-017-0990-6.
IF: 9,088
- 42. Spatial and temporal dynamics of malaria in Madagascar.**
Ihantamalala FA, Rakotoarimanana FMJ, Ramiadantsoa T, Rakotondramanga JM, Pennober G, Rakotomanana F, Cauchemez S, Metcalf CJE, Herbreteau V, Wesolowski A.
Malar J 2018; 17(1):58. doi: 10.1186/s12936-018-2206-8.
IF: 2,845
- 43. Spatial distribution modelling of *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) biting midges, potential vectors of African horse sickness and bluetongue viruses in Senegal.**
Diarra M, Fall M, Fall AG, Diop A, Lancelot R, Seck MT, Rakotoarivony I, Allène X, Bouyer J, Guis H.
Parasit Vectors 2018; 11(1):341. doi: 10.1186/s13071-018-2920-7.
IF: 3,163

- 44. Spatio-temporal mapping of Madagascar's Malaria Indicator Survey results to assess *Plasmodium falciparum* endemicity trends between 2011 and 2016.**
Kang SY, Battle KE, Gibson HS, Ratsimbao A, [Randrianariveojosia M](#), Ramboarina S, Zimmerman PA, Weiss DJ, Cameron E, Gething PW, Howes RE.
BMC Med 2018; 16(1):71. doi: 10.1186/s12916-018-1060-4.
IF: 9,088
- 45. Species diversity and phylogeny of fleas of small terrestrial mammals in the forests of the Central Highlands of Madagascar.**
[Harimalala M](#), [Miarinjara A](#), Duchemin J-B, [Ramihangihajason T](#), [Boyer S](#).
Zootaxa 2018; 4399 (2):181-196 doi:10.11646/zootaxa.4399.2.3
IF : 0,931
- 46. Study on causes of fever in primary healthcare center uncovers pathogens of public health concern in Madagascar.**
[Guillebaud J](#), [Bernardson B](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), [Randrianasolo L](#), [Randriamampionona JL](#), [Marino CA](#), [Rasolofo V](#), [Randrianariveojosia M](#), [Vigan-Womas I](#), [Stivaktas V](#), [Venter M](#), [Piola P](#), [Héraud JM](#).
PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12(7):e0006642. doi: 10.1371/journal.pntd.0006642.
IF : 4,367
- 47. Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa.**
Vonaesch P, Morien E, [Andrianonimiadana L](#), Sanke H, Mbecko JR, Huus KE, Naharimananirina T, Gondje BP, Nigatoloum SN, Vondo SS, Kaleb Kandou JE, [Randremanana R](#), [Rakotondrainipiana M](#), Mazel F, Djorie SG, Gody JC, Finlay BB, Rubbo PA, Wegener Parfrey L, [Collard JM](#), Sansonetti PJ; Afribiota Investigators.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115(36): E8489-8498. doi: 10.1073/pnas.1806573115
IF: 9,504
- 48. Testing bio-efficacy of insecticide-treated nets with fewer mosquitoes for enhanced malaria control.**
[Boyer S](#), [Pothin E](#), [Randriamaherijaona S](#), [Rogier C](#), [Kesteman T](#).
Sci Rep. 2018; 8(1):16769. doi: 10.1038/s41598-018-34979-3.
IF: 4,122
- 49. Usefulness of environmental DNA for detecting *Schistosoma mansoni* occurrence sites in Madagascar.**
[Sato MO](#), [Rafalimanantsoa A](#), [Ramarokoto C](#), [Rahetilahy AM](#), [Ravoniarimbina P](#), Kawai S, Minamoto T, Sato M, Kirinoki M, [Rasolofo V](#), [De Calan M](#), Chigusa Y.
Int J Infect Dis. 2018; 76:130-136. doi: 10.1016/j.ijid.2018.08.018.
IF: 3,202
- 50. Vector competence of *Culex antennatus* and *Anopheles coustani* mosquitoes for Rift Valley fever virus in Madagascar.**
[Nepomichene TNJJ](#), [Raharimalala FN](#), [Andriamandimby SE](#), [Ravalohery JP](#), [Failloux AB](#), [Heraud JM](#), [Boyer S](#).
Med Vet Entomol. 2018; 32(2):259-262. doi: 10.1111/mve.12291.
IF: 1,688
- 51. Whole Genome Sequencing of Enteroviruses Species A to D by High-Throughput Sequencing: Application for Viral Mixtures.**
[Joffret ML](#), [Polston PM](#), [Razafindratsimandresy R](#), [Bessaud M](#), [Heraud JM](#), [Delpeyroux F](#).
Front Microbiol. 2018; 9:2339. doi: 10.3389/fmicb.2018.02339.
IF : 4,019

Communications orales

- **Analysis of receptor-ligand interactions involved in host cell invasion by Plasmodium vivax merozoites: Building the rationale for a blood stage malaria vaccine.** Vigan-Womas J, Chitnis C, Ménard D. *Plasmodium Vivax Symposium, 7th MIM Pan African Malaria Conference*. Du 15 au 20 avril 2018. Dakar, Sénégal
- **Antimalarial herbal remedy inactive against Plasmodium sp: real threat from a public health perspective in Madagascar.** Indriambelo A, Ravaoarisoa E, Raholimalala EN, Razafimahefa S, Randrianariveლოსია M. 7th Pan-African MIM Conference. Du 15 au 20 avril 2018. Dakar, Sénégal
- **Biologie et génétique des puces vectrices de la peste à Madagascar.** Harimalala M, Rafalimanana R, Rakotobe Harimanana R, Girod R. Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- Burden and Epidemiology of Influenza- and Respiratory Syncytial Virus-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalization in Madagascar, 2011-2016. Rabarison J, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM. The 2nd International Meeting on Respiratory Pathogens. Du 7 au 9 mars 2018. Singapour
- Burden and epidemiology of Influenza- and Respiratory Syncytial Virus-associated severe acute respiratory illness hospitalization in Madagascar, 2011-2016. Rabarison J, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo N, Ratsitorahina M, Heraud JM. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. Du 19 au 21 mars 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Can we make human plague history?** Baril L, Rakotoarimanana E, Rajerison M, Andrianaivomanana V, Ramasindrazana B, Girond R. Réunion DP-OI. Les 9 et 10 juillet 2018. Institut Pasteur Paris, France
- **Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar.** Filippone C, Collard JM. Réunion PIBnet. Du 30 janvier au 1^{er} février 2018. Institut Pasteur, Paris, France
- **Comment la méthode photovoix peut-elle aider à l'analyse post-épidémique des perceptions de la peste à Antananarivo.** Mattern C. Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Comment retirer du marché des remèdes traditionnels dits antipaludiques inefficaces ?** Randrianariveლოსია M. 27^{ème} Congrès de la Fédération Pharmaceutique de l'Océan Indien. Les 16 et 17 février 2018. Antananarivo, Madagascar
- Culicoides-borne diseases in the Indian Ocean: Examples of Bluetongue and Epizootic Hemorrhagic Disease fever viruses in Reunion Island. Garros C, Grimaud Y, Veron L, Boucher F, Hoareau J, Tran A, Guis H, Cardinale E, Cetre-Sossah C. 21st Euro Society for vector Ecology (eSOVE) conference. Du 22 au 26 octobre 2018. Palerme, Sicile, Italie
- Diagnostic accuracy of smear microscopy, TB-LAMP, GeneXpert assay and solid media culture for the detection of pulmonary TB in Madagascar. Rakotosamimanana N, Raharimanga V, Raherison M, Rakotoson A, Rakotonirina J, Rasolofo V. 49th International Conference of the Union. Du 24 au 27 octobre 2018. La Haye, Pays-Bas
- **Données récentes sur la résistance de la puce du rat Xenopsylla cheopis aux insecticides à Madagascar.** Miarinjara A, Randriamaherijaona S, Raharimalala FN, Harimalala M, Girod R. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Drones en Santé : Projet DrOTS Université Stony Brook & Institut Pasteur.** Grandjean Lapiere S. Rencontre avec un Chercheur. Le 30 Juin 2018. Institut français à Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- **Ecologie de la transmission du virus de la fièvre West Nile à Madagascar : une revue des vecteurs majeurs.** Tantely ML, Guis H, Andriamandimby SF, Raharimalala FN, Filippone C, Héraud JM, Girod R.

- Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Emergence et dissémination de la résistance aux antibiotiques.** Collard JM. Atelier de restitution des résultats du programme BIRDY Madagascar. Les 14 et 15 février 2018. Antananarivo, Madagascar
 - Entomological risk assessment of malaria transmission during the winter in Antananarivo and its surroundings, Central Highlands of Madagascar. Raharimalala FN, Nepomichene TN, Randriamaheriijaona S, Randrianambinintsoa FJ, Tantely ML, Boyer S, Girod R. 7th Multilateral Initiative on Malaria Pan African Conference. Du 15 au 20 avril 2018. Dakar, Senegal
 - **Etat des connaissances sur la résistance aux insecticides des moustiques vecteurs de paludisme et d'arboviroses à Madagascar.** Nepomichene TN, Raharimalala FN, Randriamaheriijaona S, Girod R. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
 - Evidence of insecticides resistance to pyrethroids and bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano (Marovoay district), Madagascar. Rakotondranaivo T, Randrianarivehojosia M, Ndiath O. Institut Pasteur International Network Symposium « Combating Resistance: microbes and vectors ». Les 15 et 16 novembre 2018. Paris, France
 - **Experience of Madagascar in implementation of environmental surveillance.** Razafindratsimandresy R. EPI Managers Meeting for East and Southern African Countries. Du 20 au 22 mars 2018. Kigali, Rwanda
 - **First molecular detection of pathogenic *Leptospira* in livestock from slaughterhouses in Madagascar.** Rahelinirina S, Moseley M, Ravaoarinoro SM, Ramanohizakandrany E, Andriamiamanana F, Rajerison M, Rakotoharinome VM, Telfer S. Leveraging Genomic Diversity to Promote Animal and Human Health. Du 25 au 29 novembre 2018. Kampala, Uganda
 - **High prevalence of ESBL producing enterobacteriaceae fecal carriage within the community in Cambodia: results of the BIRDY and PEEC NIC studies.** A. De Lauzanne, Sreng N, Sok T, Foucaud E, Chon T, Yem C, Hak V, Heng S, Meng S, Nadimpalli M, Le Hello S, Rabenandrasana MAN, Collard JM, Gouali M, Piola P, Kerléguer A, Delarocque-Astagneau E, Huynh BT, Borand L, Bernabeu S, Long, S. Born P, Inghammar M, Naas T. RIIP Symposium "Combating Resistance: microbes and vectors". Les 15 et 16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France
 - **Historique des drones en santé et le projet drone de l'Université Stony Brook & Centre ValBio.** Grandjean Lapierre S. Journée « Amélioration de l'Accès aux Soins par les Drones ». Le 13 mars 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
 - **How the vector residual malaria transmission impact the global transmission in the context of malaria elimination.** Tanjona R, Rakotondranaivo T, Rafarasoia L, Randrianarivehojosia M, Ndiath O. 7th Pan-African MIM Conference. Du 15 au 20 avril 2018, Dakar, Sénégal
 - **Identification de moustiques vecteurs d'agents pathogènes par spectrométrie de masse MALDI-TOF.** Raharimalala FN, Andrianinarivomanana TM, Rakotondrasoa A, Collard JM, Boyer S. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
 - **Identification of asymptomatic plague cases and immune response study, Madagascar.** Andrianaivoarimanana V, Lantoniaina AI, Andrianalimanana S, Carniel E, Ratsitorahina M, Rajerison M. 16th Medical Biodefense Conference 2018. Du 28 au 31 octobre 2018. Munich, Allemagne.
 - **Implementing Pandemic Influenza Severity Assessment (PISA) tools in Madagascar.** Heraud JM. WHO Meeting on Using Influenza Data for Severity Assessment. Du 27 au 29 novembre 2018. Genève, Suisse
 - **Influenza Surveillance in Madagascar: An Integrated Diseases Surveillance.** Heraud JM. Training on Influenza Surveillance. Du 20 au 28 octobre 2018. Abuja, Nigeria

- Insecticide susceptibility status and activity of detoxifying enzymes in larvae and adult *Aedes albopictus* from six regions of Madagascar. Raharimalala FN, Epelboin Y, Rakotomanga M, Vololoniaina AQ, Dusfour I, Ngoangouni C, Girod R. Second WIN international conference on "Integrated approaches and innovative tools for combating insecticide resistance in arbovirus vectors". Du 1^{er} au 3 octobre 2018. Singapore
- ***Klebsiella pneumoniae* carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, risk factors and genomic diversity.** Huynh B, Passet V, Rakotondrasoa A, Panunzi L, Kerleguer A, De Lauzanne A, Piola P, Herindrainy P, Ndir A, Diallo T, Seck A, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Borand L, Bercion R, Vray M, Collard JM, Brisse S. "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. Les 15 et 16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France
- **L'Institut Pasteur de Madagascar : 120 ans de lutte contre les grandes endémies.** Rasolofo V, Spiegel A. Séance conjointe Académie des sciences d'outre-mer- Académie Malgache. Les 27 et 28 septembre 2018. Académie des sciences d'outre-mer, Paris, France
- **La bilharziose à Madagascar : hier, aujourd'hui et demain.** Rafalimanantsoa SA. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **La leptospirose à Madagascar : maladie négligée et problème émergent de Santé Public ?** Inès Vigan-Womas. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 2 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **La plateforme « Early Warning System, EWS » - Réseau Sentinelle Madagascar.** Randrianasolo SV. Atelier du réseau international des Instituts Pasteur. Du 2 au 4 juillet 2018. Yaoundé, Cameroun
- **La Rage : Rôle de l'Institut Pasteur de Madagascar.** Heraud JM, Andriamandimby SF, Ramiandrasoa R. Journée Mondiale contre la Rage. Le 28 septembre 2018. Antananarivo, Madagascar
- **La réémergence d'une maladie « oubliée » : d'hier à aujourd'hui, l'épidémie de peste pour questionner la notion d'innovation à Madagascar.** Mattern C. Rencontre des Études Africaines (REAF). Le 12 juillet 2018. Marseille, France
- **La vaccination à la naissance face aux contextes malagasy : Apport de l'anthropologie pour évaluer la faisabilité d'une intervention vaccinale à la naissance contre l'hépatite B à Madagascar (projet NeoVac).** Razafiarimanana H, Mattern C, Giles-Vernick T, Pourette D. Rencontres des Études Africaines (REAF). Le 12 juillet 2018. Marseille, France.
- **Le système SHERPADESxMAP : Une technologie innovante de sérologie en multiplex pour un diagnostic et une surveillance multi-pathogènes.** Vigan-Womas I, Jessica Vanhomwegen, Jean-Claude Manuguerra, Christophe Batejat, Marie-Louise Gougeon, Philippe Desprès. Journées scientifiques des 120 ans de l'IPM, Institut Pasteur de Madagascar, 28-30 mai 2018.
- **Les défis de la surveillance des maladies infectieuses à Madagascar: expériences de l'Institut Pasteur de Madagascar.** Rasolofo V. Réunion "Amélioration de l'Accès aux Soins par les Drones", organisée par le le Ministère de la Santé Publique de Madagascar et l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 13 mars 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar (présentation invitée)
- **Les dépôts de médicaments à Madagascar : un acteur incontournable de la distribution pharmaceutique.** Mattern C. Colloque "Régulation, Marché et Santé : interroger les enjeux actuels du médicament en Afrique. Le 28 mars 2018. Ouidah, Bénin
- **Les technologies NGS dans la surveillance et la transmission des maladies infectieuses.** Collard JM. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar

- **Lutte contre la tuberculose : de la paillasse du laboratoire vers la guérison du patient.** Rakotosamimanana N, Rasolofo V. Session plénière de l'Académie Malgache. Le 26 avril 2018. Akademia Malagasy, Antananarivo, Madagascar
- **Modelling temporal dynamics of Culicoides populations on Reunion Island (Indian Ocean) vectors of viruses of veterinary importance.** Grimaud Y, Guis H, Boucher F, Chiroleu F, Tran A, Rakotoarivony I, Duhayon M, Cetre-Sossah C, Esnault O, Cardinale E, Garros C. 15th International Symposium of Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE). Du 12 au 16 novembre 2018. Chiang Mai, Thailand
- **Modelling temporal dynamics of Culicoides populations on Reunion Island (Indian Ocean) vectors of viruses of veterinary importance.** Grimaud Y, Guis H, Boucher F, Chiroleu F, Tran A, Rakotoarivony I, Duhayon M, Cetre-Sossah C, Esnault O, Cardinale E, Garros C. 21st Euro Society for vector Ecology (eSOVE) conference. Du 22 au 26 octobre 2018. Palerme, Sicile, Italie
- **Neonatal infections in low income countries: incidence, etiology, risk factors and outcomes - Evidence from a multicentric community-based cohort study in Madagascar, Senegal and Cambodia.** Huynh B and the BIRDY team. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 28 octobre au 1^{er} novembre 2018. New Orleans, USA
- **Outils de lutte et de suivi des tuberculoses multi-résistantes au traitement à Madagascar.** Rakotosamimanana N. Journées de la SPIM. Juillet 2018. Académie Malgache, Antananarivo, Madagascar
- **Plague in Madagascar: outbreaks, epidemiology and diagnostic capacities.** Rajerison M. Kick-off meeting for the project ENdORSE-Madagascar. Du 18 au 21 juin 2018. Munich, Allemagne (presentation invitée)
- **Point of care Mycobacterium tuberculosis whole genome sequencing in remote rural Madagascar.** Grandjean Lapierre S, Rakotosamimanana N. London Calling Meeting. Les 24 et 25 mai 2018. Londres, Royaume-Uni
- **Proactive community case detection and management of malaria in rural communities of Madagascar: Results from a cluster randomized trial.** Ratovoson R, Kassie D, Ravelonarivo J, Andrianaranjaka V, Lopez K, Ohlstein L, Razanakotomalala V, Mangahasimbola R, Randrianirisoa S, Razafindrakoto J, Dentinger C, Kapesa L, Piola P, Steinhardt LC, Randrianarivehojosia M, Baril L. 67th ASTMH annual meeting. Du 28 octobre au 1^{er} novembre 2018. New Orleans, USA
- **Recourir à l'avortement médicamenteux à Madagascar : une pratique banalisée ? / Using medical abortion in Madagascar: a trivalized practice?.** Pourette D, Mattern C, Ratovoson R. Colloque international GLOBALMED. Régulations, marchés, santé. Interroger les enjeux actuels du médicament en Afrique. Du 26 au 29 mars 2018. Ouidah, Bénin
- **Regards croisés sur la peste : Fléau du passé, réalité du présent à Madagascar. « Approche transdisciplinaire de la recherche sur la peste ».** Rakotosamimanana S, Mattern C, Rakotomanana E. Rencontre avec les chercheurs. Le 17 mars 2018. IFM, Antananarivo, Madagascar
- **Retour alarmant du paludisme sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar.** Randrianarivehojosia M. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Les 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Revue de la littérature et état des lieux sur l'AMR à Madagascar.** Collard JM, Rafetrarivony L. Atelier Pharma de l'Association des Pharmaciens de Madagascar. Le 10 octobre 2018. Motel Anosy, Antananarivo, Madagascar
- **Revue de la littérature et état des lieux sur l'AMR à Madagascar. Atelier sur le Plan d'Action National sur la lutte contre l'AMR.** Rafetrarivony L, Collard JM. Du 31 juillet au 2 août 2018. Académie Malgache, Antananarivo, Madagascar

- **Risk mapping for residues of medroxyprogesterone acetate in pigs.** Kassié D, Rakotoharinome VM, Tantely R, Mattern C, Baril L, Porphyre V. Rencontres QualiREG 2018. Du 19 au 23 novembre 2018. Moroni, Comores
- Risk of developing multi-drug resistance among patients with tuberculosis treatment failure is associated with *M. tuberculosis* Lineage 1 in Madagascar. Rakotosamimanana N, Meunier E, Rabodoarivelo MS, Grandjean Lapierre S, Knoblauch A, Raherison M, Rasolofo V. RIIP Symposium « *Combating Resistance: microbes and vectors* ». Les 15 et 16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France
- **Risque épidémique de fièvre West Nile et de fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar: intérêt d'une surveillance entomologique.** Tantely ML, Guis H, Andriamandimby SF, Raharimalala FN, Filippone C, Heraud J, Girod R. Réunion de la section « sciences fondamentales et appliquées » de l'Académie malgache. Le 15 mars 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Situation entomologique du paludisme dans différents districts des Hautes Terres Centrales, Madagascar.** Nepomichene TN, Raharimalala FN, Randriamaherijaona S, Girod R. Conférence scientifique de la journée mondiale du paludisme. Le 25 avril 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Surveillance environnementale à Madagascar : Diagnostic des entérovirus à partir des eaux usées.** Raharinantoanina J, Heraud JM, Razafindratsimandresy R. Mission de supervision trimestrielle en 2018. Antananarivo, Toliara et Mahajanga
- Surveillance sentinelle des fièvres et du paludisme autochtone utilisant des nouvelles technologies d'information à Madagascar, 2015-2018. Randrianasolo L, Randriamampionona L, Ramiranirina B, Rakotomanana F, Randrianasolo S, Ramarokoto T, Razafindrakoto J, Randremanana R, Dentinger C, Kapesa L, Ratsitorahina M, Ratsimbao A, Baril L. Célébration de la journée mondiale du paludisme. Le 25 avril 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Surveiller l'émergence de *Plasmodium* résistant à l'artémisinine en Afrique dans un esprit de veille.** Randrianarivejosa M. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 28 au 30 mai 2018, Antananarivo, Madagascar
- 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 A, Rakotondramanga JM, Hedje J, Cotte A, Zigirumugabe S, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, Butts J, Rogier C, Piola P, Randrianarivejosa M, Steinhardt LC. 7th Multilateral Initiative on Malaria Panafrican Conference. CICAD. Du 15 au 20 avril 2018. Dakar, Sénégal
- **Téniase/Cysticercose/Neurocysticercose : situation actuelle, outils de diagnostic et stratégies de lutte "One-Health".** Rahantamalala A, Razafimahefa J, Ramiandrasoa S, Rakotoharinome VM, Vigan-Womas I. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 30 mai 2018. Académie Malgache, Antananarivo, Madagascar
- **Test de diagnostic rapide et élimination du paludisme sous les tropiques.** Randrianarivejosa M. 27^{ème} Congrès de la Fédération Pharmaceutique de l'Océan Indien. Les 16 et 17 février 2018. Antananarivo, Madagascar
- **The perplexing case of Influenza virus circulation in Madagascar and its implications for seasonal Influenza vaccine implementation.** Guillebaud J. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. Du 19 au 21 mars 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Understanding, detecting and interrupting malaria transmission to achieve elimination: Conceptual approaches and strategic initiatives from the Institut Pasteur International (IPIN).** Immunology for Elimination. Vigan-Womas I. IPIN Symposium, 7th MIM Pan African Malaria Conference. Du 15 au 20 Avril 2018. Dakar, Sénégal

- **Une étude qualitative des pratiques d'utilisation des moustiquaires imprégnées dans quatre districts à Madagascar: barrières et facteurs incitants.** Rakotomanana E, Mattern C, Pourette D. Journée de partage sur le paludisme à l'occasion de la Journée Mondiale de la lutte contre le paludisme à Madagascar. Avril 2018. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- **Unprecedented pneumonic plague outbreak Madagascar 2017.** Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Rahelinirina s, Ramasindrazana B, Rakotonanahary RJL, Rahajandraibe S, Randremanana R, Rasolofo V, Cauchemez S, Baril L, Ratsitorahina M, Spiegel A. International workshop "Can we make plague history?". Les 9 et 10 juillet 2018. Paris, France (presentation invitée)
- **Unprecedented pneumonic plague outbreak Madagascar 2017.** Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Rahelinirina s, Ramasindrazana B, Rakotonanahary RJL, Rahajandraibe S, Randremanana R, Rasolofo V, Cauchemez S, Baril L, Ratsitorahina M, Spiegel A. 16th Medical Biodefense Conference 2018. Du 28- au 31 octobre 2018. Munich, Allemagne (presentation invitée)

Communications affichées

- **A next IRS combination product containing clothianidin and deltamethrin for the control of malaria vectors: results from experimental hut trials in Madagascar.** Randriamaherijaona S, Randrenjarison R, Lass A, McBeath J, Girod R. 7th Multilateral Initiative on Malaria Pan African Conference. Du 15 au 20 avril 2018. Dakar, Senegal
- **A qualitative study to understand population's perception on plague after 2017 epidemic, Antananarivo, Madagascar.** Rakotosamimanana S, Mattern C, Rakotomanana E, Rabaonary E, Chevallier E, Ramamonjisoa J, Taglioni F, Rajerison L, Rakotomanana F, Baril L. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 67th Annual Meeting. Du 28 octobre au 1^{er} novembre 2018. New Orléans, USA
- **Anthropological insights on antimicrobial resistance (AMR): practices of everyday use of antibiotics in Antananarivo, Madagascar.** Mattern C. Institut Pasteur International Network Symposium. Les 15 et 16 Novembre 2018. Paris, France.
- **Assessment of poliovirus antibody seroprevalence in high risk areas for vaccine-derived poliovirus transmission in Madagascar.** Razafindratsimandresy R, Heraud JM, Weldon WC, Mach O, Sutter RW. ASTMH 67th Annual Meeting. Du 28 octobre au 1^{er} novembre 2018. New Orleans, Louisiane (USA)
- **Assurance Qualité en Communications et Articles Scientifiques.** Andriantsoa JR, Rafidinarivo E, Randrianarivelojosia M, Rafatro H, Rasambainarivo JH, Ramanankasina E. Séance Plénière, Académie Malgache. Le 20 décembre 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action distribuées pendant la campagne de masse 2015.** Nepomichene TN, Randriamaherijaoana S, Randrenjarison R, Girod R. Conférence scientifique de la journée mondiale du paludisme. Le 25 avril 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Biologie évolutive des puces à Madagascar.** Harimalala M, Rakotobe Harimanana R, Ramihangihajason TR, Girod R. Journées Scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Cartographie et modélisation de la distribution et de la dynamique des moustiques vecteurs d'arbovirus et des risques de maladies associés à Madagascar.** Tantely ML, Girod R, Guis H, Filippone C, Tran A, Walker T, Héraud JM, Rasolofo V. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar., 28-30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar

- **Comparative global epidemiology for influenza, respiratory syncytial and Parainfluenza viruses, 2010-2015.** Lam TT, Tang JWT, Zaraket H, Heraud JM, Drews S, Dwyer DE, Koopmans M and INSPIRE (International Network for the Sequencing of resPIRratory vIrusEs). 17th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection and 8th International Infection Control Conference. Du 30 août au 2 septembre 2018. Hong-Kong (China SAR)
- **Culicoides-borne diseases in the Indian Ocean: Examples of Bluetongue and Epizootic Hemorrhagic Disease fever viruses in Reunion Island.** Cetre-Sossah C, Veron L, Boucher F, Grimaud Y, Hoareau J, Benkimoun S, Tran A, Guis H, Cardinale E, Garros C. 15th International Symposium of Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE). Du 12 au 16 Novembre 2018. Chiang Mai, Thailand
- **Drone Observed Therapy System (DrOTS) for TB Control in Rural Madagascar: Perceptions of Local Actors.** Nouvet E, Knoblauch AM, Grandjean Lapierre S, Passe I, Andriamadanarivo A, Razafimdrina K, Ravelona M, McKinney J, Rakotosamimanana N, Small PM. 49th International Conference of the Union. Du 24 au 27 octobre 2018. The Hague, The Netherlands.
- **DrOTS: Drone Observed Therapy in Remote Madagascar.** Small P, Andriansolo R, Grandjean Lapierre S, Knoblauch A, Rakotosamimanana N. TB REACH Innovation summit. Septembre 2018. New York, USA.
- **Entomological pattern of malaria transmission in the Highland Fringes of Madagascar: results from a longitudinal entomological survey.** Nepomichene TN, Randriamaherijaona S, Boyer S, Girod R. 67th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 28 octobre au 1^{er} novembre 2018. New Orleans, Louisiana, USA.
- **Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in Antananarivo, Madagascar: genetic diversity and mechanism of seasonality.** Razanajatovo N, Randriambolamanantsoa T, Rybkina K, Rakotomanana F, Rabarison J, Heraud JM. 11th International Respiratory Syncytial Virus Symposium. Du 31 octobre au 4 novembre 2018. Asheville, Caroline du Nord, Etats-Unis
- **Etudes et expertises en appui à la lutte anti-vectorielle à Madagascar: les programmes de l'IPM soutenus par USAID-PMI.** Raharimalala FN, Randriamaherijaona S, Nepomichene TN, Girod R. Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Évaluation d'un système d'alerte précoce pour le paludisme par l'utilisation d'une technologie mHealth avec les agents communautaires dans des zones rurales reculées de 2013–2017, à Madagascar.** Ramarokoto TH, Randrianasolo L, Randriamampionona LB, Valentini Randrianasolo S, Bernardson B, Ramarokoto CE, Rakotondramanga JM, Randremanana R, Piola P, Baril L. EPICLIN 12/25^{ème} Journées des Statisticiens des CLCC CHU Nice. Les 31 mai et 1^{er} juin 2018. Nice, France
- **Evaluation de la faisabilité d'une intervention vaccinale à la naissance contre l'hépatite B à Madagascar.** Razafiarimanana H, Mattern C, Pourette D, Andriamandimby SF, Giles-Vernick T. Journées Scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Evidence of insecticide resistance to pyrethroids and bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano (Marovoay district), Madagascar.** Rakotondranaivo T, Randrianarivehojosia M, Ndiath O. Institut Pasteur International Network Symposium "Combating resistance: microbes and vectors". Les 15 et 16 novembre 2018. Paris, France
- **Evidence of insecticides resistance to pyrethroids and bendiocarb in *Anopheles funestus* from Tsararano, Marovoay district, Madagascar.** Rakotondranaivo T, Randriamanarivo SF, Tanjona R, Vigan-Womas I, Randrianarivehojosia M, Ndiath O. 7th Pan-African MIM Conference. Du 15 au 20 avril 2018. Dakar, Sénégal
- **Facteurs de risque du diabète à Moramanga, Madagascar – Comparaison de méthodes de sélection de variables selon p-value, critère d'information d'Akaike(AIC) et Lasso.** Randrianarijaona A, Ratovoson R,

Videau C, [Rakotondramanga JM](#), [Baril L](#). EPICLIN 12/25ème Journées des Statisticiens des CLCC CHU Nice. Les 31 mai et 1^{er} juin 2018. Nice, France.

- **Five years of tuberculosis multi-drug resistance survey in Madagascar.** [Rakotosamimanana N](#), [Knoblauch A](#), [Raherison MS](#), [Randriamanana D](#), [Grandjean Lapierre S](#), [Rasolofo V](#). "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. Les 15 et 16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France
- **Genetic structure and phylogeography of *Xenopsylla cheopis*, the flea vector of plague in Madagascar.** [Harimalala M](#), [Martin DP](#), [Delatte H](#), [Girod R](#). 67th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 28 octobre au 1^{er} novembre 2018. New Orleans, Louisiana, USA
- **Heterogeneous malaria infection prevalence in Mananjary, on the rainy South Eastern coast of Madagascar.** [Randriamiarinjatovo D](#), [Andrianaranjaka V](#), [Raholimalala EN](#), [Rakotoarison A](#), [Rasamoely V](#), [Ratovoson R](#), [Ravaoarisoa E](#), [Randrianarivelojosia M](#). 7th Pan-African MIM Conference. Du 15 au 20 avril 2018. Dakar, Sénégal
- **Influenza sentinel surveillance in Antsirabe, Madagascar, 2013-2016.** [Rahanitriina J](#), [Randrianasolo L](#), [Razanajatovo N](#), [Razafiarisoa V](#), [Randriamampionona L](#), [Randremanana R](#), [Rakotonandrasana H](#), [Héraud JM](#), [Baril L](#). 6^{ème} réunion du réseau africain de surveillance de la grippe, ANISE. Du 19 au 21 mars 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Insectes vecteurs et maladies associées à Madagascar.** [Andrianaivolambo L](#), [Tantely ML](#), [Girod R](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Insecticide susceptibility status and activity of detoxifying enzymes in adult *Aedes albopictus* from six regions of Madagascar.** [Raharimalala FN](#), [Epelboin Y](#), [Rakotomanga M](#), [Vololoniaina AO](#), [Dusfour I](#), [Ngoangouni C](#), [Girod R](#). Institut Pasteur International Network Symposium "Combating resistance: microbes and vectors". Les 15 et 16 novembre 2018. Paris, France.
- Integrating entomological covariates in a predictive model of malaria incidence in Farafangana (Madagascar): limitations and benefits. [Mader R](#), [Guis H](#), [Rakotondramanga JM](#), [Rakotomanana F](#), [Girod R](#), [Raharimalala FN](#), [Baril L](#). European Congress of Epidemiology. Du 4 au 6 juillet 2018. Lyon, France
- ***Klebsiella pneumoniae* carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, risk factors and genomic diversity.** [Huynh B-T](#), [Passet V](#), [Rakotondrasoa A](#), [Panunzi L](#), [Kerleguer A](#), [De Lauzanne A](#), [Piola P](#), [Herindrainy P](#), [Ndir A](#), [Diallo T](#), [Seck A](#), [Delarocque-Astagneau E](#), [Guillemot D](#), [Borand L](#), [Bercion R](#), [Vray M](#), [Collard JM](#), [Brise S](#). "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. Les 15 et 16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France
- **Latent tuberculosis infection detection by IGRA using *Mycobacterium tuberculosis* alternative Desaturase A1 immune-dominant antigen.** [Rakotosamimanana N](#), [Raharimanga V](#), [Ratovoson R](#), [Richard V](#), [Zumla A](#), [Doherty MT](#), [Gicquel B](#), [Rasolofo VR](#). Nineth EDCTP Forum. Du 17 au 21 octobre 2018. Lisbon, Portugal
- **Les Bilharzioses à Madagascar.** [Rafalimanantsoa SA](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28- au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar.
- **Les cases-pièges expérimentales de l'IPM: un dispositif pour l'évaluation de la lutte anti-vectorielle à Madagascar.** [Nepomichene TN](#), [Randriamaherijaona S](#), [Raharimalala FN](#), [Girod R](#). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Malaria resurgence in the highland of Madagascar.** [Ravaoarisoa E](#), [Andrianaranjaka V](#), [Rakotomanga S](#), [Ahmad A](#), [Randrianarivelojosia M](#). 7th Pan-African MIM Conference. Du 15 au 20 avril 2018. Dakar, Sénégal
- **Molecular characterization of carbapenem-resistant strains isolated in Madagascar.** [Simo Tchuente P L](#), [Rabenandrasana MAN](#), [Kowalewicz C](#), [Andrianoelina V](#), [Rakotondrasoa A](#), [Herindrainy P](#), [Delarocque-](#)

- Astagneau E, Huynh BT, Enouf V, [Ratsima Hariniaina E](#), [Randrianirina F](#), [Collard JM](#). Challenges and new concepts in antibiotics research. Du 19 au 21 Mars 2018. Paris, France
- **Moon phase effect on mosquito vectors of West Nile virus in Madagascar: biodiversity, abundance, host attractiveness and feeding rates.** [Tantely ML](#), Guis H, [Raharinirina MR](#), Randriananjantenaina I, Cardinale E, Garros C, [Girod R](#). 67th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 28 octobre au 1er novembre 2018. Nouvelle Orléans, Louisiana, USA
 - **One health approach of Extended Spectrum Beta-Lactamase-producing Enterobacteriaceae in human, animal and drinking water in small breeder households, Madagascar, 2018.** [Gay N](#), Ramahatafandry I, [Rabenandrasana MAN](#), [Rakotonindrina E](#), [Panandiniaina H](#), [Collard JM](#), Cardinale E. The 59th ITM Colloquium. Antibiotic Resistance; From Research to Action. Du 5 au 7 décembre 2018. Phnom Penh, Cambodia
 - **Perceptions du paludisme et usages de moustiquaires : comment la méthodologie Photovoice peut aider à l'analyse des pratiques autour du paludisme à Madagascar ».** [Rakotomanana E](#), [Mattern C](#), [Pourette D](#). Journées Scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
 - Phenotypic and molecular characterization of clinical carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar. [Simo Tchuinte PL](#), [Rabenandrasana MAN](#), [Kowalewicz C](#), [Andrianoelina V](#), [Rakotondrasoa A](#), Enouf V, [Ratsima Hariniaina E](#), [Randrianirina F](#), [Collard JM](#). The 59th ITM Colloquium. Antibiotic Resistance; From Research to Action. Du 5 au 7 décembre 2018, Phnom Penh, Cambodia
 - **Posters sur les principales thématiques de l'Unité (5) :** Paludisme, Paludisme à *Plasmodium vivax*, Cysticercose, Leptospirose, Malnutrition infantile (projet Afribiota, volet Immunologie). Journées scientifiques des 120 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Du 28 au 30 mai 2018. Antananarivo, Madagascar
 - **Preliminary studies for the implementation of a novel One Health surveillance of arboviruses in the Indian Ocean.** [Guis H](#), [Tantely ML](#), Boucher F, [Raharinirina MR](#), Cêtre-Sossah C, Grimaud Y, Cardinale E, Garros C, [Girod R](#). Congrès international ISESSAH-InnovSur 2018. Du 14 au 18 mai 2018. Montpellier, France
 - **Prevalence and risk factors associated to horse and wild bird infection by West Nile virus in Madagascar.** [Guis H](#), Raveloarijaona BN, Rasamoelina VM, Rakotoharinome VM, Rabarisoa R, Raveloson B, Razafindralambo JR, Ravaomanana J, Cêtre-Sossah C, Kantorovitch V, Lancelot R, Beck C, Lecollinet S, Ravaomanana F, Randriamparany T, Raliniaina M, [Filippone C](#), [Heraud J-M](#), Cardinale E. 15th International Symposium of Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE). Du 12 au 16 novembre 2018. Chiang Mai, Thailand
 - **Recourir à l'avortement médicamenteux à Madagascar: une pratique banalisée?** Pourette D, [Mattern C](#). Colloque "Régulation, Marché et Santé : interroger les enjeux actuels du médicament en Afrique". Le 28 Mars 2018. Ouidah, Bénin
 - **Réduction du paludisme suite à la prise en charge à domicile du paludisme à Mananjary.** [Ratovoson R](#), [Kassie D](#), Lopez K, Ravelonjatovo G, Razanakotomalala V, Razafindrakoto J, Kapesa L, Dentinger C, Randrianariveolosia M, [Baril L](#). Journée du paludisme. Le 25 avril 2018. Antananarivo, Madagascar
 - Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia* isolated in a neonatology unit in Antananarivo, Madagascar. [Rabenandrasana MAN](#), [Andrianoelina V](#), Bonneault M, [Herindrainy P](#), [Garin B](#), DelarocqueAstagneau E, [Andrianirina ZZ](#), Enouf V, Huynh BT., [Opatowski L](#), [Collard JM](#). RIIP symposium "Combating Resistance: microbes and vectors". Les 15 et 16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France

- **Surveillance sentinelle de la grippe à Antsirabe, Madagascar, 2013 à 2016.** Rahanitriniaina J, [Randrianasolo L](#), [Razanajatovo N](#), Razafiarisoa V, Randriamampionona L, Rakotonandrasana H, [Baril L](#), [Heraud JM](#). 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. Du 19 au 21 mars 2018. Antananarivo, Madagascar
- **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 A](#), [Rakotondramanga JM](#), Hedje J, Cotte A, Zigirumugabe S, [Kesteman T](#), [Rasoloharimanana T](#), [Rakotomalala E](#), Butts J, [Rogier C](#), [Piola P](#), [Randrianarivojosia M](#), Steinhardt L. Journée Mondiale de Lutte contre le Paludisme. Le 25 Avril 2018. Antananarivo, Madagascar
- **The ecological, socioeconomic, and spatial mechanisms behind malaria transmission in rural Madagascar in the face of land use change.** Arisco NJ, Golden CD, Rice BL, [Tantely ML](#), [Girod R](#), Randriamady HJ. The second Planetary Health Annual Meeting. Du 29 au 31 mai 2018. Edinburgh, UK
- **The influenza surveillance in Madagascar: results: from 10 years activities and way forward.** Razanajatovo N, Guillebaud J, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Orelle A, Razafitrimo G, Razafimanjato H, Randriambolamanatsoa T, Ratsitorahina M, Richard V, Piola P, Heraud JM. 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. Du 19 au 21 mars 2018. Antananarivo, Madagascar
- **The intestinal microbiota of stunted children in two countries of Sub-Saharan Africa.** Vonaesch P, Morien E, Huus K, [Andrianonimiadana L](#), Sanke H, Mbecko JR, HanJ, Brochers C, [Randremanana R](#), Djore SG, Finlay BB, Rubbo PA, Parfrey LW, [Collard JM](#), Sansonetti P for the Afribiota Investigators. Keystone Conference. Mars 2018. Banff, Canada
- **Unprecedented Pneumonic Plague Epidemic in Madagascar, 2017: can we make plague history?** [Rajerison M](#), [Randremanana R](#), Nikolai B, [Andrianaivoarimanana V](#), Bertherat E, [Rasofolo V](#), [Ratsitorahina M](#), [Spiegel A](#), Cauchemez S, Laurence A, [Baril L](#). ASTMH. Du 28 octobre au 1^{er} novembre 2018. New Orléans, USA
- **Use of spatial and geographic data to improve the Influenza-Like Illness cases surveillance in Madagascar.** Nari-Vony TF, [Rakotondramanga JM](#), [Randrianasolo L](#), Randriamampionona L, [Razanajatovo N](#), [Ratsitorahina M](#), [Heraud JM](#), [Baril L](#). 6th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology. Du 19 au 21 mars 2018. Antananarivo, Madagascar
- **Utilisation des analyses spatiales et données géographiques pour améliorer la surveillance de syndromes grippaux (« Influenza-Like Illness ») à Madagascar.** Nari-Vony TF, [Rakotondramanga JM](#), [Randrianasolo L](#), [Randriamampionona L](#), [Razanajatovo N](#), [Ratsitorahina M](#), [Heraud JM](#), [Baril L](#). EPICLIN 12 / 25^{ème} Journées des Statisticiens des CLCC CHU Nice. Du 30 mai au 1^{er} juin 2018. Nice, France.
- **WGS-based characterization of third-generation cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in Madagascar of human and water origins.** [Rakotondrasoa A](#), [Rabenandrasana M](#), Passet V, Huynh B-T, [Bastaraud A](#), Brisse S, [Collard JM](#). "Combating Resistance: microbes and vectors" Symposium. Les 15 et 16 novembre 2018. Institut Pasteur, Paris, France

Remerciements aux donateurs

Depuis 2 ans, l'Institut Pasteur de Madagascar a mis en place « un programme des donateurs » qui permet aux entreprises, sociétés, et particuliers d'aider financièrement l'Institut par le versement d'une cotisation annuelle dont le montant est compris entre 350.000 et 7.000.000 Ariary.

Nous les remercions ici pour leur engagement en 2018.

