

Rapport d'activités 2019

Sommaire

Sommaire	2
Mot du Directeur	6
Direction scientifique	11
Direction Administrative et Financière	16
Evènements marquants de l'année 2019	24
Organigramme	26
1. Présentation des entités	27
Unité de Bactériologie expérimentale	28
Unité d'Entomologie Médicale	33
Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique	39
Unité Helminthiases	47
Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses	50
Unité des Mycobactéries	54
Unité Peste	58
Unité de Recherche sur le Paludisme	64
Unité de Virologie	68
Centre de Ressources Biologiques	74
Cellule Laboratoire Mobile	76
Centre de Biologie Clinique	78
Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement	81
Service Médical	84
Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement	86
Service Communication	88
2. Activités de recherche	90
Entomo-LAV-SumiShield	91
Entomo-moustiques-coustani	94
Entomo-moustiques-M2Moka	97
Entomo-moustiques-WN	99
Entomo-Peste-Indicateurs	101
Entomo-Peste-Kartman	103
Entomo-puces-bio-vect	105
Entomo-puces-ports	107
Entomo-puces-syst	109

Entomo-resist-albo	111
Entomo-resist-puces.....	113
EPI-RC-AfriBiota	115
EPI-RC-ALERRT	118
EPI-RC-ASIDE.....	120
EPI-RC-DEMARE	122
EPI-RC-GeoSanté.....	125
EPI-RC-HDSS.....	128
EPI-RC-IMASOY	130
EPI-RC-LEPTOPLUS.....	132
EPI-RC-Maladies Parasitaires	135
EPI-RC-mCCM	137
EPI-RC-MIARINA	140
EPI-RC-NéoVac.....	143
EPI-RC-Peste Quali.....	145
EPI-RC-PREG EVAL	147
EPI-RC-PREMA KANGO	149
EPI-RC-RAGE CTAR.....	152
EPI-RC-TROI-Rage	155
EPI-RC-VIH MDM	157
Helm-DECLIIC-volet santé.....	159
IMI-AFRIBIOTA-.....	162
IMI-Cysti-Ifanadiana I	165
IMI-LeptoDiag	168
IMI-VIPers	171
PALU-TET 2018	174
Peste-BACTIVAC.....	177
Peste-ENTOMO SURV-Rat	179
Peste-ENTOMO SURV-RatUrb	181
Peste-FilmArray	183
Peste-IRBA	185
Peste-LEPTORAT	187
Peste-LEPTOZEBU	189
Peste - PON.....	191
Peste-TDR-F1V.....	193
Peste - VIABILITE.....	195

Peste - VOCs	197
RISE-Program	199
TB-APRECIT	202
TB-DROP-GCA	204
TB-HINTT	207
TB-INTENSE	209
TB-KIDS	212
TB-MTBVAC	214
TB-WGS-OXF	216
UBE-BCG post doc.....	218
UBE-BIRDY 2	220
UBE-JHU	223
UBE-Kpn.....	225
UBE-Microbiote Afribiota	229
UBE-PERILIC	232
UBE-Parasitologie FSP MALINEA	235
UBE-TROI AMR.....	238
Viro-DiarETIO	241
Viro-FaniVir	244
Viro-SDM-IRA.....	247
Viro-ViReSy	249
3. Activités de Santé Publique	251
Entomo-moustiquaires-bioefficacité.....	252
EPI-RC-SENTFI BIO	254
Helm-LCB	257
PALU-non falciparum.....	259
Peste-CCOMS.....	261
Peste-EpiRC-Surveillance	263
Peste-Symposium	267
SM-CTAR	269
TB- CNRM	271
TB-MR	274
Viro-Polio-SurvEnv	277
Viro-POLIO-SurvPFA.....	279
Viro-SurvArbo	282
Viro-Surv-DCDIRA	284

Viro-SurvDIARRHEES.....	286
Viro-SurvGIR	288
Viro-SurvRage	291
Viro-Surv-Roug-Rub	293
4. Laboratoires de services et CVI	295
CBC.....	296
CBC-LACP	301
LHAE.....	305
SM-CVI	307
5. Services Support.....	308
CRB-IPM	309
HSQE-HSE.....	311
HSQE-MET.....	313
HSQE-QUAL.....	315
SM-DISP	316
6. Formations et expertises	317
Thèse de sciences	318
Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentiste)	319
Master2, Master pro, DEA et équivalents	320
Internat qualifiant.....	321
Autres stages	321
Formations données.....	323
Formations reçues	326
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux.....	332
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux.....	333
7. Missions scientifiques et conférences	336
Volontaires internationaux.....	337
Missionnaires et délégations étrangères	337
Conférences de l'IPM en 2019.....	339
8. Productions scientifiques 2019	340
Publications	341
Communications orales	347
Communications affichées	351

Mot du Directeur

L'Institut Pasteur de Madagascar

Présent à Madagascar depuis 1898, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est un établissement scientifique privé 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.

L'IPM fait partie du Réseau international des Instituts Pasteur qui rassemble 32 établissements dans 25 pays, sur 5 continents.

Au 31 décembre 2019, l'IPM comptait 620 personnes dont 97% de nationalité malgache. Parmi elles, 23 sont des chercheurs statutaires nationaux, et, plus de 35 médecins, pharmaciens ou ingénieurs, ont une activité dans le domaine de la recherche. Neuf personnes étaient détachées du Ministère de la santé publique. Parmi les expatriés, 1 est un expert technique international (ETI) du Ministère français de l'Europe et des affaires étrangères, 6 sont mis à disposition par l'Institut Pasteur à Paris, 2 sont des chercheurs du CIRAD (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement) et 1 de l'IRD (Institut pour la Recherche et 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 2019, 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 24 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, ouvert 24h/24 et 7j/7, et le laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement qui sont les seuls laboratoires accrédités par le Comité français d'accréditation (COFRAC) à Madagascar ;
- le Centre de vaccinations internationales.

L'IPM mène de nombreuses activités de formation en organisant des cours à l'IPM et en participant à différents enseignements délivrés par les Universités d'Antananarivo (faculté de médecine et de pharmacie, faculté des sciences) et de Toliara. En 2019, l'IPM a accueilli 2 postdoctorants et 75 étudiants (thèse de sciences, master 2, master 1, licence, internat qualifiant et thèse d'exercice) dont 65 étaient de nationalité malgache.

Faits marquants de l'année 2018

4^{ème} réunion du Conseil scientifique du 7 au 9 octobre 2019

Ce conseil est composé de six membres : Dr Robin BAILEY (LSHTM), Pr Simon CAUCHEMEZ, (Institut Pasteur, Paris), Dr Didier FONTENILLE (Institut de Recherche pour le Développement), Pr Antoine GESSAIN (Institut Pasteur, Paris), Pr Michel RATSIMBASON (Centre National d'Application de Recherches Pharmaceutiques, Antananarivo), Pr Annick ROBINSON (CHU Mère Enfant de Tsaralàna, CHUMET).

Il a pour mission de renforcer le développement scientifique de l'IPM et d'accompagner l'élaboration et la mise en œuvre de nouvelles stratégies scientifiques. Il a pris en compte les évolutions depuis le dernier Conseil et a noté que même si des efforts restaient à faire la situation était très encourageante.

Parmi les recommandations citons :

- la suggestion de réunir l'Unité des Helminthiases et l'Unité de recherche sur le paludisme au sein d'une Unité de Parasitologie.
- Renforcement du pôle de recherche peste avec une vision encore plus multidisciplinaire
- Renforcer l'exigence du niveau scientifique des candidats à l'intégration dans les cadres scientifiques
- Instaurer un staff hebdomadaire scientifique dans chacune des unités de recherche



Les scientifiques de l'IPM avec les membres du Conseil Scientifique



Les membres du Conseil Scientifique : Pr Annick ROBINSON, Dr Robin BAILEY, Pr Antoine GESSAIN, Dr Didier FONTENILLE, Pr Michel RATSIMBASON et Pr Simon CAUCHEMEZ (De gauche à droite)

13th International Symposium on Yersinia du 16 au 19 septembre

L'IPM a co-organisé avec le Ministère de la Santé Publique le 13^{ème} Symposium international sur Yersinia (13th International Symposium on Yersinia) du 16 au 19 septembre 2019. Cet évènement important, qui a lieu tous les 3 ans, a réuni les scientifiques de 24 pays travaillant sur le genre *Yersinia*. Il était le premier de son genre à se tenir dans la Région Africaine.

Le programme scientifique du 13^{ème} Symposium International sur Yersinia a couvert un large éventail de sujets de recherche sur *Yersinia*, notamment : la bactériologie, l'infection et l'immunité, la génomique et l'évolution, la pathogenèse, le diagnostic, la surveillance épidémiologique et la lutte contre les maladies causées par *Yersinia*. Madagascar étant le pays le plus touché par ce fléau et ayant l'expérience la plus récente en matière de contrôle de cette maladie potentiellement mortelle, cette manifestation a offert une opportunité aux acteurs de santé et aux chercheurs Malagasy de partager leurs expériences ainsi que les leçons apprises notamment lors de l'épidémie de peste pulmonaire urbaine sans précédent de 2017 dont une session lui a été spécialement dédiée.

Pendant ces trois premiers jours, plus d'une cinquantaine de communications orales et 74 posters ont été présentés. Ce symposium a permis aux participants d'actualiser leur connaissance à travers ces différentes présentations, d'interagir et de créer des liens pouvant être à l'origine de future collaboration.



Photo de groupe des membres du comité scientifique et comité d'organisation du Symposium

Unité de recherche internationale sur la peste

Création de la « Pasteur International joint research Unit » (PIU) sur la thématique « Emergence, maintien et extension de la peste » associant deux unités de l'IPM (Peste et Entomologie médicale), les unités « peste » de l'Institut Pasteur et de l'Institut Pasteur de Lille en novembre 2019.

Convention de collaboration scientifique entre Dokkyo Medical University (Japon) et l'IPM

Afin de renforcer les collaborations entre leurs institutions, l'IPM et la Dokkyo Medical University (DMU) ont signé une convention de partenariat scientifique le 30 janvier 2019, à la salle de conférence de l'IPM. Cette convention est la concrétisation d'une collaboration de recherche débutée entre les deux Institutions lors de la première visite d'une délégation de cette université à l'IPM en 2016. Elle encourage d'une part, des échanges mutuels de personnel, de chercheurs et d'étudiants entre la Dokkyo Medical University et l'IPM, et d'autre part, la conduite de recherches conjointes à des fins académiques et d'intérêts en Santé Publique à Madagascar. A l'IPM, l'Unité des Helminthiases est la première concernée par cette collaboration étant donné que les maladies tropicales négligées, dont la bilharziose et les helminthiases transmises par le sol, font parties des domaines de recherche prioritaires de la DMU. En effet, des activités de recherche sur la bilharziose ont été menées à Madagascar depuis des années mais la maladie reste néanmoins endémique.

Importants financements obtenus pour le soutien des activités de recherche et de santé publique

- Projet RISE (Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation) financé par USAID : pour un montant de 7,5 MUSD (début du projet 18 juillet 2019 – durée 5 ans). A travers la mise en œuvre de recherches opérationnelles (RO), de formations et d'activités de surveillance, ce projet a pour objectif d'appuyer les actions menées par le Ministère de la Santé Publique de Madagascar (MSPP) sur 3 thématiques majeures de santé publique : (i) paludisme, (ii) santé maternelle et infantile et (iii) contrôle de maladies infectieuses.
- Projet TB-VIH en milieu carcéral, financé par Expertise France via INITIATIVE 5% pour un montant total de 1 293 516 € (début du projet 2019 - durée de 36 mois). Il vise à améliorer la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral.

Comité d'évaluation des Scientifiques du Réseau International (CESRI) : 1 - 3 juillet 2019.

L'IPM a accueilli du 1er au 3 juillet la réunion du Comité d'Evaluation des Scientifiques du Réseau International (CESRI). Cette réunion est organisée chaque année dans un établissement du RIIP dans le cadre de l'évaluation des personnels scientifiques du CERMES au Niger, du Centre Pasteur du Cameroun, de l'Institut Pasteur de Bangui, de l'Institut Pasteur du Cambodge, de l'Institut Pasteur de Dakar et de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Au cours de ces trois jours en plus des rencontres avec les différents scientifiques les membres du CESRI ont pu visiter les différentes unités de l'IPM et prendre connaissance des activités qui y étaient menées.

Santé publique : laboratoire mobile

L'IPM a pu concevoir et acquérir un laboratoire mobile (projet SDM-USAID et PSI) se donnant ainsi des moyens supplémentaires pour effectuer des investigations en cas d'épidémie et pour réaliser les projets de recherche.

Laboratoire de dosage des micropolluants organiques au sein du LHAÉ

En 2019, l'IPM a pu signer les conventions de mise en place de laboratoire de dosage des micropolluants organiques au sein du LHAÉ avec le Ministère de l'Agriculture de l'Elevage et de la Pêche (MEAP).

Ce projet est financé par

- le MAEP (Banque Mondiale)
- l'Union Européenne via PROCOM (programme d'Appui à l'Emploi et à l'Intégration Régionale) pour ce qui concerne la démarche vers l'accréditation.

Ce projet vise à mettre en place un laboratoire permettant la détection des micropolluants organiques tels que les insecticides, les fongicides, les antibiotiques... Ce laboratoire, participera au développement économique de Madagascar en facilitant les exportations des denrées alimentaires et sera utile à la santé des populations en permettant de détecter les aliments dangereux.

Finances de l'Institut

Après une baisse du résultat de 2010 à 2013, 3 ans de résultats négatifs (2014 à 2016) et une année à l'équilibre (2017), l'IPM avait renoué en 2018 avec un résultat positif (+ 245,67K €). Le résultat net de 2019 est plus faiblement positif (+31,73 K€).

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

Pour conclure

En 2019, l'Institut Pasteur de Madagascar a démontré son efficacité et son engagement dans la lutte contre les maladies infectieuses au profit de la santé des populations de Madagascar en partenariat étroit avec le Ministère de la santé publique.

Ces activités importantes reposent sur un modèle économique trop tributaire de ses recettes et de la mobilisation de bailleurs extérieurs. Notre Institut a besoin plus que jamais de l'engagement de l'Etat malgache, de son appui et son soutien financier peut-être au-delà même de celui prévu par certaines dispositions de la convention de 1961.

Dr André SPIEGEL

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



Direction scientifique

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. La directrice scientifique de l'IPM est assistée dans ses fonctions par une chargée de mission.

Accompagnement de la recherche

Dans le cadre de l'élaboration **du plan stratégique de l'IPM**, la Direction scientifique a organisé en 2019 six réunions de discussion avec les scientifiques de l'IPM pour identifier les priorités et les axes d'orientation des activités de recherche de l'IPM pour les 5 ans à venir. Le plan stratégique est en cours de rédaction.

Un des objectifs pour 2019 de la Direction scientifique était de redynamiser **le comité d'éthique animale** avec la mise à jour de la note de création et de la liste de ses membres. Le comité d'éthique animale de l'IPM a examiné en 2019 un projet de recherche soumis par des chercheurs de l'Institut Malgache de Recherches Appliquées.

Le Comité Projet de l'IPM, mis en place en 2017, a examiné 7 projets de recherche et 3 propositions de thèse de sciences.

Pour soutenir des projets en démarrage notamment par les chercheurs juniors, un processus de financement a été mis en place à l'IPM. Ainsi en 2019, **3 projets internes** ont bénéficié de financement par l'IPM : 1) un projet portant sur la rage, 2) une enquête sur la perception et les connaissances des maladies parasitaires dans la région Itasy et 3) la plateforme commune d'observatoire de cohorte à Moramanga (MHURAM).

La Direction scientifique suit également les divers appels d'offre pouvant intéresser les chercheurs de l'IPM et accompagne ces derniers dans leur demande de subvention.

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. On pourra noter en 2019 les réunions du « groupe Peste » en vue de la soumission de la candidature de l'IPM avec l'IP Paris et IP de Lille, à la création d'une unité mixte Peste au sein du Réseau International des Instituts Pasteur. Par ailleurs, le « groupe Rage » a tenu des réunions bimestrielles avec les équipes du Ministère de la santé publique pour analyser les données et émettre des recommandations pour la surveillance de la rage.

Un nouveau projet de recherche multidisciplinaire intitulé « Programme Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation » (**projet RISE**) engageant 7 unités de recherche de l'IPM et financé par l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) pour 5 ans de 2019 à 2024 a été mis en place. Sous la responsabilité de la directrice scientifique (« Chief of Party »), une coordinatrice scientifique a été recrutée pour assurer la coordination du projet (fiche **RISE-Program**).

Formation scientifique à l'IPM

La mission de formation de l'IPM est assurée par l'accueil **d'étudiants en stage**, 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 (Antananarivo et Toliary). 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 2019, l'IPM a accueilli 67 étudiants provenant d'institutions supérieures malgaches ou étrangères. De plus, 8 salariés permanents de l'IPM sont inscrits en thèse de sciences (PhD) dont 3 à la faculté des sciences d'Antananarivo, 4 dans des universités françaises et 1 en cotutelle ; 2 salariés sont inscrits en Master 2. L'IPM a accueilli également 2 chercheurs post-doctorants (tableau 1).

La Direction scientifique organise **la sélection et le suivi des stagiaires** provenant des universités nationales. En 2019, 6 propositions de stage ont été faites par l'IPM ; 6 étudiants stagiaires dont 3 en thèse d'exercice et 3 en Master 2 ont été sélectionnés parmi 31 candidats ayant passé les épreuves de sélection.

Les étudiants malgaches préparant une thèse de sciences à l'IPM et inscrits dans des universités malgaches peuvent bénéficier de bourses dénommées « Bourses Girard ». Au cours de l'année 2019, 6 bourses Girard ont été attribuées. Des bourses d'un autre type sont également attribuées aux étudiants en master 2 et thèse d'exercice.

Tableau 1 : Post-doctorants, étudiants et divers stagiaires accueillis à l'IPM en 2019

Types de stage		Malgache	Non-malgache	Total	Bourses *
Post-doctorants		0	2	2	
Thèse de sciences	Etudiants	11	4	15	6 BG
	Salariés IPM	7	1	8	
Master 2	Etudiants	11	7	18	9 M2
	Salariés IPM	2	0	2	
Master 1		1	0	1	
Internes qualifiants		4	0	4	
Thèse d'exercice		5	0	5	4 M2
Licence		24	0	24	
				77	
Stage d'observation 3 ^{ème}		10	0	10	
Stage d'observation		24	2	26	
Formations diverses		15	0	15	
Ingéniorat		0	0	0	
Autres stages		3	0	3	
				54	
Total		117	16	133	19

* BG : bourse Girard ; M2: bourse de Master 2 et thèse d'exercice

La Direction scientifique soutient les étudiants et les personnels scientifiques de l'IPM dans le développement de leurs compétences. Ainsi, 4 étudiants doctorants de l'IPM ont bénéficié de la bourse du Gouvernement Français pour effectuer des stages dans des institutions françaises de recherche.

Quatre stagiaires ou salariés de l'IPM ont soutenu leur doctorat en science (PhD) au cours de l'année 2019 : 1 de l'Unité Peste, 2 de l'Unité de Bactériologie expérimentale et 1 du Laboratoire de l'Hygiène de Aliments et de l'Environnement.

Durant l'année 2019, 8 étudiants doctorants accueillis à l'IPM inscrits à l'université d'Antananarivo et un étudiant doctorant inscrit à l'université de Mahajanga, ont participé au concours « **Ma thèse en 180 secondes** ». Ce concours est organisé en 2 étapes, un concours au niveau des universités régionales et une finale nationale avec la participation des gagnants du concours régional. Trois (2 gagnants de l'Université d'Antananarivo, un gagnant de l'Université de Mahajanga) des 9 étudiants doctorants de l'IPM ont été sélectionnés pour la finale nationale durant laquelle un candidat de l'IPM a remporté la 2^{ème} place.

Valorisation des activités de recherche

En termes de valorisation des travaux de recherche et de formation des étudiants stagiaires en communication scientifique, la Direction scientifique organise des conférences internes, les « **Parlures** », durant lesquelles les stagiaires présentent leurs travaux. En 2019, 29 Parlures ont été faites par 12 étudiants doctorants en sciences pour la présentation de l'avancement de leurs travaux de thèse, et 13 étudiants en Master 2 et 4 en thèses d'exercice à la fin de leur stage à l'IPM.

Des « Conférences de l'IPM » ouvertes sont également organisées :

- 13 scientifiques internationaux en visite à l'IPM ont donné des conférences axées sur leurs thématiques de recherche ;
- un mini-symposium sur la modélisation en Ecologie et Epidémiologie (E2M2) a permis aux participants à la formation E2M2 et à leurs enseignants de présenter les résultats de leurs projets de recherche ;
- pour célébrer la journée mondiale de la rage, un mini-symposium sur la rage a été également organisé avec la participation du Ministère de la santé publique et la Direction des services vétérinaires.

La Direction scientifique recueille et effectue une **analyse bibliométrique multi-annuelle des publications des chercheurs de l'IPM** (figures 1 et 2). En 2019, les chercheurs de l'IPM ont publié 51 articles dans les journaux internationaux à comité de lecture dont 27 ayant un Impact Factor >3. Vingt-quatre articles ont été publiés par les chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteur montrant l'implication et le leadership des chercheurs de l'IPM dans la conduite des projets de recherche.

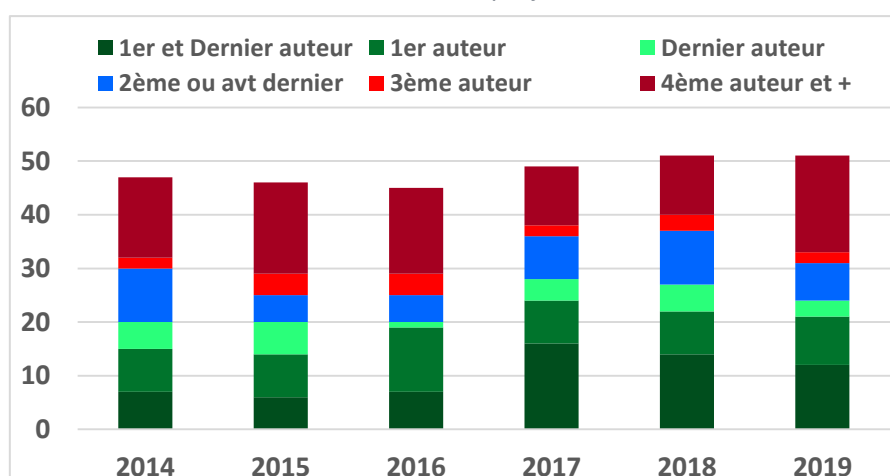


Figure 1 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2019) et du rang d'auteur

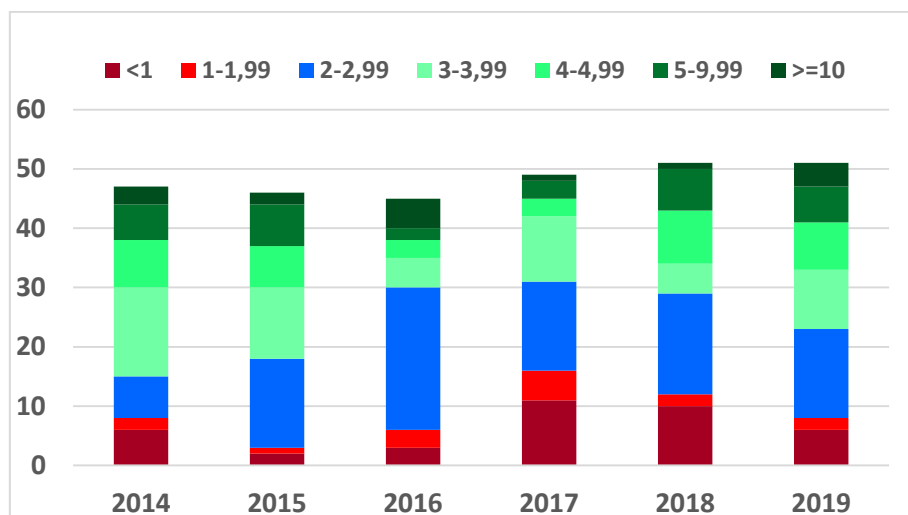


Figure 2 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2019) et l'impact facteur de la revue

Il est aussi important de noter que ces projets sont menés en étroite collaboration avec des institutions nationales et/ou internationales. Ces collaborations se reflètent par le nombre de publications de l'IPM associant ces institutions (tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Nombre de publications de chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteurs associant des auteurs provenant d'institutions nationales

Institutions	Nombre de publications	Nombre de co-auteurs nationaux non-IPM
Ministère de la santé publique	5	10
Universités	5	6
Centres hospitalo-universitaires	5	7
Ministère de l'agriculture et de l'élevage	1	1
UNICEF (Madagascar)	1	3
Autres	1	6

Tableau 3 : Nombre de publications de chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteurs associant des auteurs provenant d'institutions internationales

Institution	Nombre de publications
Institut Pasteur Paris	6
Institut Pasteur du Cambodge	3
University of California, Berkeley, USA	1
Le Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD)	2
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)-Genève	1
University of Aberdeen, UK	2
Northern Arizona state University, USA	1
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta	1
Université Catholique de Louvain, Belgique	1

Par ailleurs, 47 communications orales (dont 2 présentations invitées) et 36 communications affichées ont été présentées à des conférences nationales ou internationales.

Divers

La Direction scientifique a accompagné l'organisation du 13^{ème} Symposium international sur *Yersinia* qui s'est déroulé à Madagascar du 16 au 19 septembre 2019.

De même, la Direction scientifique a participé à la réunion du conseil de perfectionnement de l'IPM le 13 juin 2019 ainsi qu'à celle du conseil scientifique qui s'est tenu du 7 au 9 octobre 2019.

Perspectives pour 2020

- La Direction scientifique assurera la coordination du projet RISE financé par USAID : fiche **RISE-Program**.
- Pour mieux valoriser les travaux de recherche, de santé publique et de formation réalisés à l'IPM, la Direction scientifique collaborera plus étroitement avec le service communication pour développer une stratégie de communication scientifique.
- La Direction scientifique participera à la rédaction du plan stratégique de l'IPM 2020-2025.

Personnel de l'entité



Voahangy RASOLOFO-RAZANAMPARANY

Directrice scientifique, PhD, HDR



Marie-Chrystine SOLOFOHARIVelo

PhD, Chargé de mission



Nicole PRADA

PhD, Coordinatrice scientifique du projet RISE

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 Gestion des programmes (GPRO), 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 managers des Unités de recherche.
- Service des Achat- Approvisionnement (SACAP), dont le rôle est de rationaliser, optimiser les achats et sécuriser les procédures et 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...
- Service Contrôle (SC) qui coordonne, pilote 4 cellules spécifiques à savoir :
 - Cellule de Suivi de l'Exécution Budgétaire (CSEB) 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. Elle travaille en étroite collaboration avec le développeur d'application de gestion par rapport aux études et à la mise en place des applications internes.
 - Cellule Développement d'Applications de Gestion (CDAG) qui contribue à l'analyse des besoins des utilisateurs et développe des outils de de pilotage, à l'administration de la plate-forme WAPPI et des serveurs SAGE (Compta, Gescom, Paie)
 - Cellule Audit et Contrôle interne (CACI) : 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) ; le maintien d'un système de contrôles fiables.
 - Cellule Contrôle Financier et Analyse de Gestion (CCFAG), participant à la modélisation efficace de la gestion de l'information économique et la réalisation ainsi que le suivi de tableaux de bord dynamiques.

¹ Principal Investigateur

- 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.

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 31/12/2019 et pyramide des âges

STATUT	Effectifs au 31/12/2019	%
Salariés locaux		
CDD	239	39%
CDI	303	49%
Sous-total	542	87%
Détaché Ministère de la Santé		
Bilharziose	3	0%
Peste	5	1%
Epidémiologie	0	0%
Mycobactéries	1	0%
Sous-total	9	1%
Autre Statut		
Prestataires / Vacataires / Tacherons	44	7%
Stagiaires Malagasy	7	1%
Stagiaires Etrangers	1	0%
Bourses DEA	2	0%
Bourses Girard	3	0%
Autres bourses	1	0%
Expatriés	11	2%
Sous-total	69	11%
TOTAL	620	100%

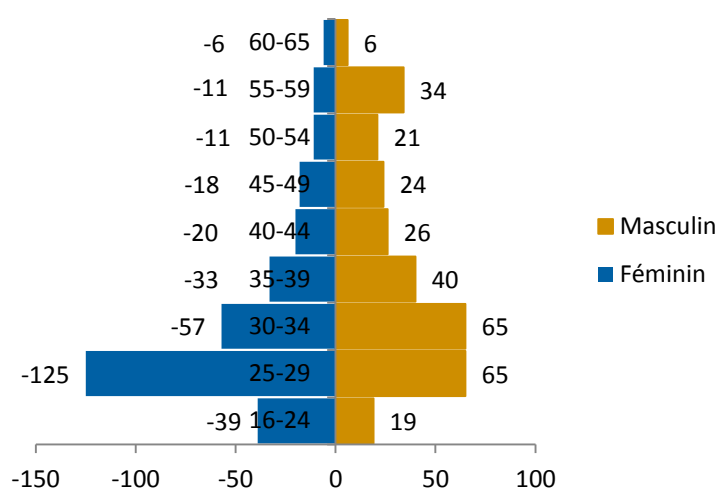
Au 31/12/2019 l'effectif de l'ensemble du personnel est de 620, composé de :

- 542 contrats locaux dont 49% en CDI contre 39 % en CDD
- 9 personnels détachés Ministère de la Santé,
- 58 autres statuts
- 11 expatriés (6 IPP, 1 MEAE, 1 IRD, 2 CIRAD).
- 44 Prestataire /Vacataire /Tâcheron dont 13 Prestataires étrangers.

94% du personnel est de nationalité malgache

Au 31/12/2019	Nb	%
PERSONNEL TECHNIQUE	347	56%
- CHERCHEUR	43	7%
- PERSONNEL DE LABORATOIRES	125	20%
- PERSONNEL SPECIALISTE	158	25%
-MEDECIN	21	3%
ADMINISTRATIF ET LOGISTIQUE	273	44%
TOTAL	620	100%

Plus de la moitié de l'effectif total, soit 56% sont des personnels scientifiques et le reste, 44%, représente les personnels administratifs et logistiques



Le personnel tous statuts confondus au 31/12/2019 de l'Institut Pasteur de Madagascar est constitué de :

- 60 % de 18 à 34 ans
- 31 % de 35 à 54 ans
- 9 % de plus de 55 ans

La moyenne d'âge est de 35 ans

- Ressources humaines IPM : ancienneté des salariés

Parmi les personnels salariés classés suivant une grille salariale (A, B, C, D) au 31/12/2019, 76% ont une ancienneté de service inférieure à 9 ans et près de 55 % ont une ancienneté inférieure à 4 ans.



- Ressources humaines IPM : Répartition Homme/Femme



Au 31/12/2019, 48% du personnel sont des hommes et 52% sont des femmes.

L'IPM est assez proche de l'équilibre homme/femme. Le sexe féminin excède légèrement le sexe masculin.

- Ressources humaines IPM : Mobilité des salariés

Mobilité 2019	HORS PROJET	SUR PROJET	TOTAL
Recrutement initiaux	52	119	171
Fin de contrat CDD non renouvelé	13	59	72
Démision	20	14	34
Licenciement	2	1	3
Retraite	12	0	12
Essai non concluant	3	2	5
Retour disponibilité	0	0	0
Départ disponibilité	1	0	1
Décès	1	0	1
Inaptitude	0	1	1
Rupture conventionnelle	1	0	1
TOTAL	105	196	301
Effectif au 01/01/2019	365	153	518



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

$$N = [(130 + 171) / 2] / 518 = 29 \%$$

Mobilité interne 2019	HORS PROJET	SUR PROJET	TOTAL
Renouvellement contrat (*)	36	85	121
Titularisation	38	2	40
Mutation interne	0	1	1

*Prolongation contrat sans rupture après fin d'un 1^{er} ou 2^{ème} CDD

Ce taux est de 6% chez le personnel titulaire d'un CDI et de 59% pour le personnel titulaire d'un CDD. Dans ce dernier groupe, il est de 16% pour les salariés employés « hors projet de recherche » et de 43% pour ceux recrutés sur projet.

Au cours de l'année 2019, l'Institut Pasteur de Madagascar a recruté 171 personnes afin de pallier les départs et renforcer l'effectif des laboratoires et services, et particulièrement dans le cadre des projets de recherche.

Par ailleurs, fidèle à sa mission de formation, au cours de l'année 2019, l'Institut Pasteur de Madagascar a accueilli 121 étudiants et stagiaires dont 18 étudiants boursiers (12 étudiants en thèse de sciences et 6 doctorants). Parmi eux, il y a 29 étrangers.

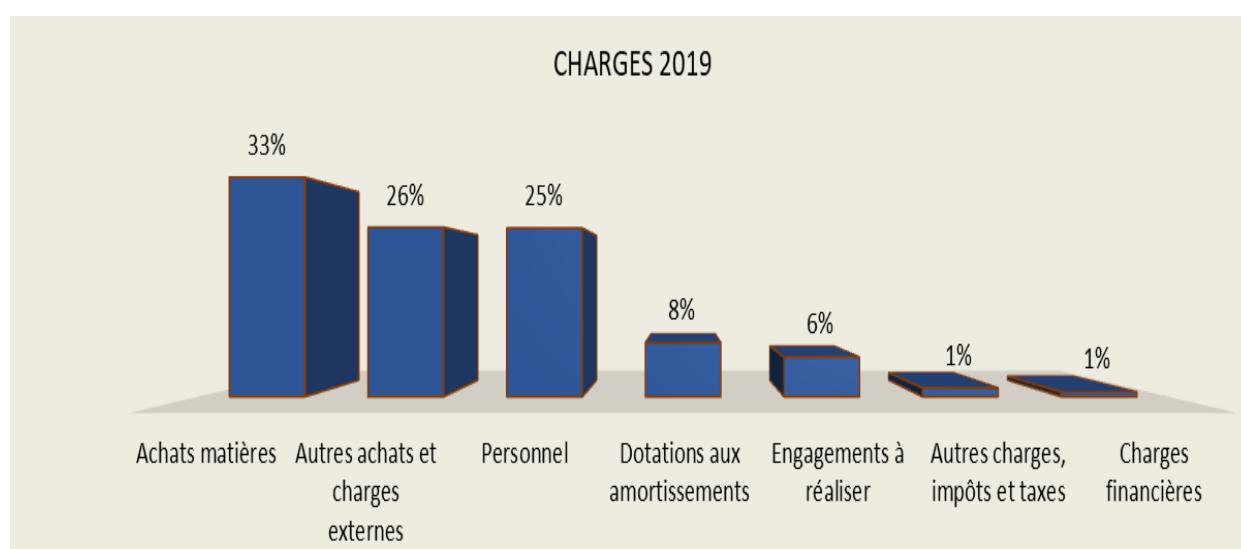
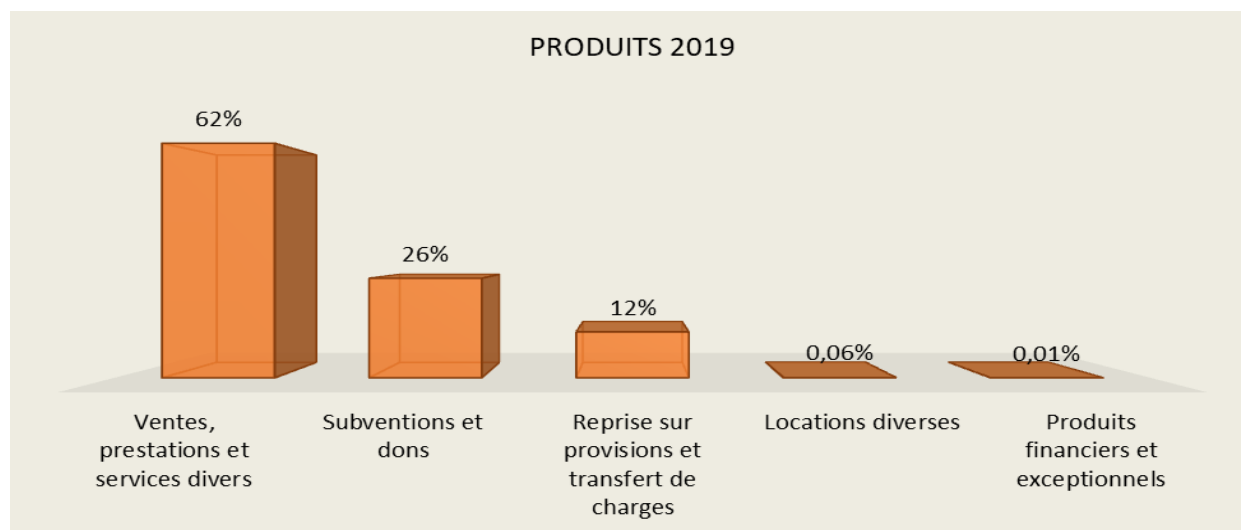
- Ressources humaines : plan de formation

En 2019, un montant total de 132 095 € a été octroyé pour 230 formations. Le tableau ci-dessous récapitule les formations par type :

Plan de formation 2019		
Type de formation	Nombre de personnes formées	Coût (€)
CORRESPONDANCE	15	15 794
ETRANGER	40	102 600
INTERNE	144	10 239
MADAGASCAR	22	2 024
UNIVERSITE	9	1 437
Total général	230	132 095

Depuis 2017, l'IPM a mis en place des cours organisés sur le temps de travail. En 2019, sur 33 personnels présentés aux examens, 31 ont réussi : DALF C1(9), DELF B2 (12), DELF B1 (2), DELF A1 (8)

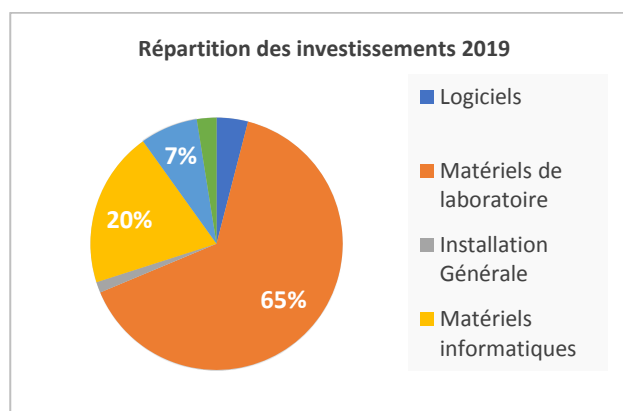
- Budget – Finances



- Investissements : montant et répartition

En 2019, le montant des investissements réalisés par IPM est de 1 085 758 € répartis comme présentés dans les tableaux et graphiques ci-dessous :

Investissement 2019 en Euro	
Logiciels	43 664
Matériels de laboratoire	702 145
Installation Générale	14 898
Matériels informatiques	217 556
Infrastructure	80 215
Matériels divers et de transport	27 282
Total	1 085 758



- A l'aide d'un financement de l'USAID, l'Institut Pasteur de Madagascar s'est doté en juillet 2019 d'un laboratoire de microbiologie mobile sur châssis de Toyota Hilux 4 x 4 (136 K€) afin de mieux répondre aux exigences de santé publique et d'assurer une meilleure proximité lors d'intervention de l'IPM à Madagascar.



- L'année 2019 a été marquée par :
- L'acquisition des équipements de dosage des micropolluants organiques sur projet CASEF suite à l'appel d'offre pour un montant de 1 million de Dollars US sur fonds Banque Mondiale (équipements de mesure, réfrigérateurs, balances, poids étalons, hottes, lave-vaisselle industriel, paillasse...). Il est prévu que les analyses soient progressivement en routine dès la fin décembre. Cela devrait concerner les bilans pesticides, antibiotiques et mycotoxines.
- La concrétisation du financement PROCOM pour accompagner l'assurance qualité du laboratoire. Il s'agit d'un soutien de l'UE d'un montant de 79 000 euros pour accompagner l'assurance qualité au laboratoire (Formation, électricité, informatique, métrologie...).

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

- Augmentation du point d'indice de l'ordre de +15% de l'ensemble du personnel depuis le 1^{er} juillet 2019.
- Création du service contrôle pour une meilleure synergie des diverses cellules de contrôles et afin d'améliorer la coordination et le pilotage du contrôle dans toutes ses facettes : contrôle financier et analyse de gestion, contrôle et audit interne, contrôle budgétaire.
- Changement du commissaire au compte qui est pris en charge par un cabinet international Price Waterhouse Coopers (PWC) pour l'audit et la certification des comptes 2019.
- Début d'un investissement important pour la mise en place d'une infrastructure informatique sécurisée et stable. En effet, suite aux nombreuses perturbations de notre informatique (infrastructure, réseau, messagerie, sauvegardes...) un audit effectué en 2018 a permis d'élaborer une stratégie de remise à niveau. Celle-ci s'opère avec la Société GOTECH.
- Activités : quelques chiffres

60.780 Ecritures comptables	16.521 Bons de commande vérifiés	1.296 Traitements CSEB de modifications budgétaires	30 Nouveaux projets de recherche
Missions nationales	Missions internationales	11.038 Traitements de courriers « arrivée »	721 Avenants modification budgétaire projets

332 615 Articles en sortie du Magasin IPM	488 Dossier Douanes traités 	17.977 Visiteurs à l'accueil IPM 	5 Tonnes De linge traité à la lingerie 
7 Tonnes De déchets incinérés 	4.492 Bons de voiture 	221.711 Km parcourus 	259 Documents gérés 
468 Bons de travaux 	508 Utilisateurs WAPPI 	83.742 Repas servis Cantine 	12.364 Opérations en caisse 

IV. Perspectives pour 2020

- Maintien des applications de gestions actuelles et intégration de nouvelles applications. Il est à noter que l'ensemble des applications de gestion assure une traçabilité des opérations, une forte sécurité des informations et permet les exportations de données sous Excel afin de procéder à des analyses approfondies et prospectives. Les projets de nouvelles applications sont les suivantes :
 - o Amélioration outil de pilotage budgétaire dès l'engagement de la dépense jusqu' au paiement sur WAPPI (S-Budget)
 - o Automatisation des demandes de modification budgétaires sur WAPPI (S-Transfert)
 - o Réservation de salles sur WAPPI (i-Toerana)
 - o Gestion de prêts matériels (TE-Indrana)
- Rénovation de l'intranet adapté aux besoins et intégrant l'ensemble des informations pratiques au profit de tous les personnels.
- Restructuration du Service des achats et approvisionnements et création d'un magasin général adapté aux besoins
 - o Suppression ou limitation des dépôts de stockage au niveau des unités
 - o Rationalisation des produits et utilisation plus conséquentes des achats via IPP et restructuration des prix de ventes en interne des produits
 - o Réalisation de la procédure d'achat pour améliorer l'application du manuel d'achat mis en place en 2019
- Travaux d'infrastructures et de mises aux normes :
 - o Service médical : dispensaire – CTAR – CIV
 - o Zone cafétéria
 - o Dernière étage bâtiment MONOD
 - o Agrandissement CBC pour la création de 4 postes de secrétariats supplémentaires
 - o Réhabilitation du bâtiment LAVERAN
 - o Finaliser les projets permanence de l'eau et magasin centralisé.
 - o Réhabilitation du site à Moramanga
- Traitement des déchets
 - o Réalisation d'un dépliant sur la gestion des déchets à l'IPM
- Amélioration sécurité incendie :
 - o Amender le nouveau logiciel de gestion et contrôle des équipements de lutte contre l'incendie.

- Finaliser et réaliser les formations EPI, EVAC et gestes des premiers secours.
- Réaliser les diagnostics de sécurité incendie de tous les bâtiments de l'IPM.
- Mettre en place les documents nécessaires aux suivies et contrôlent des matériels de lutte contre l'incendie.
- 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

150 personnels, répartis en 7 services, 1 operation and finance manager, 1 operation and finance officer (projet RISE) avec le DAF, contribuent à la bonne marche de la direction administrative et financière.

Service	Nombre
DAF	3
Service projet	3
Service des Ressources Humaines	15
Service des achat-appros	18
Service comptabilité	10
Service informatique	4
Service des moyens généraux	88
Service contrôle	9
Total	150

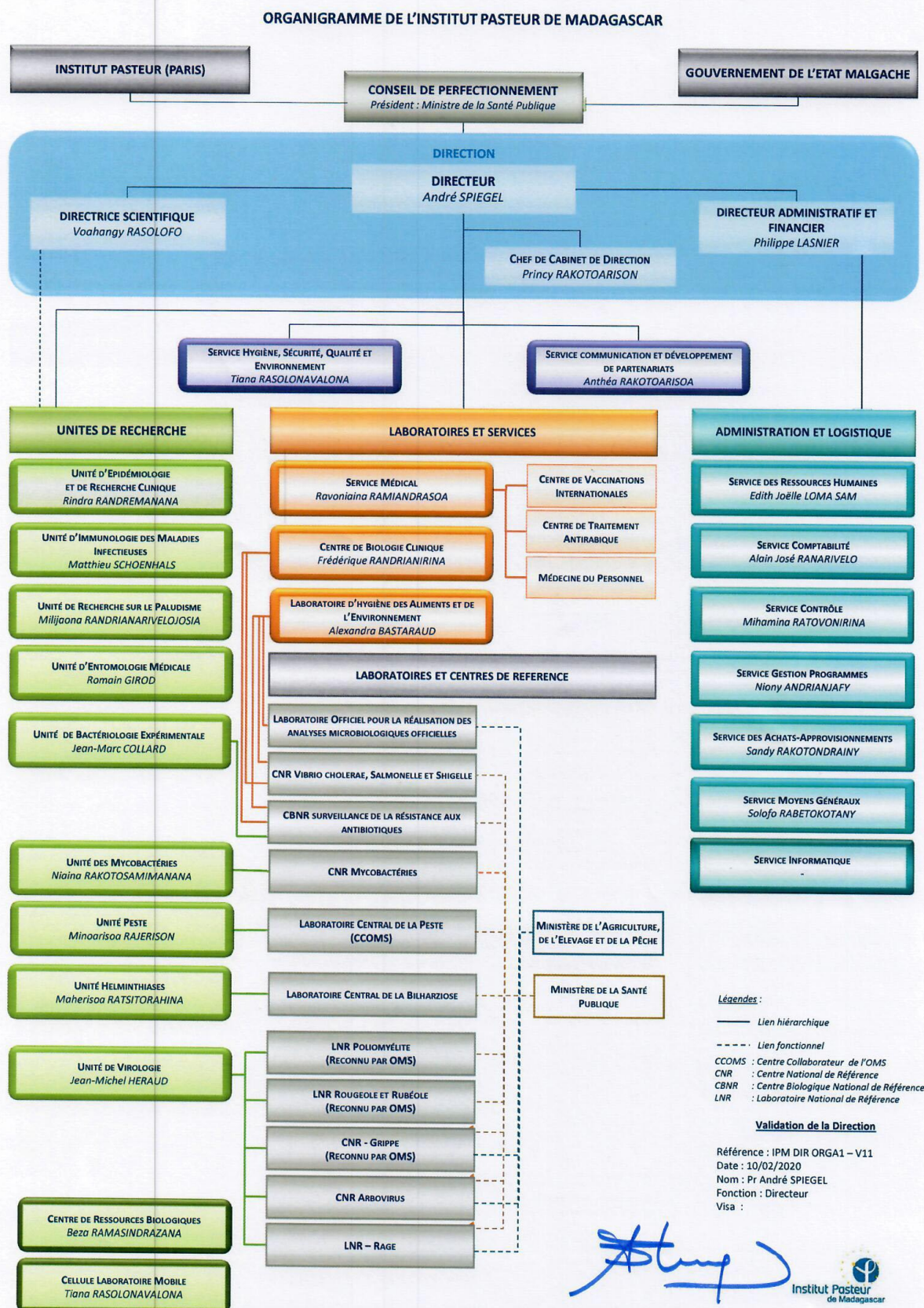


Evènements marquants de l'année 2019

24 janvier	Visite de Mr Guy VERNET et de scientifiques de la Penn State University
30 janvier	Signature d'une convention de collaboration scientifique entre l'Institut Pasteur de Madagascar et la Dokkyo Medical University
15 février	Réunion annuelle des donateurs de l'IPM
4 au 15 mars	Formation sur le paludisme : enjeux et défis de la lutte contre le paludisme à Madagascar
06 au 07 mars	Atelier de restitution du projet Afribiota en présence du Pr Philippe SANSONETTI de l'Institut Pasteur à Paris
06 mars	Projet Améliorer la prise en charge global de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral TB-VIH/Expertise France. Réunion des partenaires.
15 mars	Visite de Mr Jean Michel ARRIVE de la Coopération Décentralisée de la Région Aquitaine
27 et 30 mars	2 ^{ème} édition du concours « Ma thèse en 180 secondes » : Participation de 9 étudiants accueillis à l'Institut Pasteur de Madagascar aux concours régionaux à l'Université d'Antananarivo et de Mahajanga
8 au 19 avril	Cours « Systèmes d'information géographiques et analyses multicritères spatialisées appliquées à la santé ».
19 avril	Visite de Mr Marc DUBERNET, Directeur Régional Océan Indien – Agence Française de Développement et de Mr Jérôme Bertrand - Agence Française de Développement- Agence de Madagascar
12 au 16 mai	Mission de M. Pascal MASSE-NAVETTE, Directeur de l'audit et du contrôle internes (Institut Pasteur, Paris). Appui à la DAF
11 juin	Séminaire « Système d'information et santé ». Pr Marius FIESCHI
12 juin	Mission du Pr Pierre Marie GIRARD, Directeur International de l'Institut Pasteur
13 juin	Conseil de perfectionnement de l'IPM
1^{er} au 03 juillet	Réunion du comité d'évaluation Comité d'Evaluation des Scientifiques du Réseau International (CESRI)
15 juillet	Visite de Son Excellence Monsieur Giovanni Di Girolamo l'Ambassadeur de l'Union Européenne à Madagascar
04 septembre	Rencontre avec les partenaires dans la recherche et la lutte contre la résistance antimicrobienne à Madagascar, Mr Christian LIENHART et Mr Patrice DEBRE de l'AVIESAN
12 septembre	Clôture du projet « Surveillance and Data for Management » (SDM) » et présentation du projet Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation (RISE) de l'USAID
16 au 19 septembre	13 ^{ème} édition du Symposium International sur Yersinia, Antananarivo.
19 septembre	Inauguration du laboratoire mobile de l'Institut Pasteur de Madagascar
26 septembre	Visite de Son Excellence Monsieur Christophe BOUCHARD, Ambassadeur de France à Madagascar
07 au 09 octobre	Conseil scientifique de l'Institut Pasteur de Madagascar
7 au 18 octobre	Formation : Diagnostic moléculaire de la peste

6 novembre	Lancement officiel du projet Améliorer la prise en charge global de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral TB-VIH/Expertise France.
10 novembre	Visite du Dr Ibrahim MAGDI, GAVI, The Vaccine Alliance
23 novembre	Visite d'une délégation de parlementaires français de l'Assemblée Nationale et du Sénat
1^{er} au 03 décembre	Participation de l'IPM au Salon de la recherche au Carlton Anosy

Organigramme



1. Présentation des entités

Unité de Bactériologie expérimentale

L'Unité de Bactériologie expérimentale (UBE) 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 chronique ou malnutris aigus modérés.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités 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**
- Caractérisation moléculaire des facteurs impliqués dans l'expression et la dissémination de la résistance aux antibiotiques : Fiche **UBE-BCG** post doc
- Etude de la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques entre l'homme et l'animal: Fiche **UBE-TROI AMR**
- Pertussis Immunization programs in Low Income Countries: Fiche **UBE-PERILIC**
- Sérologie coqueluche: Fiche **UBE-JHU**
- Analyse du microbiome et du portage asymptomatique de pathogènes chez l'enfant malnutri chronique à Antananarivo: Fiche **UBE-Microbiote Afribiota**
- Malnutrition et infections parasitaires chez l'enfant en Afrique: Fiche **UBE-Parasitologie FSP MALINEA**.

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Participation en tant que Cadre scientifique au Centre de Ressources Biologiques : Fiche **CRB**
- Participation aux analyses qPCR pour les cibles bactériennes et parasitaires dans le projet diarrhées du programme RISE : Fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**

I.2. Activités de santé publique

- Centre Biologique National de Référence de la surveillance de la résistance aux antibiotiques : Fiche **CBNR-AMR**

II. Faits marquants de l'année

- Participation à la réunion de clôture du Scientific Advisory Board du projet Afribiota. Responsable avec P. Vonaesch du WP3. Du 24 au 25 janvier 2019. Paris, France.
- Participation à la rédaction du projet SUNSET "Diagnostics and surveillance of antimicrobial resistance: development of tools, technologies and methods for global use" JPI-EC-AMR Joint Transnational Call for Proposals February 2019 (with Prof Marie-Cécile Ploy).
- Participation à la rédaction de 2 PTR (Programmes transversaux de Recherche): "Neonatal acquisition of ESBL-PE in the community of a low-income country" (avec le Dr Bich-Tram Huynh) et du projet "ESBL-encoding plasmids among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from different biotopes: population biology and transfers" ("TRAMID") (avec le Prof Sébastien Breurec). Février 2019.
- Participation à la Réunion du Comité Régional Technique et du Comité de pilotage du projet RSIE3 – COI/AFD. Du 26 février au 1^{er} mars 2019. Ile Maurice.

- Organisation de l'atelier Atelier de restitution des résultats du programme Afribiota Madagascar, Etude sur la malnutrition chronique (en collaboration avec l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique). Du 5 au 7 mars 2019, Antananarivo, Madagascar.
- Premier prix pour le concours régional « Ma thèse en 180 sec » pour une des doctorantes de l'Unité : RIVOARILALA Lalaina Odile. 27 mars 2019.
- Keynote presentation (JM Collard): Antimicrobial resistance: Emergence and diffusion of antibiotic resistance genes. The BIRDY program restitution day. Le 3 avril 2019. Phnom Penh, Cambodia.
- Participation à la rédaction du projet de bourse post-doctorale du RIIP: "Epidemiology of leptospirosis in Madagascar: Towards a "One Health" Strategy against the transmission of the disease". Juillet 2019.
- Participation au congrès Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM <http://spim-ican.mg/en/spim-en/>. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar. 4 présentations orales avec un premier et deuxième prix pour les meilleures présentations du deuxième jour.
- Accueil et pilotage de la mission AVIESAN (septembre 2019) – Prof P. Debré et Dr C. Liendhart – Suite au plan ministériel français contre la résistance aux antimicrobiens et aux discussions de l'alliance AVIESAN, la mission visait à identifier les coopérations qui pourraient être effectuées sur le sujet avec les partenaires malgaches.
- Participation de JM Collard et Noah Rabenandrasana au 15^{ème} Congrès National de la Société Française de Microbiologie. Du 30 septembre au 2 octobre 2019. Paris, France.

III. Perspectives pour 2020

- Soutenance de 2 thèses doctorales (PhD)
- Dépôt de 3 projets collaboratifs de recherche (2 PTR, 1 Wellcome Trust/Challenges).
- Montage d'une plateforme de typage moléculaire en appui du CBC pour les infections sexuellement transmissibles et les méningites bactériennes.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

Les cadres scientifiques

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

Le personnel permanent

- Project-Manager: 1
- Post-doc : 1
- Coordinatrice Laboratoire : 1

Le personnel non permanent

- Post-doc: 1
- Coordinatrice clinique : 1
- M2 : 2 (dont 1 en thèse)
- Techniciens : 2 (1 en thèse)
- Assistante administrative : 1
- Superviseur : 1
- Enquêtrices : 6
- Data manager : 1
- Contrôleur de saisie : 1
- Chauffeurs : 2

Les stagiaires

- Thèses de sciences : 4
- Autres : 2

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Triplex real-time PCR assay for the detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* directly from clinical specimens without extraction of DNA.** Ouattara M, Whaley MJ, Jenkins LT, Schwartz SB, Traoré RO, Diarra S, Collard JM, Sacchi CT, Wang X. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019; 93(3):188-190. PMID:30413354 IF: 2.341, 5 year IF: 2,342
- **CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia.** Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E, Sreng N, Le Hello S; Members of the BIRDY study group. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(2):342-348. PMID:30376113 IF: 5,113, 5 year IF: 5.173
- **Meat and Fish as Sources of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, Cambodia.** Nadimpalli M, Vuthy Y, de Lauzanne A, Fabre L, Criscuolo A, Gouali M, Huynh BT, Naas T, Phe T, Borand L, Jacobs J, Kerléguer A, Piola P, Guillemot D, Le Hello S, Delarocque-Astagneau E; BIRDY study group. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25(1). PMID:30561323 IF: 7,185.
- **Risk factors for acquisition of meningococcal carriage in the African meningitis belt.** Cooper L, Robson A, Trotter CL, Aseffa A, Collard JM, Daugla DM, Diallo A, Jusot JF, Omotara B, Sow S, Hassan-King M, Manigart O, Nascimento M, Woukeu A, Chandramohan D, Borrow R, Maiden MC, Greenwood B, Stuart JM. *Trop Med Int Health.* 2019; 24(4):392-400. PMID:30729627 IF : 2,423
- **Transmission routes of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a neonatology ward in Madagascar.** Bonneault M, Andrianoelina VH, Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Garin B, Breurec S, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Andrianirina ZZ, Collard JM, Huynh BT, Opatowski L. *Am J Trop Med Hyg.* 2019. 100(6):1355-1362. IF: 2,315
- **Phenotypic and molecular characterizations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar.** Simo Tchuente PL, Rabenandrasana MAN, Kowalewicz C, Andrianoelina V, Rakotondrasoa A, Andrianirina ZZ, Enouf V, Hariniaina ER, Randrianirina F, Collard JM. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019; 8:31. IF: 3,224
- **Draft genome sequence of *Chryseobacterium indologenes* isolated from a blood culture of a hospitalized child in Antananarivo, Madagascar.** Rabenandrasana MAN, Rafetrarivony LE, Rivoarilala LO, Enouf V, Robinson AL, Rakotozanany A, Vanhomwegen J, Caro V, Von Platen C, Manuguerra JC, Collard JM. *Microbiol Resour Announc.* 2019 Aug 29;8(35). pii: e00752-19.

V.2. Communications orales

- **Antibiorésistance et NGS.** Collard JM. Journées DP One Health Océan Indien. Du 5 au 7 février, 2019, Saint-Denis, La Réunion. Présentation sur invitation.
- **Antimicrobial resistance: Emergence and diffusion of antibiotic resistance genes** (Keynote presentation). Collard JM. The BIRDY program restitution day. Le 3 avril 2019. Phnom Penh, Cambodia.
- **Transmission rate, duration of carriage, resistance and virulence profiles, and phylogeny of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from a mother-child community cohort.** Rakotondrasoa A, Passet V, Herindrainy P, Garin B, Kermorvant E, Delarocque-Astagneau E, Huynh BT, Brisse S, Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Bacteremia in febrile children from pediatric hospitals: Microbial profile and antimicrobial susceptibility patterns of isolates.** Rafetrarivony L, Rivoarilala O, Robinson A L, Ravelomanana L, Ratsima E, Von Platen C, Caro V, Vanhomwegen J, Manuguerra JC, Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Clonal transmission, new mechanism of resistance to trimethoprim in a new *Stenotrophomonas maltophilia* sequence-type isolated in a neonatology unit deciphered by whole genome analysis.** Rabenandrasana MAN, Andrianoelina V, Bonneault M, Herindrainy P, Garin B, Delarocque Astagneau E., Andrianirina Z.Z., Enouf V., Huynh B.T., Opatowski L., Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Transmission des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération en néonatalogie.** Andrianoelina VH, Rabenandrasana MAN, Garin B, Andrianirina ZZ, Opatowski L, Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated in a neonatology unit in Antananarivo, Madagascar.** Rabenandrasana MAN, Andrianoelina V, Bonneault M, Herindrainy P, Garin B, Delarocque Astagneau E, Andrianirina ZZ, Enouf V, Huynh BT, Opatowski L, Collard JM. 15^{ème} Congrès National de la Société Française de Microbiologie. Du 30 septembre 2019 au 2 octobre 2019. Paris, France
- **Clonal transmission and new mechanism of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated in a neonatology unit at Antananarivo, Madagascar, deciphered by whole genome sequence analysis.** Rabenandrasana MAN, Andrianoelina V, Bonneault M, Herindrainy P, Garin B, Delarocque Astagneau E, Andrianirina ZZ, Enouf V, Huynh BT, Opatowski L, Collard JM. ASM Microbe 2019. Du 20 au 24 juin 2019, San Francisco, California, USA.
- **Iron Status and Carriage of *N. meningitidis* in the African Meningitis Belt.** Sundaram ME, Basta NE, Trotter C, Cusick S, Wolfson JW, Aseffa A, Collard JM, Diallo A, Hodgson A, Jusot J-F, Omotara B, Sow S, Greenwood B. 15th EMGM Congress. The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society. Du 27 au 30 mai 2019, Lisbon, Portugal.
- **Neonatal sepsis and antibiotic-resistance in low-income countries: incidence, etiology, outcome and risk factors-Evidence from a multicentric community-based cohort in Madagascar, Senegal and Cambodia.** Huynh B-T, Kermorvant E, de Lauzanne A, Herindrainy P, Borand L, Kerleguer A, Piola P, Seck A, Tarantaola A, Randrianirina F, Vray M, Collard JM, Delarocque Astagneau E, Guillemot D. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Du 13 au 16 avril 2019, Amsterdam RAI Exhibition and Convention Centre, Amsterdam, Netherlands. <http://www.eccmid.org/>

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

- RIVOARILALA Odile Lalainasoa. 21 février 2019, Détection rapide d'espèces bactériennes et de gènes de résistance par la technique LAMP. Ecole doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement, Faculté des sciences, Université d'Antananarivo (Madagascar), thèse de sciences (PhD)
- RAKOTONDRA SOA Andrianiaina, 27 novembre 2019. Etude et caractérisation des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de prélèvements cliniques et en portage à Madagascar. Ecole doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement, Faculté des sciences, Université d'Antananarivo (Madagascar), thèse de sciences (PhD)
- MOLINET Annonciade, 17 juin 2019. Investigation of a cluster of 6 cases of bacteremia due to *Burkholderia cepacia* in the pediatric care unit of Ambohimandra Hospital in Antananarivo. BMC Mention Recherche Infectiologie fondamentale, Université Claude Bernard, Lyon 1 (France), Master 2
- ANDRIANAMBININTSOA Sarobidy Tsiory Avotra, 10 avril 2019. Typage des bactéries *Klebsiella* et *Enterobacter* par les méthodes phénotypiques et moléculaires. Pharmacologie et Industries Pharmaceutiques à l'Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar, Licence

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

VI.1. Formations et enseignements

- Formation interne en bioinformatique pour les chercheurs et techniciens de l'Unité de Bactériologie expérimentale. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, mai 2019.

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

- Institut Pasteur - Paris - France; CIRAD ; DVSSE - MINSAN – Madagascar; DSV– Madagascar; Fondation Mérieux ; Biomanéo ; Université de Limoges ; OMS; SEGA-One Health - Océan Indien ; Expertise France.

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 et du comportement de ces insectes en relation avec leur rôle vecteur et d'autre part à la compréhension des mécanismes et déterminants de la résistance aux insecticides, ainsi qu'à l'évaluation de nouveaux outils et méthodes pour la surveillance entomologique et la lutte antivectorielle.

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

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

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'UEM

- Caractérisation des mécanismes biochimiques et moléculaires de la résistance aux insecticides chez *Aedes albopictus* à Madagascar : Fiche **Entomo-resist-albo**
- Révision des modes opératoires pour l'évaluation de la résistance de la puce du rat *Xenopsylla cheopis* aux insecticides et caractérisation des mécanismes associés : Fiche **Entomo-resist-puces**
- Puces vectrices et risques de diffusion de la peste dans les îles du Sud-ouest de l'Océan Indien : Fiche **Entomo-puces-ports**
- Biologie des puces vectrices de la peste à Madagascar et transmission vectorielle : Fiche **Entomo-puces-bio-vect**
- Les puces de Madagascar : diversité génétique et classification systématique : Fiche **Entomo-puces-syst**
- Etude des moustiques vecteurs du virus West-Nile dans les écuries de Madagascar : Fiche **Entomo-moustiques-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-moustiques-M2Moka**
- Evaluation de l'efficacité d'une formulation à base de clothianidine pour la lutte contre les anophèles vecteurs du paludisme : Fiche **Entomo-LAV-SumiShield**
- Rôle d'*Anopheles coustani* dans la transmission du paludisme à Madagascar : Fiche **Entomo-moustiques-coustani**

Activités coordonnées avec d'autres unités de l'IPM

- Evaluation des indicateurs entomologiques du risque de transmission de la peste dans différents districts de Madagascar: Fiche **Entomo-Peste-indicateurs**
- Evaluation de l'efficacité de la boîte de Kartman dans la lutte contre les réservoirs et les vecteurs de la peste: Fiche **Entomo-Peste-Kartman**

I.2. Activités de santé publique/services**Activités coordonnées par l'UEM**

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

Activités coordonnées avec d'autres unités de l'IPM

- Néant

II. Faits marquants de l'année

- Dimensionnement régional des études sur le risque de diffusion de la peste dans le sud-ouest de l'Océan indien, menées dans le cadre du programme TROI, soutenu par des fonds européens.
- Lancement d'un projet s'intéressant à la résistance des puces aux insecticides et à ses mécanismes, financé par WHO-TDR, en collaboration avec le NIAID et le NAU. Séjour scientifique au sein du NAU. Organisation d'un atelier technique à l'attention des personnels techniques du MSP.
- Mise en œuvre d'une nouvelle étude portant sur l'évaluation de l'efficacité des boîtes de Kartman pour la lutte anti-pulicidienne, soutenue par le Wellcome Trust.
- Participation active des chercheurs et étudiants de l'UEM au 13^{ème} Symposium International *Yersinia* : 1 communication orale, 6 posters. Organisation d'une table-ronde à cette occasion sur la résistance des puces aux insecticides.
- Redimensionnement des travaux sur la résistance aux insecticides chez *Ae. Albopictus* : transfert de compétence de l'IRD, soutenue par la bourse de recherche Iso-Lomso du STIAS, séjour scientifique d'un membre de l'équipe au sein du LECA.
- Mise en œuvre des investigations de terrain prévues dans le cadre du projet M2Moka, soutenu par le Wellcome Trust : collectes de moustiques dans 25 districts.
- Démarrage du projet PreEmpt, piloté par l'IP, soutenu par DARPA : collectes de moustiques.
- Démarrage du projet TIS-Aedes-OI, piloté par l'IRD, soutenu par des fonds européens: réunions de lancement à La Réunion et à Madagascar.
- Poursuite des collaborations avec C. Bourgouin autour de la mise en place d'un projet soumis au NIH et de l'encadrement d'une étudiante en thèse de l'Unité. Obtention d'une bourse BGF pour la réalisation d'un stage de 3 mois de cette étudiante à l'IP. Prise en main par l'Unité des travaux menés au niveau de la plateforme d'Andriba.
- Implication toujours soutenue dans les réunions, ateliers, séminaires organisés par les partenaires techniques et financiers de santé publique (MSP, OMS, USAID-PMI, PSI Madagascar, VectorLink ...).
- Investigations entomologiques lors d'une récrudescente de cas de paludisme et à l'occasion de l'émergence de foyers pesteux.
- Suivis longitudinaux en cases-pièges expérimentales (stations de Moramanga) pour l'évaluation d'une formulation insecticide proposée par l'industriel Sumitomo et candidate pour la lutte antivectorielle à Madagascar.
- Continuité des travaux soutenus par USAID (projets SDM et RISE) : Evaluation des indicateurs entomologiques du risque pesteux, évaluation de la bioefficacité des moustiquaires imprégnées, analyse des données de suivis entomologiques longitudinaux, projets d'études en conséquence.

- Production scientifique : 4 articles publiés dans des revues à comité de lecture international impliquant les membres de l'Unité. Participation à 2 congrès internationaux et plusieurs workshops à Madagascar ou dans la région. Au total, 6 communications orales et 10 posters présentés.

III. Perspectives pour 2020

III.1. La recherche

- Poursuite des travaux sur la biodiversité spécifique, la génétique des populations et la phylogéographie des puces de Madagascar. Valorisation des résultats.
- Démarrage des activités prévues dans le cadre de l'Unité mixte de recherche sur la peste (PIU-Plague 2020-2024): acquisition des compétences nécessaires à la réalisation d'infections expérimentales, mise en place d'un projet s'intéressant aux mécanismes de maintenance et l'émergence de la peste. Recherche de fonds complémentaires.
- Finalisation des études sur la boîte de Kartman. Valorisation des résultats. Reprise des travaux d'évaluation de l'intérêt des insecticides systémiques pour la lutte contre les puces de rongeurs.
- Continuité des travaux sur la résistance d'*Ae. albopictus* aux insecticides et ses mécanismes à Madagascar et dans la région. Valorisation des travaux. Recherche de fonds.
- Redimensionnement des travaux s'intéressant aux applications de la spectrométrie de masse Maldi-Tof. Liaison avec les travaux sur la résistance aux insecticides. Recherche de fonds.
- Poursuite des travaux de taxonomie, de biologie, d'écologie des moustiques de Madagascar. Valorisation des travaux menés sur l'écologie des moustiques vecteurs du virus West-Nile.
- Traitement en laboratoire des échantillons collectés dans le cadre du projet M2Moka. Formation en arbovirologie et la modélisation. Analyse et interprétation des résultats.
- Développement des capacités pour la réalisation d'infections expérimentales de moustiques avec des arbovirus, initiation d'études de compétence vectorielle dans le cadre du programme PreEmpt.
- Développement d'une activité de recherche s'intéressant à *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* dans le cadre du programme TIS-Aedes-OI.
- Poursuite des études sur la diversité intra-spécifique d'*An. coustani* et de son rôle vecteur dans la transmission du paludisme (infections expérimentales, plateforme d'Andriba).
- Révision et soumission d'un projet portant sur la contribution des espèces d'anophèles dans la transmission et la détermination du rôle de l'immunité bloquant la transmission.

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

- Poursuite des activités de surveillance des indicateurs de risque pesteux dans le cadre du projet RISE (financé par USAID), valorisation des résultats obtenus au cours des années précédentes.
- Analyse et valorisation des résultats des suivis entomologiques longitudinaux menés dans le cadre du programme SDM-USAID.
- Poursuite des activités de suivi de la bio-efficacité de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action distribuées à Madagascar, initiation de travaux sur des moustiquaires de nouvelle génération (projet RISE).
- Développement et évaluation d'outils innovants pour la lutte contre les moustiques exophages et exophiles (projet RISE).
- Maintenir des travaux d'évaluation des formulations insecticides en cases-pièges expérimentales (dans le cadre du projet RISE ou/et en lien avec les industriels), publier les résultats des études antérieures.

IV. Personnel de l'entité



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, PhD

Le personnel permanent

- Project Manager: 1
- Secrétaire: 1
- Surveillant: 1
- Chargé de mission HSQE: 1
- Techniciens: 5
- Aide techniciens: 2
- Agent d'entretien: 1

Le personnel non permanent

- Techniciens: 11
- Aide-Technicien: 1

Les stagiaires

- Thèse de sciences: 3
- Master 2: 2

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Horizontal and vertical distribution of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the rainforest of Maromizaha, Madagascar: implications for pathogen transmission to humans and animals.** Tantely ML, Randrianambinintsoa FJ, Woog F, Raharinirina MR, Ratsimbazafy J, Boyer S, Girod R. *Austral Entomol* 2019; 58: 897-906. doi: 10.1111/aen.12427. **IF: 1,769**
- **Can we make plague history? A call for action.** Baril L, Valles X, Stenseth NC, Rajerison M, Ratsitorahina M, Pizarro-Cerda J, Demeure C, Belmain S, Scholz HC, Girod R, Hinnebusch BJ, Vigan-Womas I, Bertherat E, Fontanet A, Yazdanpanah Y, Carrara G, Deuve J, d'Ortenzio E, Cabanillas

Angulo JC, Mead P, Horby P. *BMJ Global Health* 2019; 4: e001984. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001984.

- **Field assessment of insecticide dusting and bait station treatment impact against rodent flea and house flea species in the Madagascar plague context.** Miarinjara A, Rahelinirina S, Razafimahatratra NL, Girod R, Rajerison M, Boyer S. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13: e0007604. doi: 10.1371/journal.pntd.0007604. IF: 4,487
- **Anopheles mosquito surveillance in Madagascar reveals multiple blood feeding behavior and Plasmodium infection.** Tedrow RE, Rakotomanga T, Nepomichene T, Howes RE, Ratovonjato J, Ratsimbaoa AC, Svenson GJ, Zimmerman PA. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(7): e0007176. doi: 10.1371/journal.pntd.0007176. IF: 4.487

V.2. Communications orales

- **Utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF en entomologie médicale: identification des moustiques vecteurs et évaluation de leur âge.** Raharimalala FN, Randrianjatovo MN, Andrianinarivomanana TM, Rakotondrasoa A, Collard J-M, Girod R. Symposium "Microbiologie & Diagnostics". 18 décembre 2019. Paris, France.
- **Susceptibility of Anopheles to Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax infections in Madagascar.** Goupeyou-Youmsi JM, Puchot N, Tchioffo-Tsapi M, Girod R, Vigan-Womas I, Paul R, Randrianarivelosia M, Ndiath MO, Bourgouin C. Sixth Pan-African Mosquito Control Association Annual Conference. 23-26 September 2019. Yaoundé, Cameroon
- **Should the "boîte de Kartman" bait station replace insecticide powder dusting for plague vector control in Madagascar?** Miarinjara A, Rahelinirina S, Girod R, Rajerison M, Boyer S. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar
- **Deforestation and malaria in Madagascar: a new framework to explore linkages in the absence of robust health reporting infrastructure.** Arisco N, Rice BL, Tantely ML, Girod R, Emile GN, Randriamady HJ, Castro MC, Golden CD. The Planetary Health Annual Meeting. 4-6 September. Stanford, California, USA
- **Malaria transmission in Madagascar: benefits from the establishment of the first experimental platform for infecting Malagasy Anopheles mosquitoes with Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax.** Goupeyou-Youmsi M, Puchot N, Nepomichene T, Tchioffo-Tsapi M, Boyer S, Girod R, Vigan I, Randrianarivelosia M, Ndiath O, Bourgouin C. Conférence scientifique de la Journée mondiale du paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Cartographie de la résistance aux insecticides chez les moustiques de la Zone Sud-Ouest de l'Océan Indien.** Raharimalala FN, Garros C, Girod R. Journée scientifique du DP-One Health. 4-7 février 2019. Sainte Clotilde, La Réunion, France.

V.3. Communications affichées

- **Public health issue by Insecticide resistance in insect vectors in Indian Ocean. How to face?** Raharimalala FN, Nepomichène TN, Cardinal E, Girod R. Connecting Minds in Africa Conference. 25-27 September 2019. Nairobi, Kenya.
- **Review of the current protocol for evaluating the susceptibility of the rat flea Xenopsylla cheopis to insecticides.** Raharimalala FN, Raveloson OA, Randrianjatovo MN, Harimalala M, Miarinjara A, Girod R. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. 16-18 September 2019. Antananarivo. Madagascar.
- **Insecticide resistance mutations in fleas that transmit plague in Madagascar.** Hutton SM, Miarinjara A, Stone NE, Gage KL, Busch JD, Rajerison M, Wagner DM, Girod R. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.

- **Comparing rat blood *versus* sheep blood for artificial feeding of the flea *Xenopsylla cheopis*.** Rafalimanana R, Ravaomanarivo LHR, Girod R, Harimalala L. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Rodent and flea monitoring for plague in seaports of the Indian Ocean islands.** Harimalala M, Rahelinirina S, Rakotobe Harimanana R, Ramihangihajason TR, Rajerison M, Girod R. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Sylvatic transmission of plague among rodents in Midongy du Sud, Madagascar.** Rahelinirina S, Rakotoniaina JS, Ramarokoto T, Harimalala M, Girod R, Baril L, Rajerison M. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Is the Kartman bait box a good tool for rat fleas control? Results from assessment in controlled conditions.** Nepomichene TN, Nasolofiononamahery NP, Rahelinirina S, Rajerison M, Girod R. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Suivis entomologiques dans le district de Farafangana, Madagascar (2014 – 2017): implications pour la prévention et la lutte contre les anophèles vecteurs.** Nepomichene TN, Raharimalala FN, Tata E, Ambinintsoa F, Girod R. Conférence scientifique de la Journée mondiale du paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Role of *Anopheles coustani* and *Anopheles squamosus* in malaria transmission in Madagascar: intraspecific diversity and vector competence.** Andrianinarivomanana TM, Bourgouin C, Girod R. Conférence scientifique de la Journée mondiale du paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Fleas that transmit plague in Madagascar have pesticide resistance mutations.** Hutton MH, Stone NE, Miarinjara A, Girod R, Rakotomanga MN, Rakotobe Harimanana R, Gage KL, Busch JD, Wagner DM. Fifty-eighth Annual meeting of the Arizona/Southern Nevada branch of the American Society for Microbiology, April 13, 2019, Flagstaff, Arizona, USA.

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

- **RANDRIANJATOVO Manambina Nomentsoa**, 2 juillet 2019. Utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF pour la détermination de l'âge des moustiques vecteurs de maladie. Université d'Antananarivo, Faculté des sciences, GDINS, Master2.
- **RANTOARISOA Julie**, 31 octobre 2019. Evaluation en conditions semi-contrôlées d'une nouvelle formulation insecticide à base de clothianidine pour la lutte contre les vecteurs du paludisme à Madagascar, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar (ISPM), Master 2.

Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

L'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC) 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. Elle 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) incluant des 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 biologique renforcée qui s'est mis en place en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique et, vii) les investigations d'épidémie avec le Ministère de la Santé Publique qui se font dans un cadre multidisciplinaire.

La diversité des compétences au sein de l'Unité s'est enrichie grâce à l'accueil de deux chercheurs du CIRAD (Département ASTRE) et d'un de l'IRD (Département MIGEVEC) ce qui permet de développer les projets type «One Health» et d'aborder les questions environnementales et sociétales. Par ailleurs, notre unité travaille en très étroite collaborations avec les Départements ESPACE-DEV, CEPED et NUTRIPASS de l'IRD.

L'équipe a le soutien d'une équipe de gestion de projets qui assure 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 facilite 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), SIG et télédétection et analyses statistiques (R, STATA).

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Les principales thématiques de recherche sont les maladies infectieuses (humaines et animales), la santé mère-enfants, la nutrition. Un axe important concerne les populations vulnérables (femmes enceintes, détenus, populations vivant dans des zones d'accès difficiles). L'Unité EPI-RC 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 unités de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Activités coordonnées par l'entité

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**
- 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**
- Analyses des données sur la surveillance et la prophylaxie de la rage humaine à Madagascar: Fiche **EPI-RC-RAGE CTAR**
- 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: Fiche **EPI-RC-DEMARE**
- Étude anthropologique des perceptions des séquelles de l'infection par le virus de l'Hépatite B: Fiche **EPI-RC-NéoVac**
- 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**
- Géographie de la Santé sur l'accès aux hormones de synthèse par les éleveurs de porcs à Madagascar: Fiche **EPI-RC-GeoSanté**
- Recherche anthropologique sur les ruptures de traitement ARV des personnes vivant avec le VIH à Madagascar: Fiche **EPI-RC-VIH-MDM**
- Etudes qualitatives sur la peste : analyse des représentations, des pratiques et des messages médiatiques en contexte post-épidémique: Fiche **EPI-RC Peste Quali**
- Évaluations socio-anthropologique des stratégies de contrôle des maladies et leur adoption: la rage à Madagascar: Fiche **EPI-RC-TROI-Rage**
- 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- IMASOY**
- Contribution au projet EDCTP «African coalItion for Epidemic Research, Response and Training”: Fiche **EPI-RC-ALERRT**

Les projets qui ont débuté en 2019 ont été les suivants:

- Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar : Fiche **EPI-RC MIARINA**
- Perception de la qualité des soins obstétricaux par les femmes. Etude dans trois zones appuyées par l'USAID à Madagascar: Fiche **EPI-RC PREG EVAL**
- Evaluation de la faisabilité et efficacité de l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme non compliqué à tout âge: Fiche **EPI-RC mCCM**
- Perceptions des facteurs de risque de transmission des maladies parasitaires liées au péril fécal des villages riverains du lac Itasy à Madagascar. Utilisation de la méthode Q: Fiche **EPI-RC-Maladies Parasitaires**

Les membres de l'équipe d'Épidémiologie et Recherche Clinique contribuent aussi à de nombreux projets coordonnés par d'autres équipes de l'IPM (voir fiches de recherche des autres unités)

1.2. Activités de santé publique/services

- Réseau de surveillance biologique référent (CSB_R) à Madagascar : Fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**

II. Faits marquants de l'année

- Responsable de l'Unité EPI-RC : suite au départ du Dr Laurence BARIL, le 30 septembre, le Dr Rindra RANDRAMANANA a été nommée Responsable de l'Unité EPI-RC le 1^{er} octobre 2020.
- Clôture de plusieurs projets financés par l'USAID (projet SDM), en collaboration avec les US CDC (Grant AID-687-G-13-00003).
- Obtention de financement pour plusieurs projets :
- Le programme RISE (Cooperative Agreement n° 72068719CA00001). En continuité avec SDM, financé par l'USAID, à travers la mise en œuvre de recherches opérationnelles (RO), de formations et d'activités de surveillance, ce projet a pour objectif d'appuyer les actions menées par le Ministère de la Santé Publique de Madagascar (MSANP) sur 3 thématiques majeure de santé publique : (i) paludisme, (ii) santé maternelle et infantile et (iii) contrôle de maladies infectieuses.
- Le projet MIARINA ou amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar financé par Expertise France/Initiative 5% (n°18SANIN2016) avec un début de préparation des activités en 2019
- Augmentation du nombre de stagiaires étrangers en Master 2 accueillis : six stagiaires encadrés par les chercheurs de l'unité
- Réalisation de plusieurs investigations d'épidémies avec l'équipe du Ministère de la Santé publique et les autres unités de l'IPM: deux sur la peste dans le district de Manandriana et Manjakandriana et une sur le paludisme dans le district de Farafangana.

III. Perspectives pour 2020

- Démarrage de collecte de données pour les projets MIARINA, IMASOY et les projets prévus pour l'année 1 dans le programme RISE
- Poursuite de renforcement des collaborations entre l'équipe d'ÉPI-RC et les institutions nationales, régionales et internationales à travers les différents projets : Université d'Oxford, les infectiologues dans les Centres Hospitalo - Universitaires, différentes directions au niveau du MinSanP, Université de Princeton, IRD, CIRAD
- Valorisation des projets clôturés en se focalisant sur la publication d'articles scientifiques dans des revues internationales
- Renforcement de la compétence de l'équipe en termes de méthodologie, biostatistique, socio-anthropologie par la poursuite des formations (Diplôme universitaire/ Master avec l'Université d'Aix Marseille ou l'ISPED/ Université de Bordeaux).

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Laurence BARIL, MD, MPH, PhD, Responsable de l'unité ⇒ 30/09/2020
- Rindra Vatosoa RANDREMANANA, MD, MSc, PhD, Responsable de l'unité depuis le 01/10/2020
- Fanjasoa RAKOTOMANANA, MD, PhD, adjointe suppléante de l'Unité (PSRL)
- Aina HARIMANANA, MD, PhD (PSRL)
- Perlinot HERINDRAINY, MD, PhD (PSRL)
- Rila RATOVOSON, MD, PhD en cours (PSRL)
- Daouda KASSIE, PhD, Géographe de la Santé, ASTRE, CIRAD
- Hélène GUI, DVM, PhD, Vétérinaire, Épidémiologie Spatiale, ASTRE, CIRAD
- Chiarella MATTERN, PhD, socio-anthropologue
- Andres GARCHITORENA, DVM, PhD, Vétérinaire, Modélisation mathématique, MIVEGEC, IRD
(Accueil à partir de 2019)

Le personnel permanent

- PSRL : 05
- Médecin Coordinateur d'Etude : 06
- Anthropologue : 01
- Project Manager : 02
- Ingénieur Géomatique : 01
- Technicien SIG : 01
- Data Manager : 04
- Responsable Caisse : 01
- Chauffeur : 01
- Agent de surface : 01
- Agent d'Entretien : 01

Le personnel non permanent

- Prestataire coordinateur de projet : 02
- Prestataire socio-anthropologie : 01
- Prestataire assistant de projet : 01
- Prestataire Ingénieur d'étude : 01
- Prestataire chef de projet scientifique : 01
- Chercheur accueilli : 03
- Prestataire en conseiller santé : 01
- Prestataire en géographie de la santé : 01
- Project Manager : 03
- Responsable RH : 01
- Médecin Coordinateur d'Etude : 03
- Coordinateur de projet : 04
- Coordinateur d'Etude : 07
- Attaché de Recherche Clinique : 07
- Modélisateur : 01
- Biostatisticien : 03
- Data Manager : 03
- Ingénieur Géomatique : 01
- Assistant de coordination : 04

- Assistant Administratif : 02
- Assistant administratif et financier : 01
- Assistant de projet : 01
- Logisticien : 01
- Géographe : 01
- Superviseur : 12
- Technicien d'Etude Clinique : 33
- Gestionnaire de site : 01
- Enquêteur : 11
- Interprète : 07
- Agent de saisie : 05
- Agent de santé : 03
- Agent de surface : 01

Les stagiaires

- Thèse de Médecine : 01
- Thèse de Sciences : 01
- Thèse de Vétérinaire : 02
- Master 2 : 07
- Master 1 : 02

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **A stakeholder workshop about modelled maps of key malaria indicator survey indicators in Madagascar.** Howes RE, Hawa K, Andriamamonjy VF, Franchard T, Miarambola R, Mioramalala SA, Rafamatanantsoa JF, Rahantamalala MAM, Rajaobary SH, Rajaonera HDG, Rakotonindrainy AP, Rakotoson Andrianjatonavalona C, Randriamiarinjatovo DNAL, Randrianasolo FM, Ramasy

- Razafindratovo RM, [Ravaoarimanga M](#), Ye M, Gething PW, Taylor CA. Malar J. 2019;18(1):90. doi: 10.1186/s12936-019-2729-7. IF : 2,798
- **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*. 2019; 13(2):138-147. doi: 10.1111/irv.12557. IF : 3,094
 - **Can we make human plague history? A call to action.** Baril L, [Vallès X](#), Stenseth NC, Rajerison M, [Ratsitorahina M](#), Pizarro-Cerdá J, Demeure C, Belmain S, Scholz H, Girod R, Hinnebusch J, Vigan-Womas I, Bertherat E, Fontanet A, Yazadanpanah Y, Carrara G, Deuve J, D'ortenzio E, Angulo JOC, Mead P, Horby PW. *BMJ Glob Health*. 2019 Nov 10;4(6):e001984. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001984.
 - **Cohort profile: Moramanga health survey in urban and rural areas in Madagascar (MHURAM project).** Ratovoson R, [Randremanana R](#), [Rakotomanana F](#), Andriamandimby SF, [Mangahasimbola R](#), Masquelier B, Richard V, Piola P, Pison G, Baril L. *Int J Epidemiol*. 2019. 48(6):1754-1755i.. doi: 10.1093/ije/dyz215. IF: 7.339
 - **Culicoides Latreille in the sun: faunistic inventory of Culicoides species (Diptera: Ceratopogonidae) in Mayotte (Comoros Archipelago, Indian Ocean).** Garros C, Labuschagne K, Dommergues L, Ben M, Balenghien T, Muñoz F, Bakhoun MT, Cardinale E, [Guis H](#). *Parasit Vectors*. 2019;12(1):135. doi: 10.1186/s13071-019-3379-x. IF : 3,031
 - **CTX-M-55-type ESBL-producing Salmonella enterica are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia.** Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E, Sreng N, Le Hello S; Members of the BIRDY study group ([Raheliarivao BT](#), [Randrianirina F](#), [Herindrainy P](#), [Andrianirina ZZ](#), [Rakotoarimanana JFM](#), [Garin B](#), [Collard JM](#), [de Lauzanne A](#), [Borand L](#), [Piola P](#), [Kerléguer A](#), [Chon T](#), [Touch S](#), [Tarantola A](#), [Goyet S](#), [Lach S](#), [Ngo V](#), [Vray M](#), [Diatte M](#), [Faye J](#), [Ndiaye A](#), [Richard V](#), [Seck A](#), [Bercion R](#), [Sow AG](#), [Diouf JB](#), [Dieye PS](#), [Sy B](#), [Ndao B](#), [Guillemot D](#), [Huynh BT](#), [Seguy M](#), [Watier L](#), [Youssof AA](#), [Padget M](#)). *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(2): 342-348. doi: 10.1093/jac/dky451. IF : 5,113
 - **Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August-November, 2017: an outbreak report.** [Randremanana R](#), [Andrianaivoarimanana V](#), [Nikolay B](#), [Ramasindrazana B](#), [Paureau J](#), [ten Bosch QA](#), [Rakotondramanga JM](#), [Rahajandraibe S](#), [Rahelinirina S](#), [Rakotomanana F](#), [Rakotoarimanana FM](#), [Randriamampionona LB](#), [Razafimbiana V](#), [Randria MJ](#), [Raberahona M](#), [Mikaty G](#), [Le Guern AS](#), [Rakotonjanabelo LA](#), [Ndiaye CF](#), [Rasolofo V](#), [Bertherat E](#), [Ratsitorahina M](#), [Cauchemez S](#), [Baril L](#), [Spiegel A](#), [Rajerison M](#). *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(5):537-545. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30730-8. IF : 27,516
 - **First national iodine survey in Madagascar demonstrates iodine deficiency.** [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*. 2019; 15(2):e12717. doi: 10.1111/mcn.12717. IF: 3,305
 - **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](#), [Metcalfe CJE](#), [Hampson K](#). *Vaccine*. 2019 Oct 3;37 Suppl 1:A35-A44. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011. IF : 3,629
 - **Introducing new vaccines in low- and middle-income countries: challenges and approaches.** [Guignard A](#), [Praet N](#), [Jusot V](#), [Bakker M](#), [Baril L](#). *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18(2):119-131. doi: 10.1080/14760584.2019.1574224. IF : 4,531

- **Modelling temporal dynamics of *Culicoides* Latreille (Diptera: Ceratopogonidae) populations on Reunion Island (Indian Ocean), vectors of viruses of veterinary importance.** Grimaud Y, Guis H, Chiroleu F, Boucher F, Tran A, Rakotoarivony I, Duhayon M, Cêtre-Sossah C, Esnault O, Cardinale E, Garros C. *Parasit Vectors*. 2019 ; 12(1):562. doi: 10.1186/s13071-019-3812-1. IF : 3,031
- **Overview of rabies post-exposure prophylaxis access, procurement and distribution in selected countries in Asia and Africa, 2017-2018.** Sreenivasan N, Li A, Shiferaw M, Tran CH, Wallace R, Blanton J, Knopf L, Abela-Ridder B, Hyde T; Working group on Rabies PEP logistics (Siddiqi UR, Tahmina S, Penjor K, Sovann L, Doeurn Y, Sim K, Houssiere V, Tejiokem M, Mindekem RO, Yu L, Wenwu Y, Benié J, Tetchi M, Tiembre I, Deressa A, Haile A, Hurisa B, Yawson NA, Ohene SA, Sudarshan MK, Narayana A, Mwatondo A, Thumbi SM, Edosoa G, Baril L, Ramiandrasoa R, Rajeev M, Fofana MS, Traore A, Matchaya M, Burdon Bailey JL, Yale G, Dolgorkhand A, Tsogbadrakh N, Ochirpurev A, Shrestha K, Balami J, Qureshi H, Salahuddin N, Villalon E, Blumberg L, Gunsekara A, Changalucha J, Nguyen H). *Vaccine*. 2019; 37 Suppl 1:A6-A13. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.024. IF : 3,629
- **The potential effect of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in Gavi-eligible countries: a modelling study.** WHO Rabies Modelling Consortium (Hampson K, Ventura F, Steenson R, Mancy R, Trotter C, Cooper L, Abela-Ridder B, Knopf L, Ringenier M, Tenzin T, Ly S, Tarantola A, Moyengar R, Oussiguéré A, Bonfoh B, Narayana DA, Sudarshan MK, Muturi M, Mwatondo A, Wambura G, Andriamandimby SF, Baril L, Edosoa GT, Traoré A, Jayme S, Kotzé J, Gunsekera A, Chitnis N, Hattendorf J, Laager M, Lechenne M, Zinsstag J, Changalucha J, Mtema Z, Lugelo A, Lushasi K, Yurachai O, Metcalf CJE, Rajeev M, Blanton J, Costa GB, Sreenivasan N, Wallace R, Briggs D, Taylor L, Thumbi SM, Huong NTT.) *Lancet Infect Dis*. 2019 ;19(1):102-111. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30512-7. IF : 27,516
- **Transmission Routes of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatology Ward in Madagascar.** Bonneault M, Andrianoelina VH, Herindrainy P, Rabenandrasana NMA, Garin B, Breurec S, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Andrianirina ZZ, Collard JM, Huynh BT, Opatowski L. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 100(6):1355-1362. doi: 10.4269/ajtmh.18-0410. IF: 2,315
- **Trends of Human Plague, Madagascar, 1998-2016.** Andrianaivoarimanana V, Piola P, Wagner DM, Rakotomanana E, Maheriniaina V, Andrianalimanana S, Chanteau S, Rahalison L, Ratsitorahina M, Rajerison M. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25(2):220-228. doi: 10.3201/eid2502.171974. IF: 7,185
- **Reconfigurer la relation soignante soigné en contexte d'urgence.** Mattern C., Ramaroson V., Chevallier E. *Éducation, Santé, Sociétés*. 2019; Vol. 5, No 2.
- **J'ai peur quand je fais le docteur pour mes enfants : l'automédication au cœur des pratiques de soins des jeunes enfants à Antananarivo, Madagascar.** Mattern C. *Anthropologie & Santé*. 2019 ; vol 18. Doi/http://journals.openedition.org/anthropologiesante/4115.

V.2. Communications orales

- **Burden of secret and fear of stigmatization of non-compliance of anti-retroviral treatment among people living with HIV in Mahajanga (Madagascar).** Rakotomanana E, Mattern C, Pourette D, Bouchon M, Randrianarisoa M, Ramaroson V, De Monge F, Baril L. 36th conference ETHOX (Oxford Global Health and Bioethics International Conference).
- **Evaluation de la stratégie de dépistage actif du paludisme dans une zone hyper-endémique de Madagascar.** Ratovoson R, Kassie D, Ravelonarivo J, Andrianarinjaka V, Lopez K, Ohlstein L, Razanakolomalala V, Mangahasimbola R, Randrianarisoa S, Razafindrakoto J, Dentinger C, Kapesa L, Piola P, Steinhart L, Randrianarivelosia M, Baril L. Journée scientifique sur le paludisme. 17 Avril 2019 Carlton Anosy, Antananarivo.

- **Les défis et enjeux de la mise en œuvre de la surveillance du paludisme dans une zone en pré-élimination du paludisme à Madagascar : retour d'expérience.** Rakotoarisoa H, Razanadrazanina B, Ravaonandrasana I, Voahangimalala H, Rahajaharimanitriaina C, Harimanana A, Vigan-Womas I, Andriamananjara M, Randrianasolo L. Journée scientifique sur le paludisme. 17 Avril 2019 Carlton Anosy, Antananarivo.
- **Apport du Système d'Information Géographique et la télédétection pour le renforcement du système de santé à Madagascar : exemple de la tuberculose.** Ravaoarimanga M, Rakotosamimanana N, Raheison MS, Rakotomanana F. Journée scientifique sur le renforcement du système de santé. 28 mai 2019 CCI Ivato, Antananarivo.
- **Analyse anthropologique des arrêts ponctuels de traitement ARV chez les personnes vivant avec le VIH à Madagascar.** Ramaroson V, Mattern C. 2ème Congrès de Recherche en Santé Publique dans l'Océan Indien. 11 au 14 novembre 2019. Saint-Leu, La Réunion.
- **Contribution of anthropology to update awareness messages: lessons learned from the pulmonary plague epidemic 2017.** Mattern C, Chevallier E, Ramaroson V. Yersinia 2019 13th International Symposium, 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo.
- **Perception of Plague in Madagascar: from historical heritage to the present day.** Mattern C, Chevallier E, Ramaroson V, Rakotomanana E, Raboanary E. 13^{ème} édition du Symposium International sur *Yersinia*. 16 au 19 Septembre 2019, Antananarivo.
- **Les dimensions sociales de l'épidémie de peste à Madagascar.** Mattern C. 2^{ème} congrès de Recherche en Santé Publique de l'Océan Indien". 14 novembre 2019. Saint-Leu, La Réunion
- **A post-epidemic study in plague-recovered patients following the 2017 urban epidemic in Madagascar: serological survey and post treatment adverse event evaluation.** Randremanana RV, Rakotoarimanana F, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Vigan-Womas I, Mangahasimbola RT, Rakotomanana F, Randrianirina F, Raberahona M, Rakoto F, Razanakoto A, Randrianarisoa T, Demeure C, Pizzaro-Cerda J, Fontanet A, Funk AL, Baril L. 13^{ème} édition du Symposium International sur *Yersinia*. 16 au 19 Septembre 2019, Antananarivo

V.3. Communications affichées

- **Influence of Epidemiological Context on Knowledge, Attitudes and Practices Related to Plague in Population Living in Endemic Areas in the Central Highlands, Madagascar.** Rakotosamimanana S, Rakotoarimanana FMJ, Raharimanga V, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Rajerison M, Rakotomanana F. 13th International Yersinia Symposium, Septembre 2019, Antananarivo.
- **Socio-environmental features associated with plague risk in rural plague foci in the Central Highlands of Madagascar: experience of the Ambositra and Tsiroanomandidy districts.** Rakotosamimanana S, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Rajerison M, Rakotomanana F. 13^{ème} Symposium International sur *Yersinia*. Du 16 au 18 Septembre 2019, Antananarivo.
- **Pratiques de recours aux soins en cas de paludisme pour les enfants et les femmes enceintes en milieu communautaire à Madagascar, approche qualitative.** Ranaivoharimina M, Mattern C. Journée scientifique sur le paludisme. 17 Avril 2019 Carlton Anosy, Antananarivo.
- **Evaluation 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 T, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Randrianasolo S, Bernardson B, Ramarokoto C, Rakotondramanga JM, Piola P, Baril L. Journée scientifique sur le paludisme. 17 Avril 2019 Carlton Anosy, Antananarivo.
- **Socio-anthropological survey on the social factors' dynamics influencing perceptions of a disease and public health measures in an epidemic context: the example of the 2017 plague outbreak in Madagascar.** Mattern C, Ramaroson V, Chevallier E, Rakotomanana E, Rakotosamimanana S,

Raboanary E, Baril L. Oxford Global Health and Bioethics International Conference. 29 juin au 3 juillet. Oxford, United Kingdom.

- **Anthropological analysis of occasional discontinuations of ARV treatment among people living with HIV in Madagascar.** Ramaroson V, Mattern C, Rakotomanana E, Randrianarisoa M, de Monge F, Bouchon M, Pourette D. 2ème congrès de Recherche en Santé Publique de l'Océan Indien". 14 novembre 2019. Saint-Leu, La Réunion.
- **Etude socio-anthropologique sur les arrêts ponctuels de traitements ARV à Madagascar".** Ramaroson V, Mattern C, Rakotomanana E, Randrianarisoa M, Pourette D. 20th ICASA. Décembre 2019. Kigali, Rwanda.
- **Etude des cas incidents et facteurs de risque de leptospirose parmi les patients hospitalisés au Centre Hospitalier Régional de Référence d'Ambatondrazaka.** Raharimanga V, Nadale M, Rahanitraharinivo A, Rabenindrina N, Randriamanantany ZA, Randrianasolo L, Cardinale E, Filippone C, Héraud JM, Vigan-Womas I, Guis H, Baril L. 2ème congrès de Recherche en Santé Publique de l'Océan Indien". 14 novembre 2019. Saint-Leu, La Réunion

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

- RANDRIANASOLO Laurence. 02 Juillet 2019. Classification des principaux motifs d'admissions hospitalières à Madagascar à partir des données collectées par le réseau hospitalier sentinelle (18 hôpitaux) de septembre 2014 à juillet 2018. Université de Bordeaux, Master 2, Santé Publique e-learning ISPED,
- RAKOTONDRAINIMPIANA Maheninasy. 11 Décembre 2019. Infection tuberculeuse latente chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 12 ans dans la Commune Urbaine de Moramanga, Madagascar. CNAM Paris, Master 2.

Unité Helminthiases

L'unité Helminthiases héberge le laboratoire Central de Bilharziose (LCB), laboratoire du Ministère de la Santé Publique (MinSanP).

Les activités de cette unité sont principalement dictées par le plan directeur de lutte contre les MTN, fixé par le MinSanP, ainsi que les recommandations des experts nationaux et internationaux pour développer la recherche sur les schistosomiasés et les géohelminthiases afin d'obtenir une mise à jour de la situation épidémiologique et d'avoir une évaluation des impacts des campagnes de traitement médicamenteux de masse (TMM) pour la santé publique. Ces différentes activités sur les MTNs demandent la collaboration de plusieurs disciplines et impliquent d'autres unités de l'IPM : les unités d'Epidémiologie-Recherche Clinique, d'Immunologie des Maladies Infectieuses et de Bactériologie expérimentale. Elle met en œuvre des techniques de parasitologies classiques et moléculaires. Des études sur l'implication des parasites intestinaux dans les problématiques des malnutritions chroniques ou aiguës modérées chez les enfants à Madagascar, sont aussi envisagées.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'entité

- Evaluation de la prévalence de la bilharziose et des helminthiases dans les Fokontany riverains du Lac Itasy. (MSanP – IPM – Région Itasy – Région Nouvelle-Aquitaine et Dokkyo Medical University, Japon – Laboratoire de parasitologie et Mycologie, CHU Bordeaux) : Fiche **Helm-DECLIIC-volet santé**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Perceptions des Facteurs de risque de transmission de maladies parasitaires liées au péril fécal des villages riverains du lac Itasy à Madagascar. Utilisation de la méthode Q : Fiche **EPI-RC-Maladies Parasitaires**
- Amélioration connaissances sur perceptions transmissions de maladies parasitaires du péril fécal et pratiques liées à l'eau, l'hygiène et l'assainissement à Itasy. Réduction et contrôle maladies parasitaires liées au péril fécal et vie lacustre dans la région. (avril/août 2019).

I.2. Activités de santé publique/services

- Réalisation des examens parasitologiques en réponse à des demandes individuelles et à celles des autres unités/services de l'IPM : Fiche **Helm-LCB**

II. Faits marquants de l'année

- Signature d'un « Memorandum of understanding » (MOU) entre l'Institut Pasteur de Madagascar et Dokkyo Medical University, Japon, au mois de janvier, les deux entités vont collaborer afin de renforcer les capacités de recherche sur les schistosomes. Concrètement il s'agit : (i) de renforcer la capacité de diagnostic de cas de bilharziose à tous les niveaux de la structure de soins, (ii) et de développer mutuellement la connaissance de la bilharziose. Cette convention est la concrétisation d'une collaboration de recherche débutée entre les deux Institutions lors de la première visite d'une délégation de cette université à l'IPM en 2016. Elle encourage d'une part, des échanges mutuels de personnel, de chercheurs et d'étudiants entre la Dokkyo Medical University et l'IPM, et d'autre part, la conduite de recherches conjointes à des fins académiques et d'intérêts en Santé Publique à

Madagascar. A l'IPM, l'Unité des Helminthiases est la première concernée par cette collaboration étant donné que les maladies tropicales négligées, dont la bilharziose et les helminthiases transmises par le sol, font parties des domaines de recherche prioritaires de la DMU. En effet, des activités de recherche sur la bilharziose ont été menées à Madagascar depuis des années mais la maladie reste néanmoins endémique.

- Nomination du Dr Armand Rafalimanantsoa (ex-chef d'unité) en tant que Directeur de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Epidémiologique et Riposte du MinSanP.
- Suite à cette nomination plusieurs mouvements de personnels ont été effectués :
 - Mars 2019 : nomination du Dr Patricia Rakotomanga (PhD), Pharmacologue, par le MinSanP (SMEETN) en tant que chef de Laboratoire Central de la Bilharziose
 - Mai 2019 : nomination par la direction de l'IPM du Dr Maherisoa Ratsitorahina, Médecin épidémiologiste, comme chef d'unité par intérim.
- Départ des 3 techniciens du Laboratoire et d'un personnel d'appui en août 2019, personnels détachés à l'IPM par le MinSanP. Par conséquent, depuis le dernier semestre de l'année 2019, l'unité Helminthiases a rencontré un problème important de ressources humaines.
- En novembre 2019, mise en œuvre du projet Développement des Connaissances sur le Lac Itasy et des Initiatives de Concertation (DeCLIIC) : « Mise à jour de la prévalence de la bilharziose, des protozoaires et des autres helminthiases dans les Fokontany riverains du lac Itasy ». Projet financé par la Coopération Décentralisée Itasy (subvention SCAC) et la Région Nouvelle-Aquitaine.
- .

III. Perspectives pour 2020

- Développement des partenariats avec d'autres entités nationales et internationales œuvrant dans le domaine de la bilharziose et autres helminthiases.
- Renforcement de la collaboration de recherches et d'études d'intérêt en santé publique avec les autres unités de l'IPM.
- Intégration de l'unité helminthiases dans l'unité Parasitologie selon la recommandation du conseil scientifique en octobre 2019.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Maherisoa RATSITORAHINA, Chef d'Unité, Médecin-Epidémiologiste
- Iharilanto Patricia Andrianjafy RAKOTOMANGA, Chef du Laboratoire Central de la Bilharziose, PhD

Le personnel permanent

- Secrétaire : 1
- Technicien : 1
- Personnel d'appui: 1

Le personnel non permanent

Les stagiaires

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Kankanet: An artificial neural network-based object detection smartphone application and mobile microscope as a point-of-care diagnostic aid for soil-transmitted helminthiases.** Yang A, Bakhtari N, Langdon-Embry L, Redwood E, Grandjean-Lapierre S, Rakotomanga P, Rafalimanantsoa A, De Dios Santos J, Vigan-Womas I, Knoblauch AM, Marcos LA. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(8):e0007577. doi: 10.1371/journal.pntd.0007577. IF : 4,487

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- Néant

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

- Néant

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

Les maladies infectieuses représentent l'une des principales causes de mortalité et de morbidité en Afrique et particulièrement à Madagascar. L'ensemble des réponses immunitaires jouent un rôle primordial dans la défense contre les agents pathogènes, qu'il s'agisse de virus, bactéries ou parasites. L'étude des mécanismes de réponses permet le développement de stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou vaccinales innovantes.

L'unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI) mène des projets de recherche en Immuno-Physiopathologie 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) comprendre les mécanismes de défense naturelle développés par l'Homme pour lutter contre les maladies infectieuses telles que la peste ou le paludisme à *Plasmodium vivax*, à (ii) développer des tests de diagnostic sérologique et moléculaire pour des pathologies telles que le paludisme, la cysticercose/neurocysticercose, la leptospirose et la peste, et à (iii) développer des stratégies thérapeutiques pour ces pathologies.

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 (IPM), 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/cysticercose et leptospirose, ...), d'explorer les interactions hôte-pathogènes 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

Activités coordonnées par l'entité

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

- Etude des voies d'invasion de *Plasmodium vivax* dans les réticulocytes humains : Fiche IMI-VIPers

- Analyse des facteurs culturels et épidémiologiques qui contribuent à la propagation de la ténia/cysticercose et des parasitoses intestinales dans le district d'Ifanadiana (Ranomafana), Madagascar : Fiche **IMI-Cysti-Ifanadiana I**
- Diagnostic sérologique et moléculaire de la leptospirose humaine à Madagascar : Fiche **IMI-LeptoDiag**
- Analyse des réponses immunes humores et cellulaires au cours de la malnutrition infantile chronique (Projet AFRIBIOTA) : Fiche **IMI-AFRIBIOTA-ImmunoHealth**.

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**
- Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la Leptospirose Humaine en milieu hospitalier à Madagascar (Projet TROI-LEPTOPLUS) : Fiche **EPI-RC-LEPTOPLUS**.

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).
- **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'Epidémiologie 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.
- **L'implication de l'Unité dans l'analyse des réponses immunes cellulaires et humores au cours de la peste bubonique et pulmonaire.** Cette thématique menée en étroite collaboration avec l'unité Peste (IPM), l'Unité d'Epidémiologie 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.
- **Inauguration du Laboratoire mobile.** la conception de ce laboratoire offert par le gouvernement américain à travers USAID/PMI, a été faite par le Docteur Vigan Womas de l'unité IMI. Inauguré en septembre, il a été pour la première fois exploité sur le terrain par notre Unité dans le cadre d'une mission « Peste » dans le district de Manandriana. Cette mission du 13 au 15 novembre 2019 a permis de manipuler, conditionner et stocker dans des conditions optimales des échantillons précieux.

III. Perspectives pour 2020

Suite à l'arrivée d'un nouveau chef d'unité, les projets en cours seront maintenus en 2020 et des thématiques nouvelles seront mises en place progressivement.

- Développer des projets de recherche innovants en immunologie des pathologies infectieuses ayant un impact majeur sur la santé des populations, notamment la peste et le paludisme, et orientés vers la mécanistique, et prise en charge thérapeutique.
- Former une équipe d'experts en immunologie transversale, biologie cellulaire & moléculaire capable de concevoir et mettre en œuvre des programmes de recherche multidisciplinaires pour guider les stratégies de lutte contre les maladies infectieuses.

- Améliorer le plateau technique de biologie cellulaire et de production de protéines afin de mener à bien des programmes de recherche innovants et de répondre à un besoin.
- 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, chef de l'unité, PhD, HDR remplacée par Matthieu SCHOENHALS, PhD, au 1^{er} septembre 2019
- Anjanirina RAHANTAMALALA, adjointe au chef d'unité, PhD
- Niry RABENINDRINA, ingénieur biotechnologie, DVM
- Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA, ingénieur biotechnologie
- Rado Lalaina RAKOTOARISON, ingénieur biotechnologie

Le personnel permanent

Technicien, Gestionnaire des stocks : 1

Le personnel non permanent

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

Les stagiaires

Thèse de sciences : 2
Master 2 : 1

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Can we make human plague history? A call to action.** Baril L, Vallès X, Stenseth NC, Rajerison M, Ratsitorahina M, Pizarro-Cerdá J, Demeure C, Belmain S, Scholz H, Girod R, Hinnebusch J, Vigan-Womas I, Bertherat E, Fontanet A, Yazadanpanah Y, Carrara G, Deuve J, D'ortenzio E, Angulo JOC, Mead P, Horby PW. *BMJ Glob Health*. 2019; 4(6):e001984. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001984. IF:
- **Kankanet: An artificial neural network-based object detection smartphone application and mobile microscope as a point-of-care diagnostic aid for soil-transmitted helminthiases.** Yang A, Bakhtari N, Langdon-Embry L, Redwood E, Grandjean Lapierre S, Rakotomanga P, Rafalimanantsoa A, De Dios Santos J, Vigan-Womas I, Knoblauch AM, Marcos LA. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(8):e0007577. doi: 10.1371/journal.pntd.0007577. IF :

- **Epidemiology of soil transmitted helminth and *Strongyloides stercoralis* infections in remote rural villages of Ranomafana National Park, Madagascar.** Hakami L, Castle PM, Kiernan J, Choi K, Rahantamalala A, Rakotomalala E, Rakotoarison R, Wright P, Grandjean Lapierre S, Crnosija I, Small P, Vigan-Womas I, Marcos LA. *Pathog Glob Health*. 2019;113(2):94-100. doi: 10.1080/20477724.2019.1589927. IF:

V.2. Communications orales

- **Réponses immunitaires systémiques chez des enfants souffrant de malnutrition chronique.** Andriamanantena Z. Parure Institut Pasteur de Madagascar, 5 mai 2019. Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- Néant

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

- Néant

Unité des Mycobactéries

L'Unité des Mycobactéries comprend le Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM) qui effectue le diagnostic de la tuberculose (TB) pour l'Institut Pasteur de Madagascar (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 la 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

- 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 *Mycobacterium tuberculosis* dans une région à forte incidence en TB: Fiche **TB-WGS-OXF**
- Utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte : Fiche **TB-DROP-GCA**
- Evaluation du QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-P) en combinaison avec la molécule HBHA pour le suivi de l'efficacité du traitement antituberculeux : Fiche **TB-HINTT**
- Evaluation du test 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-MTBVAC**
- Evaluation de stratégies pour améliorer le dépistage et la prise en charge globale de l'infection tuberculeuse latente au Cameroun et à Madagascar : Fiche **TB-APRECIT**
- Traitement Intensifié de la tuberculose pour réduire la mortalité élevée de méningite tuberculeuse chez les patients infectés et non infectés par le VIH : Fiche **TB-INTENSE**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar : Fiche **EPI-RC-MIARINA**

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

- Lancement du projet TB-APRECIT, financé par l'Initiative 5% pour l'amélioration de suivi des contacts de patients TB à Madagascar et au Cameroun
- Lancement du recrutement des participants pour le projet TB-MTBVAC financé par EDCTP

- Lancement du projet TB-INTENSE, financé par l'EDCTP pour l'amélioration du diagnostic et du traitement de la tuberculose méningée
- Lancement du projet TB-PRISONS pour l'amélioration de suivi des patients TB en milieu carcéral, financé par l'Initiative 5% (projet « MIARINA » coordonné par l'Unité EPI-RC)
- Fin de l'inclusion pour le projet TB-DROP financé par le Grand Challenges Africa
- Premiers rapports et publications pour le projet TB-DROTS sur l'utilisation de nouvelles technologies pour lutter contre TB

III. Perspectives pour 2020

- Acquisition de l'appareil BACTEC MGIT pour la culture automatisée de *M. tuberculosis* sur milieu liquide
- Lancement du recrutement des participants pour le projet INTENSE-TB financé par l'EDCTP sur le renforcement de la prise en charge des TB méningées
- Lancement du recrutement des participants aux deux projets APRECIT et TB-PRISONS financés par l'Initiative 5%.
- Dissémination des résultats du projet TB-DROP

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, PhD, Chef de l'Unité
- Mamy Serge RAHERISON, MD, Chef du Centre National de Référence des Mycobactéries, PNLT

Chercheurs accueillis

- Astrid KNOBLAUCH, PhD, épidémiologiste du *Swiss Tropical Public Health* (Suisse)
- Simon GRANDJEAN LAPIERRE, MD, MSc, Infectiologue du CHU de Montréal (Canada)

Chercheurs postdocs

- Paulo RANAIVOMANANA, PhD, détaché auprès de la *Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research*, Australie (financé par l'EDCTP et le WIPO)

- Marie Sylvianne RABODOARIVELO, PhD (financée par l'Université d'Oxford, GB)

Le personnel permanent

- Surveillante : 1
- Correspondante Qualité : 1
- Techniciens : 5
- Agents de laboratoire : 3
- Project Manager : 1
- Assistante Administrative : 1

Le personnel non permanent

- Fonction 1 : X
- Fonction 2 : X

Les stagiaires

- Master 2 : 2
- These medecine : 2

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Bi-directional drones to strengthen healthcare provision: experiences and lessons from Madagascar, Malawi and Senegal.** Knoblauch AM, de la Rosa S, Sherman J, Blauvelt C, Matamba C, Maxim L, Defawe OD, Gueye A, Robertson J, McKinney J, Brew J, Paz E, Small PM, Tanner M, Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S. *BMJ Glob Health*. 2019 Jul 30;4(4):e001541.
- ***Mycobacterium tuberculosis* lineage 1 genetic diversity in Pará, Brazil, suggests common ancestry with east-African isolates potentially linked to historical slave trade.** Conceição EC, Refregier G, Gomes HM, Olessa-Daragon X, Coll F, Ratovonirina NH, Rasolofo-Razanamparany V, Lopes ML, van Soolingen D, Rutaihua L, Gagneux S, Bollela VR, Suffys PN, Duarte RS, Lima KVB, Sola CN. *Infect Genet Evol*. 2019 Jun 3; 73:337-341. IF: 2,611
- **Performance and impact of GeneXpert MTB/RIF® and Loopamp MTBC Detection Kit® assays on tuberculosis case detection in Madagascar.** Rakotosamimanana N, Lapierre SG, Raharimanga V, Raherison MS, Knoblauch AM, Raherinandrasana AH, Rakotoson A, Rakotonirina J, Rasolofo V. *BMC Infect Dis*. 2019 Jun 20;19(1):542. doi: 10.1186/s12879-019-4198-6. IF: 2,565
- **Perceptions of drones, digital adherence monitoring technologies and educational videos for tuberculosis control in remote Madagascar: a mixed-method study protocol.** Nouvet E, Knoblauch AM, Passe I, Andriamiadanarivo A, Ravelona M, Ainanomena Ramtariharisoa F, Razafindriana K, Wright PC, McKinney J, Small PM, Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S. *BMJ Open*. 2019 May 9;9(5):e028073. IF: 2,376

V.2. Communications orales

- **Séquençage du génome de *M. tuberculosis* par la technologie Nanopore.** Rabodoarivelo MS. Salon de la Recherche. Les 2 et 3 Décembre 2019, Carlton, Antananarivo, Madagascar.
- **Tests moléculaires GeneXpert MTB/RIF vs HAIN pour la détection des multi-résistances aux anti-tuberculeux.** Rakotosamimanana N. Congrès de la SPMAD. Décembre 2019, Académie Malgache, Antananarivo, Madagascar.
- **Preliminary results from HINTT project Madagascar.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. 10ème Meeting du réseau GABRIEL. Du 17 au 20 juin 2019, Beyrouth, Liban.
- **DROP-TB: Dried blood spot tests to assess tuberculosis (TB) in pregnant women.** Rakotosamimanana N. Grand Challenges Africa MNCH Grantees meeting. Juin 2019, Nairobi Kenya.
- **WGS nanopore: fighting TB in Madagascar with real time portable DNA sequencing.** Rabodoarivelo MS. World Tuberculosis day 2019- International TB conference. Le 21 mars 2019, Brussels, Belgium.

V.3. Communications affichées

- **Capacity building in 4 African countries in INTENSE-TBM: Intensified anti-TB regimen to reduce tuberculous meningitis mortality in patients with/without HIV infection.** Ariza E, Miró JM, González-Martin J, Rakotosamimanana N, Andriamamonjisoa HN, Davis AG, Ello F, Eholié S, Ouassa T, Muzooro C, Sendagire I, Orikiriza P, Raberahona MN, Razafindrakoto HA, Bonnet M, Calmy A, Machault V, Anglaret X, Bonnet F, Ambrosioni J. Spanish National Conference for AIDS. 12-13 Décembre 2019, Toledo, Espagne.
- **Case study 1 Investigating drug-resistant TB in Madagascar| Rapid and affordable antimicrobial resistance profiling of tuberculosis samples.** Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S, Rabodoarivelo MS, George S. White paper. Oxford Nanopore Technologies MT_W1009_v3_revA_.

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

- ITIBAR Shaïam Ahamad, vendredi 20 décembre 2019. Comparaison de différentes méthodes d'identification des Mycobactéries atypiques. Université d'Antananarivo, Madagascar, Master 2.

Unité Peste

L'Unité Peste regroupe l'Unité de recherche sur la peste et le Laboratoire Central Peste (LCP) du Ministère de la Santé Publique (MSanP). L'unité assure la confirmation biologique des cas de peste du pays et la surveillance de la sensibilité des souches de *Yersinia pestis* aux antibiotiques. L'unité dispose d'un plateau technique pour la mise au point et la production des Tests de Diagnostic Rapide (TRD). Elle met à disposition des Services de Santé du District (SSD) et même au niveau des Centres de Santé de Base (CSB) le TDR-peste ainsi que le kit de prélèvement. Le LCP est le laboratoire national référent pour le diagnostic biologique de la peste à Madagascar et dans la région Africaine.

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 et de Recherche Clinique (Ep-iRC), d'Entomologie Médicale (UEM) et d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI). Les activités de recherches sont orientées vers la compréhension de la persistance de la peste à Madagascar et abordent 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. Pour renforcer la lutte contre cette maladie à Madagascar et suivre les recommandations de la revue après l'épidémie de 2017, l'unité a mis l'accent sur l'évaluation d'outils de diagnostic et la détermination et/ou l'amélioration des méthodes de lutte contre la peste.

L'Unité Peste est en attente de la validation de son titre en tant que Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste. Par ailleurs, l'Unité Peste a continué à assurer des services intéressant les programmes d'intérêt régional et mondial de l'OMS.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'entité

- Détection de produits de métabolites volatiles (VOCs) indicateurs de résistance aux antibiotiques chez *Yersinia pestis* : Fiche **Peste-VOCs**
- Suivi de la viabilité de *Yersinia pestis* dans les cadavres pesteux: étude chez le rat: Fiche **Peste-VIABILITE**
- Persistance de la peste dans un foyer actif: efficacité des systèmes de surveillance et implication dans la santé publique : Fiche **Peste-IRBA**
- Surveillance des indicateurs de risque d'apparition de la peste à Madagascar : volet réservoirs : Fiche **Peste-ENTOMO SURV-Rat**
- Surveillance des indicateurs de risque d'apparition de la peste en zone urbaine : volet réservoirs : Fiche **Peste-ENTOMO SURV-RatUrb**
- Evaluation d'un Point of Need «*Lateral Flow Immunoassay* (F1 & V)» pour la détection de la peste humaine à Madagascar : Fiche **Peste-PON**
- Evaluation du test Biofire® Filmarray® Global Fever panel pour le diagnostic de la peste : Fiche **Peste-FilmArray**
- Evaluation de l'effet protecteur du vaccin «*VypVaxDuo*» chez les rongeurs Malagasy et du «*MAB anti-F1 et V* » chez la souris : Fiche **Peste-BACTIVAC**
- Évaluation du TDR duplex LcrV-F1 sur des échantillons cliniques de cas de peste à Madagascar : Fiche **Peste-TDR-F1V**
- Recherche de Leptospires chez les rongeurs collectés dans les maisons centrales, Madagascar : Fiche **Peste-LEPTORAT**
- Etude sur la leptospirose chez le bétail abattu à l'abattoir de Madagascar : Fiche **Peste-LEPTOZEBU**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

Afin de remplir ses missions, l'Unité Peste travaille en étroite collaboration avec d'autres entités de l'IPM :

- l'UEM pour le volet vecteur : Fiches **Entomo-Peste-Indicateurs** et **Entomo-Peste-Kartman**
- l'Unité EPI-RC pour le volet investigation d'épidémie et la surveillance épidémiologique, et l'Unité IMI pour la réponse immune : Fiche **EPI-RC- IMASOY**

I.2. Activités de santé publique/services

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

II. Faits marquants de l'année

- Deux évènements internationaux ont été organisés par l'Unité Peste pendant l'année d'exercice, reflétant sa reconnaissance dans divers domaines de la recherche et de la santé publique :
 - Tenue du 13^{ème} Symposium International sur *Yersinia* à l'Hotel Carlton du 16 au 19 septembre 2019, co-organisé par l'Unité Peste de l'IPM et le MSanP. Ce symposium, le premier organisé dans la Région Africaine, a réuni environ 200 participants venant de 24 pays différents, avec 51 communications orales et 70 posters articulés autour de 6 thématiques scientifiques sur le Genre *Yersinia* (**Fiche Peste-Symposium**).
 - Réunion du Groupe d'Experts OMS pour l'élaboration de « *Operational guidelines on plague* » à l'Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo le 20 et 21 septembre 2019 avec la participation de 15 experts internationaux sur la peste.
- Attente de la validation du titre de l'Unité en tant que CCOMS pour la lutte et les recherches.
- Création d'une Unité mixte Peste au sein du réseau de l'Institut Pasteur regroupant l'IP à Paris, IP de Lille et IP de Madagascar. Ces 3 Instituts, ayant des domaines de compétence complémentaires et des approches synergiques, travailleront ensemble pour produire des connaissances uniques et historiques sur la peste et serviront de plate-forme de formation pour le réseau international des Instituts Pasteur.

III. Perspectives pour 2020

- Mise en place du projet d'évaluation d'outils de diagnostic (*Point of Need* ou PoN) et exploitation des résultats des projets d'évaluation conduits en 2019 pour pouvoir proposer des tests additionnels sur le terrain permettant la confirmation en périphérie et l'amélioration des méthodes de lutte.
- Renouvellement du titre de CCOMS (5^{ème} mandat)
- Mise en place des activités dans le cadre de l'Unité mixte Peste.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Minoarisoa RAJERISON, Chef d'Unité, PhD
- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Adjointe au Chef d'unité, PhD
- Soanandrasana RAHELINIRINA, PhD
- Beza RAMASINDRAZANA, PhD
- Rado Jean Luc RAKOTONANAHARY, Ingénieur, PhD
- Jerry Sylvio RAKOTONIAINA, Médecin détaché du MsanP, MD
- Hantalalao RAMAMIARISOA, Médecin détaché du MsanP, MD

Le personnel permanent

- Project manager : 1
- Surveillante : 1
- Data Manager détaché du MsanP: 1
- Techniciens : 1 MSanP, 1 IPM, 1 technicien animalier
- Agents de labo : 1 IPM, 1 MSanP,
- Agent animalier : 1 IPM

Le personnel non permanent

- Project Manager : 1
- Techniciens : 3 CDD

Les stagiaires

- Master II : 3
- Thèse de sciences : 2

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Can we make human plague history? A call to action** Baril L, Vallès X, Stenseth NC, Rajerison M, Ratsitorahina M, Pizarro-Cerdá J, Demeure C, Belmain S, Scholz H, Girod R, Hinnebusch J, Vigan-Womas I, Bertherat E, Fontanet A, Yazadanpanah Y, Carrara G, Deuve J, D'ortenzio E, Angulo JOC, Mead P, Horby PW. *BMJ Glob Health* 2019; 4(6):e001984. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001984.

- **Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August-November, 2017: an outbreak report.** Randremanana R, Andrianaivoarimanana V, Nikolay B, Ramasindrazana B, Paireau J, Ten Bosch QA, Rakotondramanga JM, Rahajandraibe S, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Rakotoarimanana FM, Randriamampionona LB, Razafimbiana V, De Dieu Randria MJ, Raberahona M, Mikaty G, Le Guern AS, Rakotonjanabelo LA, Ndiaye CF, Rasolofo V, Bertherat E, Ratsitorahina M, Cauchemez S, Baril L, Spiegel A, Rajerison M. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(5):537-545. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30730-8. IF: 27,516
- **Trends of Human Plague, Madagascar, 1998-2016.** Andrianaivoarimanana V, Piola P, Wagner DM, Rakotomanana F, Maheriniaina V, Andrianalimanana S, Chanteau S, Rahalison L, Ratsitorahina M, Rajerison M. *Emerg Infect Dis* 2019; 25(2):220-228. doi: 10.3201/eid2502.171974. IF: 7,185
- **Field assessment of insecticide dusting and bait station treatment impact against rodent flea and house flea species in the Madagascar plague context.** Miarinjara A, Rahelinirina S, Razafimahatratra NL, Girod R, Rajerison M, Boyer S. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(8):e0007604. doi: 10.1371/journal.pntd.0007604 IF: 4,487
- **High Prevalence of *Leptospira* spp. in Rodents in an Urban Setting in Madagascar.** Rahelinirina S, Bourhy P, Andriamiaramanana E, Garin B, Rajerison M. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 100(5):1079-1081. doi: 10.4269/ajtmh.18-0642. IF: 2,315
- ***Leptospira* in livestock in Madagascar: uncultured strains, mixed infections and small mammal-livestock transmission highlight challenges in controlling and diagnosing leptospirosis in the developing world.** Rahelinirina S, Moseley MH, Allan KJ, Ramanohizakandriny E, Ravaoarino S, Rajerison M, Rakotoharinome V, Telfer S. *Parasitology*. 2019; 26:1-7. doi: 10.1017/S0031182019001252. IF: 2,456
- **Les chauves-souris du Paysage Harmonieux Protégé du Complexe Tsimembo Manambolomaty, Région Melaky, Madagascar : Diversité et biogéographie.** Ravelomanantsoa NAF, Razanamalala F, Rakotomalala Z, Ranivo J, Razafimanjato G, René de Roland L-A, Ramasindrazana B, Rakotondramanana CF, Goodman SM. *Malagasy Nature*. 2019; 13: 105-116. **A review of *Trypanosoma* species known from Malagasy vertebrates.** Rasoanoro M, Ramasindrazana B, Goodman SM, Rajerison M, Randrianarivelojosia, M. *Malagasy Nature*. 2019; 13: 65-75.
- **Absence of *Trypanosoma* infection among *Hoplobatrachus tigerinus* (Amphibia: Dicroglossidae) from Boeny, western Madagascar.** Maeder MN, Raherinjafy R, Andriamahefa H, Ramasindrazana B, Randrianarivelojosia M.. *Malagasy Nature*. 2019; 13: 173-175.

V.2. Communications orales

Communications orales avec participation des personnels de l'unité pendant le 13th International Symposium on *Yersinia*. 16 au 19 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar :

- **Plague Rapid Diagnostic Test performance: a retrospective analysis of the data collected in Madagascar.** Rajerison M., Melocco M., Andrianaivoarimanana V., Rakotoarimanana F. J., Spiegel A., Ratsitorahina M., and Baril L.
- **Should the "boîtes de kartman" bait stations replace insecticide powder dusting for plague vector control in Madagascar?** Miarinjara A., Rahelinirina S., Girod R., Rajerison M. and Boyer S.
- **Characterization of *Yersinia pestis* strains from the 2017 plague epidemic period in Madagascar.** Savin C., Andrianaivoarimanana V., Le Guern A. -S., Rahajandraibe S., Rahelinirina S., Paireau J., Balière C., Kwasiborski A., Brémont S., Ramasindrazana B., Rakotonanahary R. J. L., Ratsitorahina M., Caro V., Baril L., Rasolofo V., Spiegel A., Pizarro-Cerdá J. and Rajerison M.
- **Post epidemic investigation of pneumonic plague outbreak of 2017: serological survey and adverse effects of high-dose streptomycin assessment.** Rakotoarimanana F., Randremanana R., Raberahona M., Razanakoto A., Randrianirina F., Rajerison M., Fontanet A. and Baril L.

- **Urban pulmonary plague in Malagasy health workers in autumn 2017.** Andrianasolo R., Ratovohery A., Razafimbiana V., Randriamboavonjy R., Andriambololoniaina H., Rajerison M., Meurs L., Inessa M., Kratz T., Ratsitorahina M. and Rapelanoro Rabenja F.
- **Performance of diagnostics and case classification during an outbreak of pneumonic and bubonic plague in Madagascar, 2017.** Ten Bosch Q., Andrianaivoarimanana V., Ramasindrazana B., Mikaty G., Rakotonanahary R. J. L., Nikolay B., Rahajandraibe S., Feher M., Grassin Q., Paireau J., Randremanana R., Rakotoarimanana F., Melocco M., Rasolofo V., Pizarro-Cerda J., Le Guern A. S., Bertherat E., Ratsitorahina M., Spiegel A., Baril L., Rajerison M. and Cauchemez S.
- **Epidemiological situation after the outbreak in Madagascar, 2018.** Randriamampionona L., Razafimbiana V., Randrema M., Radanoaritiana B., Rajerison M. and Rafalimanantsoa A. S.
- **Environmental factors driving spatial variation in plague risk in Madagascar.** Telfer S., Cornulier T., Tondrasoa T., Maheriniaina, V., Ratsitorahina, M., Purse B., Rakotomanana, F. Rahalison, L. and Rajerison M.
- **Modelling interhuman transmission dynamics during pneumonic plague outbreaks in Madagascar.** Nikolay B., Andrianaivoarimanana V., Razafimandimby H., Rahelinirina S., Piola P., Andrianalimanana S., Richard V., Rogier C., Ratsitorahina M., Cauchemez S. and Rajerison M.
- **The phylogeographic landscape of *Yersinia pestis* in Madagascar: Ecological persistence in multiple distinct subpopulations.** Wagner D. M., Andrianaivoarimanana V., Vogler A. J., Sahl J. W., Andrianalimanana S., Rahalison L., Ratsitorahina M., Keim P. and Rajerison M.

Autre communication:

- **Plague in Madagascar: paste, present and future.** Rajerison M. ALERT General Assembly, 19-20 march 2019. Dakar-Senegal.

V.3. Communications affichées

Communications affichées avec participation des personnels de l'unité pendant le 13th International Symposium on *Yersinia*. 16 au 19 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.

- **Evaluation of BIN media for *Yersinia pestis* isolation on samples from plague suspected patients in Madagascar.** Andrianaivoarimanana V., Lantoniaina I.A., Aftalion M., Gur D., Mantzur M., Shmaya S., Mamroud E., Rajerison M.
- **Effective molecular detection of *Yersinia pestis* in biological samples using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) technique.** Randriantseho L.N., Rahantamalala A., Randrianierenana A., Rajerison M., Andrianaivoarimanana V.
- **Evaluation of the clinical performance of a research use only (RUO) prototype version of the Biofire® Filmarray® Global Fever panel for detection of *Yersinia pestis*.** Rakotonanahary R. J. L., Gurling M., Helm J., Gay-Andrieu F., Rasolofo V., Randremanana R., Benet T., Rajerison M.
- **Sylvatic transmission of plague involving rodents in Midongy du sud, Madagascar, 2018.** Rahelinirina S., Harimalala M., Rakotoniaina J., Ramarokoto T., Baril L., Girod R., Rajerison M.
- **Is kartman bait box a good tool for rat fleas control? results from assessment in controlled conditions.** Nepomichene T.N., Nasolofiononamahery N. P., Rahelinirina S., Rajerison M., Girod R.
- **Socio-environmental features associated with plague risk in rural plague foci in the Central Highlands of Madagascar: experience of the Ambositra and Tsiroanomandidy districts.** Rakotosamimanana S., Taglioni F., Ramamonjisoa J., Rajerison M., Rakotomanana F.
- **Influence of epidemiological context on Knowledge, Attitudes and Practices related to plague in population living in endemic areas in the Central Highlands, Madagascar.** Rakotosamimanana S., Rakotoarimanana F. J., Raharimanga V., Taglioni F., Ramamonjisoa J., Baril L., Rajerison M., Rakotomanana F.

- **Maximum entropy ecological niche modelling to explain the spatial distribution of plague in Madagascar.** Kreppel K., Rajerison M., Rahalison L., Caminade C., Morse A., Baylis M.
- **Spatial and temporal variation of bubonic plague cases in Madagascar.** Tondrasoa T., Rajerison M., Tefler S.
- **Optimization of a bead-based serological assay to evaluate human exposure to *Yersinia pestis* in endemic settings.** Vigan-Womas I., Rasoloharimanana T., Rakotoarison R. L., Pizarro-Cerda J., Demeure C., Randremanana R., Andrianaivoarimanana V., Baril L., Rajerison M.
- **Biological diagnostic tests for plague in Madagascar.** Rafaramalala S.S., Randriamampionona L. B., Andrianarivelo A. M., Rajerison M., Randriamanantany Z. A., Rasamindrakotroka A., Rafalimanantsoa S.
- **Insecticide resistance mutations in fleas that transmit plague in Madagascar.** Hutton S. M., Miarinjara A., Stone N. E., Gage K. L., Busch J. D., Rajerison M., Wagner D. M., Girod R.
- **Rodent and flea monitoring for plague in seaports of the Indian Ocean islands.** Harimalala M., Rahelinirina S., Rakotobe Harimanana R., Ramihangihajason T. R., Rajerison M., Girod R.
- **Impact of sanitation improvement on plague circulation in Mahajanga.** Razafiarimanga Z. N., Rahelinirina S., Handschumacher P., Jambou R., Rajerison M.

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

- RAKOTONANAHARY Jean Luc Rado, soutenu le 1^{er} mars 2019. Evaluation des risques d'exposition aux rickettsies à Madagascar : Etude séro-épidémiologique chez l'homme et détection moléculaire de *Rickettsia spp* chez les puces de rongeurs, Université d'Antananarivo, Madagascar, Thèse de Sciences (PhD).
- BODOARISON Ianjafaniry Zaïna, soutenu le 9 décembre 2019. Recherche des Leptospires chez les rongeurs en milieu carcéral à Madagascar, Université d'Antananarivo, Madagascar, Master 2.

Unité de Recherche sur le Paludisme

L'unité de recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar (URP) travaille 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 *P. 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 jusqu'au niveau national.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Les principales réalisations en 2019 indiquées dans ce rapport portent sur le Test d'Efficacité Thérapeutique (Projet TET) des médicaments recommandés pour la prise en charge des accès palustres non compliqués dont la combinaison fixe artésunate + amodiaquine (ASAQ) et la combinaison fixe arteméter + luméfantine (AL). L'Institut Pasteur de Madagascar a assuré sa réalisation sur deux sites d'étude dans la partie sud-est de Madagascar (Farafangana et Mananjary). En collaboration avec le CDC Atlanta, USA, l'étude du polymorphisme du gène *pfK13* - le marqueur génétique de la résistance à l'artémisinine et ses dérivés – a été réalisée.

Activités coordonnées par l'entité

- Fiche **PALU-TET 2018**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- NA

I.2. Activités de santé publique/services

Pour des raisons économiques, des partenaires financiers ont proposé au comité Roll Back Madagascar l'utilisation de TDR détectant uniquement *P. falciparum* (détection de pfHRP2) sachant que cette espèce est l'espèce prédominante à Madagascar. Ceci peut être un choix contreproductif qui risque de compromettre la stratégie nationale de diagnostic dans le contexte de l'élimination du paludisme en tant que problème de santé publique à Madagascar. Afin de démontrer la circulation de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* à Madagascar, nous avons analysé par PCR d'une part des échantillons de sang sur buvard collectés chez des enfants de 6 mois à 15 ans lors des enquêtes nationales sur les indicateurs épidémiologiques du paludisme (projet MIS) en 2011, 2013 et 2016 ; et d'autre part des échantillons de sang provenant des malades vus en consultation au centre de santé de base de Maevatanana.

Activités coordonnées par l'entité

- Fiche **PALU-non falciparum**

I.3. Activités de santé publique/services

Le Ministère de la Santé Publique a organisé une formation de formateurs sur la microscopie pour la détection des infections plasmodiales avec l'appui technique et financier de PSI Madagascar et du projet Impact Malaria de PMI, USA de Mai à Septembre 2019. La formation a eu lieu dans la capitale à Antananarivo (au sein du programme National de Lutte contre le Paludisme) ; et à Mahajanga et Fianarantsoa (au sein des CHU). Deux des membres du personnel de l'Unité de Recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar ont été invités en tant que formateurs.

A la suite des séances de formation, un atelier a eu lieu en Septembre 2019 à Antananarivo pour préparer le Manuel qualité pour le diagnostic biologique du paludisme à Madagascar. Des représentants de cinq régions de santé de Madagascar, du programme national de lutte contre le paludisme, de PSI Madagascar, d'Impact malaria, et de l'Institut Pasteur de Madagascar ont participé à cet atelier de cinq jours. Un pasteurien de l'IPM a assuré la finalisation de la rédaction dudit document.

II. Faits marquants de l'année

Nos résultats mettent en évidence la bonne efficacité thérapeutique des combinaisons fixes artésunate + amodiaquine (ASAQ) et combinaison arteméther + luméfantrine (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.

Les enquêtes sur les indicateurs épidémiologiques du paludisme, avec des prélèvements sanguins faits chez des enfants asymptomatiques ne sont pas indiquées pour détecter les espèces plasmodiales rares. Les résultats de PCR ont bien démontré la circulation de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* dans différentes régions de l'île de Madagascar. Le paludisme à *P. vivax* chez des malades symptomatiques dans le district de Maevatanana – en monoinfection ou en infection mixte avec *P. falciparum* – est non négligeable. Par conséquent, dans la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar, il est impératif d'utiliser des TDR détectant *P. falciparum* et non-*P. falciparum*.

L'expérience de l'Institut Pasteur de Madagascar dans la gestion du paludisme (traitement, investigation en cas d'épidémie, formation pour le personnel de la santé, etc.) a permis de rédiger avec plus de précisions le Manuel qualité pour le diagnostic biologique du paludisme à Madagascar en tenant compte des réalités et l'environnement de travail dans les structures de santé à tous les niveaux (du CHU au centre de santé de base en milieu rural ou urbain).

III. Perspectives pour 2020

Le Test d'Efficacité Thérapeutique (Projet TET) des médicaments recommandés pour la prise en charge des accès palustres non compliqués sera à nouveau réalisé à Farafangana et à Mananjary en 2020. Les membres de l'unité de recherche sur le paludisme de l'IPM participeront à d'autres sessions de formations sur la microscopie pour la détection des infections plasmodiales ; et aussi à l'investigation sur les épidémies du paludisme à Madagascar.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA, Chef d'Unité, Professeur d'Enseignement Supérieur

Le personnel permanent

- Technicien : 4
- Secrétaire : 1
- Assistant de gestion de projet : 1
- Agent de laboratoire : 1

Les stagiaires (formation diplômante)

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

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Targeted Next Generation Sequencing for malaria research in Africa: current status and outlook.** Ghansah A, Kamau E, Amambua-Ngwa A, Ishengoma DS, Maiga-Ascofare O, Amenga-Etego L, Deme A, Yavo W, Randrianariveლოსია M; Plasmodium Diversity Network Africa, Ochola-Oyier LI, Helegbe GK, Bailey J, Alifrangis M, Djimde A. Malar J. 2019 Sep 23;18(1):324. doi: 10.1186/s12936-019-2944-2. **IF : 3,1**
- **Major subpopulations of *Plasmodium falciparum* in sub-Saharan Africa.** Amambua-Ngwa A, Amenga-Etego L, Kamau E, Amato R, Ghansah A, Golassa L, Randrianariveლოსია M, Ishengoma D, Apinjoh T, Maïga-Ascofaré O, Andagalu B, Yavo W, Bouyou-Akotet M, Kolapo O, Mane K, Worwui A, Jeffries D, Simpson V, D'Alessandro U, Kwiatkowski D, Djimde AA. Science. 2019 Aug 23;365(6455):813-816. doi: 10.1126/science.aav5427. **IF : 41,8**
- **Herbal Remedies to Treat Malaria in Madagascar: Hype and Hope.** Indriambelo A, Rakotomamonjy MA, Andriamalala R, Rabarison H, Ratsimbason M, Knoblauch A,

Randrianarivelosia M. Methods Mol Biol. 2019;2013:307-321. doi: 10.1007/978-1-4939-9550-9_19. IF : 1,05

- **Association of mutations in the *Plasmodium falciparum* Kelch13 gene (Pf3D7_1343700) with parasite clearance rates after artemisinin-based treatments-a WWARN individual patient data meta-analysis.** WWARN K13 Genotype-Phenotype Study Group. BMC Med. 2019 Jan 17;17(1):1. doi: 10.1186/s12916-018-1207-3. IF : 6,8

V.2. Communications orales

- **Vers l'élimination du paludisme : apport du test de diagnostic rapide (mRDT).** Randrianarivelosia M. 9ème salon de la médecine, 27 Septembre 2019, Mahajanga, Madagascar.
- **Rôle crucial du Test de Diagnostic Rapide du paludisme (TDR ou mRDT) dans le riposte à la recrudescence.** Randrianarivelosia M. Enseignement Post Universitaire, 12 Juillet 2019, Ambatondrazaka, Madagascar.
- **Elimination du paludisme : rôle crucial du Test de Diagnostic Rapide (TDR ou mRDT).** Randrianarivelosia M. Semaine de la Pharmacie, 6 Juin 2019, Manakara, Madagascar.
- **Ethique du chercheur et de la recherche scientifique – Données, innovation, publication : les lignes rouges.** Randrianarivelosia M. Académie des Sciences, Séance plénière, 31 Janvier 2019, Antananarivo, Madagascar.

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

Liste des mémoires soutenus par les étudiants de l'Unité

- Néant

Liste des mémoires soutenus par les étudiants en dehors de l'Unité

- Mahatombo Jean Dano, 5 Aout 2019, Université de Toliara, Faculté des Sciences. Détection d'*Anopheles funestus* dans la faune résiduelle à Andranomaninty (region sud-ouest de Madagascar). Mémoire en vue de l'obtention de Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA)

Unité de Virologie

L'unité de virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est composée de plusieurs laboratoires partageant la même plateforme : le laboratoire national de référence (LNR) pour la poliomyélite et la rougeole, le centre national de référence pour la grippe (CNRG), tous deux reconnus par l'organisation mondiale de la santé (OMS), le LNR pour la rage et le LNR pour les arbovirus. 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**
- Saisonnalité et étude phylogénétique du virus respiratoire syncytial à Madagascar : Fiche **Viro-ViReSy**
- Etiologie des infections respiratoires aiguës chez les enfants moins de 5 ans à Madagascar : Fiche **Viro-SDM-IRA**
- Etiologie des diarrhées fébriles chez les enfants de moins 5 ans à Madagascar : Fiche **Viro-DiarETIO**

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 biologique référent (CSB_R) à Madagascar : Fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**

I.2. Activités de santé publique/services

- Surveillance des décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo : Fiche **Viro-Surv-CDDIRA**
- Surveillance de la grippe et des infections respiratoires à Madagascar : Fiche **Viro-SurvGIR**
- Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins 5 ans à Madagascar : Fiche **Viro-SurvDIARRHEES**
- Surveillance des poliovirus et des paralysies flasques aiguës à Madagascar : Fiche **Viro-POLIO-SurvPFA**
- Surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement : Fiche **Viro-SurEnv**
- Surveillance laboratoire de la Rage à Madagascar : Fiche **Viro-SuvRage**
- Surveillance des arboviroses à Madagascar : Fiche **Viro-SurvArbo**
- Surveillance de la rougeole et de la rubéole à Madagascar : Fiche **Viro-Surv-Roug-Rub**

II. Faits marquants de l'année

L'année 2019 s'est caractérisée par une épidémie majeure de rougeole qui a débuté au mois de septembre 2018 et s'est prolongée jusqu'au dernier trimestre de l'année 2019. Durant cette épidémie, le Laboratoire

National de Référence pour la rougeole (reconnu par l'OMS) a assuré les analyses sérologiques et moléculaires dans les temps et sans rupture.

Pour la 6^{ème} année consécutive, le Centre National de Référence (CNR) pour la Grippe de l'IPM a obtenu 100% de réussite au contrôle externe de la qualité (CEQ) coordonné par l'Organisation Mondiale de la Santé (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.

Sur le plan scientifique, les scientifiques de l'unité de virologie ont participé et été invités dans plusieurs conférences internationales et ont pu ainsi exposer les résultats de leurs travaux sous format de communications orales et affichées (Cf. communications). En termes de publications, 14 articles ont été publiés dont certains dans d'excellentes revues scientifiques (Journal of Virology, Vaccine, Lancet Global Health).

L'unité de virologie a obtenu plusieurs grant en 2019 et notamment le Grant Challenge Exploration financé par la fondation Bill & Melinda Gates.

III. Perspectives pour 2020

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 Centre de Santé Biologiques référants (CSB-R).

Enfin, l'Unité de Virologie s'est engagée depuis deux ans 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. Cette réforme devrait être conduite par le futur Chef d'unité qui prendra ses fonctions en Septembre 2020. L'épidémie de Coronavirus a montré la nécessité de réformer les laboratoires de l'unité et le personnel pour une gestion optimale des prélèvements et des activités au cours d'une épidémie majeure.

Par ailleurs, l'unité de virologie a pu acquérir grâce à un financement de la fondation Gates un séquenceur de nouvelle génération (Illumina ISeq100). L'objectif en 2020 sera donc de développer au sein de l'unité les capacités en termes de séquençages de virus et d'analyses bioinformatiques.

IV. Personnel de l'entité



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), PhD
- Joelinotahiana RABARISON, Médecin coordonnateur d'étude, MD.
- Lalaina NOMENJANAHARY, Responsable de l'Animalerie, Vétérinaire, DVM

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. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Using Research to Prepare for Outbreaks of Severe Acute Respiratory Infection.** SPRINT-SARI investigators. *BMJ Glob Health*. 2019;4(1):e001061. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001061.
- **Cohort Profile: Moramanga health survey in urban and rural areas in Madagascar (MHURAM project).** Ratovoson R, Randremanana R, Rakotomanana F, Andriamandimby SF, Mangahasimbola R, Masquelier B, Richard V, Piola P, Pison G, Baril L. *Int J Epidemiol*. 2019; 48(6):1754-1755i. doi: 10.1093/ije/dyz215. IF: 7,399
- **Comparative global epidemiology of influenza, respiratory syncytial and parainfluenza viruses, 2010-2015.** Lam TT, Tang JW, Lai FY, Zaraket H, Dbaibo G, Bialasiewicz S, Tozer S, Heraud JM, Drews SJ, Hachette T, Chan PK, Koay ES, Lee HK, Tee KK, Liu Y, Fraaij P, Jennings L, Waris M, Kraiden M, Corriveau A, Jalal H, Nishimura H, Nymadawa P, Badarch D, Watanabe A, Kabanda A, Sloots T, Kok J, Dwyer DE, Koopmans M. *J Infect*. 2019;79(4):373-382. doi: 10.1016/j.jinf.2019.07.008. IF: 5,009
- **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*. 2019 ;37 Suppl 1:A35-A44. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011. IF: 3,629
- **The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century.** Caini S, Kuznierz G, Garate VV, Wangchuk S, Thapa B, de Paula Júnior FJ, Ferreira de Almeida WA, Njouom R, Fasce RA, Bustos P, Feng L, Peng Z, Araya JL, Bruno A, de Mora D, Barahona de Gámez MJ, Pebody R, Zambon M, Higueros R, Rivera R, Kosasih H, Castrucci MR, Bella A, Kadjo HA, Daouda C, Makusheva A, Bessonova O, Chaves SS, Emukule GO, Heraud JM, Razanajatovo NH, Barakat A, El Falaki F, Meijer A, Donker GA, Huang QS, Wood T, Balmaseda A, Palekar R, Arévalo BM, Rodrigues AP, Guiomar R, Lee VJM, Ang LW, Cohen C, Treurnicht F, Mironenko A, Holubka O, Bresee J, Brammer L, Le MTQ, Hoang PVM, El Guerche-Séblain C, Paget J. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222381. doi: 10.1371/journal.pone.0222381. IF: 2,776
- **Development and validation of a pen side test for Rift Valley fever.** Cêtre-Sossah C, Pédarrieu A, Juremalm M, Jansen Van Vuren P, Brun A, Ould El Mamy AB, Heraud JM, Filippone C, Ravalohery JP, Chaabihi H, Albina E, Dommergues L, Paweska J, Cardinale E. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Sep;13(9):e0007700. doi: 10.1371/journal.pntd.0007700. IF: 4,487
- **Global circulation of respiratory viruses: from local observations to global predictions.** Heraud JM, Razanajatovo NH, Viboud C. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e982-e983. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30277-3. IF: 15,873
- **Fast, Sensitive and Specific Detection of Thailand orthohantavirus and its Variants Using One-Step Real-Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Assay.** Raharinosy V, Heraud JM, Rabemananjara HA, Telfer S, Rakoto DAD, Filippone C, Reynes JM. *Viruses*. 2019;11(8):718. doi: 10.3390/v11080718. IF: 3,811
- **Disentangling serology to elucidate henipa- and filovirus transmission in Madagascar fruit bats.** Brook CE, Ranaivoson HC, Broder CC, Cunningham AA, Heraud JM, Peel AJ, Gibson L, Wood JLN, Metcalf CJ, Dobson AP. *J Anim Ecol*. 2019;88(7):1001-1016. doi: 10.1111/1365-2656.12985. IF: 4,364
- **Population trends for two Malagasy fruit bats.** Brook CE, Ranaivoson HC, Andriafidison D, Ralisata M, Razafimanahaka J, Heraud JM, Dobson AP, Metcalf CJ. *Biol Conserv*. 2019; 234:165-171. doi: 10.1016/j.biocon.2019.03.032. IF: 4,451
- **Seasonal gaps in measles vaccination coverage in Madagascar.** Mensah K, Heraud JM, Takahashi S, Winter AK, Metcalf CJE, Wesolowski A. *Vaccine*. 2019; 37(18):2511-2519. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.069. IF: 3,269

- **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*. 2019;13(2):138-147. doi: 10.1111/irv.12557. IF: 3,094
- **Babesial infection in the Madagascar flying fox, *Pteropus rufus* É. Geoffroy, 1803.** Ranaivoson HC, Heraud JM, Goethert HK, Telford SR 3rd, Rabetafika L, Brook CE. *Parasit Vectors*. 2019;12(1):51. doi: 10.1186/s13071-019-3300-7. IF: 3,031
- **High permissiveness for genetic exchanges between enteroviruses of species A, including enterovirus 71, favours evolution through intertypic recombination in Madagascar.** Volle R, Razafindratsimandresy R, Joffret ML, Bessaud M, Rabemanantsoa S, Andriamamonjy S, Raharinantoanina J, Blondel B, Heraud JM, Bailly JL, Delpeyroux F. *J Virol*. 2019. pii: JVI.01667-18. doi: 10.1128/JVI.01667-18. IF: 4,324

V.2. Communications orales

- **Assessing severity and impact of influenza in Madagascar: insight from biological surveillance to mortality data.** Heraud JM, Razanajatovo N, Rabarison J, Ratovoarisoa P, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Harimanana A, Rakotomanana E, Ratsitorahina M. 2nd Epidemiology Group Conference Incidence, Severity and Impact of Influenza. 16-18 Janvier 2019, Stockholm, Suède.
- **Maladies évitables par la vaccination : Polio et Rougeole.** Razafindratsimandresy R. Atelier de formation des Responsables des Centres de Surveillance Biologique de Référence sur les techniques des prélèvements et la remontée des données. 31 Janvier 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Surveillance virologique de la rougeole.** Razafindratsimandresy R. Atelier de formation des Responsables des Centres Hospitaliers dans la Région d'Analamanga. 09 Février 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Surveillance of RSV-Related SARI in Madagascar.** Heraud JM, Randriamampionona JLB, Razanajatovo NH. WHO Meeting to Launch Phase-2 of the RSV Surveillance Based on the Influenza Platform. 10-12 Avril 2019, Kathmandu, Nepal.
- **Overview on Virology Unit at the Institut Pasteur de Madagascar.** Spiegel A, Razafindratsimandresy R, Andriamandimby SF, Filippone C, Razanajatovo NH, Razanajatovo IM, Heraud JM. Global Virus Network Africa Meeting. 31 Mai 2019. Entebbe, Uganda.
- **WHO Influenza Incidence Analytics Group and Pandemic Influenza Special Studies.** Vandemaele K, Heraud JM, Cohen C, Zaraket H, Rofles M, Fasce R, Buda S, Pebody R, Pettinen P, Cutter J, Cowling B, Huang S, McVernon J, Lei Z, Horby P, Kim B, Garson G. European Centre for Disease Prevention and Control Biennial Influenza Meeting, 12-14 Juin 2019. Stockholm, Suède.
- **Assessing severity and impact of influenza in Madagascar: insight from burden of hospitalization to mortality data and economic estimates.** Heraud JM, Rabarison JH, Razanajatovo NH, Harimanana A, Rakotomanana E, Guillebaud J, Ratovoarisoa P, Ratsitorahina M. Global meeting on influenza burden of disease. 25-27 Juin 2019, Genève, Suisse.
- **Economic Burden of Seasonal Influenza-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalizations in Madagascar, 2016.** Rabarison JH, Rakotoarimanana E, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo N, Ratovoarisoa P, Ratsitorahina M, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. 28 Août-01 Septembre 2019, Singapour, Singapour.
- **Etiology of diarrhea in children under five years in Madagascar.** Razanajatovo IM, Randrianasolo L, Raharinandrasana C, Razafimanjato H, Kapesa L, Razafindrakoto J, Al Rashid A, Randriamampionona L, Baril L, Heraud JM. The 1st SPIM-ICAN Conference on "Infection Prevention and Control/WASH", 04-06 Septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Assessing the severity of seasonal influenza in Madagascar through surveillance and death certificates collection in Antananarivo, Madagascar.** Rabarison JH, Razanajatovo N, Rasoanomenjanahary A, Harimanana A, Ratovoarisoa P, Andrianirina Z, Ankasitrahina FM, Randriamampionona L, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. Du 28 août au 1 septembre 2019, Singapour, Singapour.
- **The prevalence of influenza-associated co-infections in children under 5 years with acute respiratory infections in Madagascar, 2018.** Razanajatovo N, Randrianasolo L, Randriambolamanantsoa TH, Ratovoarisoa P, Rabarison JH, Baril L, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. 28 Août-01 Septembre 2019, Singapour, Singapour.
- **Assessing impact of respiratory syncytial virus in Madagascar: insight from biological surveillance to mortality data.** Rabarison JH, Razanajatovo N, Rasoanomenjanahary A, Harimanana A, Ratovoarisoa P, Andrianirina Z, Ankasitrahina FM, Randriamampionona L, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. 5th RESVINET Conference. 12 Novembre 2019. Accra, Ghana.

Centre de Ressources Biologiques

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), compte tenu de son expertise et de la richesse et de l'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, le Centre de Ressources Biologiques de l'IPM (CRB-IPM) a été développé au sein de l'institut en 2017. L'objectif du CRB -IPM est de collecter, conserver et valoriser les ressources biologiques de l'institut, en respect de l'ensemble des dispositions légales, réglementaires et éthiques en vigueur.

I. Activités

I.1. Intégration de nouvelles collections

Des collections biologiques additionnelles (souches virales et échantillons primaires) ont été intégrées au CRB-IPM : Fiche **CRB-IPM**.

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

Afin de mieux gérer les collections biologiques du CRB-IPM, des séries de test en interne ont été effectués en utilisant le logiciel RedCap en collaboration avec l'Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique. Cette étape permettra d'assurer la traçabilité et le suivi des échantillons. Par ailleurs, le CRB-IPM a commencé à mettre en place la procédure de mise à disposition des collections pour faciliter les collaborations avec les institutions internationales.

II. Faits marquants de l'année

En 2019, le CRB-IPM a pu :

- Intégrer plusieurs types de ressources biologiques ;
- Initier la démarche de mise à disposition de ses collections biologiques par la mise en place d'une procédure adéquate ;
- Mettre à jour les aspects réglementaires de la mise en biobanque.

III. Perspectives pour 2020

Au cours de l'année 2020, le CRB-IPM continuera à étoffer ses collections biologiques et mettra à jour la page web du CRB afin d'assurer une meilleure visibilité du Centre et de ses collections. Par ailleurs, le CRB va travailler sur les recherches de collaboration à l'échelle régionale (Afrique et de l'Océan Indien) et internationale.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Claudia FILIPPONE, Responsable du CRB-IPM, PhD

Le personnel permanent

- Sylvie Claudia RARITAHIRY, Ingénieur biologiste
- Felamboahangy ANDRIAMAHERY, technicienne de laboratoire

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- Néant

V.2. Communications orales

- **Centre de Ressources Biologiques, Institut Pasteur de Madagascar**, Filippone C, Spiegel A, Rasolofo V, Collard JM, Randriamoramanana A, Raritahiry R, Andriamahery F. Réunion PIBnet 2019. 24-25 janvier 2019. Institut Pasteur, Paris, France

V.3. Communications affichées

- Néant

Cellule Laboratoire Mobile

Introduction

Afin de renforcer la surveillance des maladies infectieuses, en particulier celles à potentiel épidémique à Madagascar d'une part, et de faire face aux urgences sanitaires d'autre part, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a acquis, en juillet 2019, un Laboratoire Mobile grâce à l'appui financier du Gouvernement des Etats Unis d'Amérique par l'intermédiaire de l'Agence des Etats-Unis pour le Développement International (USAID) et de PSI (Population Services International).

La réflexion sur la création mobile a commencé dès janvier 2018. Sa conception a été l'œuvre d'une équipe multidisciplinaire de l'IPM accompagnée par une ingénieure microbiologiste d'Africa Challenge Connected Consulting Health Innovation (AC₃HI). L'objectif était de permettre aux équipes de terrain de réaliser des analyses microbiologiques conformément aux normes de biosécurité et de mener à bien les investigations en cas de riposte suite à une épidémie.

Ce laboratoire a été construit par ROBEL Mobil en Allemagne sous la supervision du concepteur, AC₃HI. Il est constitué d'une cellule laboratoire montée sur le chassis d'un véhicule tout terrain (Toyota Hilux 4X4). La cellule laboratoire est climatisée, équipée de matériels de laboratoire spécifiques (hotte à flux laminaire, boîte à gants, réfrigérateurs, étuve, mobiliers de laboratoire ...). Son fonctionnement est assuré par une alimentation en énergie électrique et elle est en outre équipée d'une batterie, d'un convertisseur et d'un groupe électrogène.



I. Activités

- Mise en œuvre du Laboratoire mobile sur le terrain selon les besoins des différentes entités de l'IPM
- Maintenance de la cellule laboratoire et des équipements techniques y associés.
- Supervision de l'entretien et de la maintenance du « véhicule » qui sont assurés et sous la responsabilité du Service des Moyens Généraux de l'IPM.

II. Faits marquants de l'année

Réception du Laboratoire mobile en juin 2019

Inauguration du Laboratoire mobile le 19/09/2019, sous le haut patronnage du Ministre de la Santé publique.

Création de la Cellule Laboratoire Mobile (CLM) le 22/10/2019 en tant qu'entité de l'IPM.

Première mission sur le terrain du 13 au 15/11/2019, dans le cadre d'une mission de diagnostic rétrospectif sur des cas de peste dans le district de Manandriana, commune rurale d'Ambovombe centre. Mission dirigée par la Cheffe de l'Unité Peste, accompagnée d'une équipe pluridisciplinaire de l'Institut Pasteur de Madagascar et du Ministère de la Santé Publique.

Photos de la mission à Manandriana



III. Perspectives pour 2020

- Déployer le Laboratoire Mobile dans le cadre des missions d'investigation et de surveillance des maladies infectieuses endémiques à Madagascar.
- Consolider les ressources humaines en recrutant un technicien logisitique.
- Former d'autres équipes des différentes entités à l'utilisation du laboratoire mobile.

IV. Personnel de l'entité

Cadres :

- Tiana RASOLONAVALONA, Chef du service HSQE, responsable de la Cellule Laboratoire Mobile
- Beza RAMASINDRAZANA, Chercheur de l'Unité Peste, responsable adjoint de la Cellule Laboratoire Mobile

V. Formation

13 personnes ont été formées le concepteur du laboratoire mobile, du 8 au 12 juillet, dont 9 issues de 9 unités de recherche (chercheurs, ingénieurs et techniciens) et 1 du service HSQE et 3 chauffeurs du service des moyens généraux.

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

Activités coordonnées par l'entité

Réalisation des analyses de biologie médicales réparties dans 4 secteurs : Hématologie, Biochimie/sérologie, 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.

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 2019, les activités de recherche du laboratoire portaient sur les projets :

- **UBE-BIRDY 2** (cf. Fiche projet)
- **TB-HINTT** (cf. Fiche projet)

II. Faits marquants de l'année

Maintien de l'accréditation du laboratoire et du centre de prélèvement par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189 notifié le 30 octobre 2019.

Augmentation des activités de 17% par rapport en 2018.

III. Perspectives pour 2020

- Extension de la portée d'accréditation en microbiologie
- Augmentation du nombre de paramètres d'analyse couverts par l'accréditation.
- Extension de l'accueil du Centre de Prélèvement Ambatofotsikely en adéquation avec la hausse des activités et le nombre des patients.
- Réorganisation des horaires du personnel d'accueil pour réduire le délai d'attente avant la prise en charge des patients.
- Automatisation des antibiogrammes en microbiologie.

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 : 93

Le laboratoire et le Centre de prélèvement compte 93 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
- 39 personnels d'accueil (secrétaires et secrétaires préleveuses)
- 31 techniciens de laboratoire
- 08 aides techniciens
- 01 agent de laboratoire

Les stagiaires

En 2019, 25 étudiants ont été reçus, dont :

- 04 internes qualifiants en biologie médicale
- 19 étudiants en préparation de licence de technicien de laboratoire
- 01 thésard en Pharmacie
- 01 Etudiant el licence pour stage d'observation.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications en 2019

- **CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia.** Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E, Sreng N, Le Hello S; Members of the BIRDY study group ([Raheliarivao BT](#), [Randrianirina F](#), Herindrainy P, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana JFM, Garin B, Collard JM, de Lauzanne A, Borand L, Piola P, Kerléguer A, Chon T, Touch S, Tarantola A, Goyet S, Lach S, Ngo V, Vray M, Diatta M, Faye J, Ndiaye A, Richard V, Seck A, Bercion R, Sow AG, Diouf JB, Dieye PS, Sy B, Ndao B, Guillemot D, Huynh BT, Seguy M, Watier L, Youssouf AA, Padget M). *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(2): 342-348. doi: 10.1093/jac/dky451. **IF: 5,113**
- **Epidemiology of Early-onset Bacterial Neonatal Infections in Madagascar.** Ranosiarisoa ZN, El Harrif S, Andrianirina AZ, Duron S, Simon-Ghediri MJ, [Ramparany L](#), Robinson AL, Tsifiregna R, [Randrianirina F](#), [Ratsima E](#), Raymond J, Imbert P. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jan;38(1):76-81. doi: 10.1097/INF.0000000000001993. **IF: 2,317**
- **Meat and Fish as Sources of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, Cambodia.** Nadimpalli M, Vuthy Y, de Lauzanne A, Fabre L, Criscuolo A, Gouali M, Huynh BT, Naas T, Phe T, Borand L, Jacobs J, Kerléguer A, Piola P, Guillemot D, Le Hello S, Delarocque-Astagneau E; BIRDY study_group ([Raheliarivao BT](#), [Randrianirina F](#), Herindrainy P, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana JFM, Garin B, Collard JM, de Lauzanne A, Borand L, Piola P, Kerléguer A, Chon T, Touch S, Tarantola A, Goyet S, Lach S, Ngo V, Vray M, Diatta M, Faye J, Ndiaye A, Richard V, Seck A, Bercion R, Sow AG, Diouf JB, Dieye PS, Sy B, Ndao B, Guillemot D, Huynh BT, Seguy M, Watier L, Youssouf AA, Padget M). *Emerg Infect Dis.* 2019 Jan;25(1). doi: 10.3201/eid2501.180534. **IF: 7,185**
- **Phenotypic and molecular characterisations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar.** Simo Tchuente PL*, Rabenandrasana MAN*, Kowalewicz C, Andrianoelina VH, Rakotondrasoa A, Andrianirina ZZ, Enouf V, [Ratsima EH](#), [Randrianirina F](#), Collard JM. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Feb 11; 8:31. doi: 10.1186/s13756-019-0491-9. **IF: 3,224**

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 LHAIE constitue le Centre national de référence pour *Vibrio cholerae*, *Salmonella* et *Shigella*.
En 2019, le CBC a isolé :
10 souches de Shigelle,
09 souches de Salmonelles
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 d'analyse dans le domaine de l'eau, de l'environnement et de l'hygiène alimentaire. Il est le seul laboratoire accrédité COFRAC du pays, sur la microbiologie des eaux et des aliments, sur la chimie des eaux et les prélèvements (accréditation COFRAC n°1-1872 - Pour toutes précisions sur nos accréditations relatives aux prestations décrites dans le présent document, consultez le site du COFRAC à l'adresse www.cofrac.fr).

En plus des prestations analytiques, il réalise des formations, audite et conseille les industries agro-alimentaires (Bonnes Pratiques d'Hygiène – BPH, Hazard Analysis Critical Control Point – HACCP, ISO 22000 – Management de la sécurité des denrées alimentaires...), mais aussi de nombreux laboratoires d'autocontrôle (Assurance qualité, audit interne, techniques de base en microbiologie et /ou en chimie...).

Reconnu par le Ministère de la Pêche et le Ministère de l'Elevage, il est le laboratoire officiel pour le contrôle bactériologique à l'export des produits halieutiques et assure la surveillance au plan national des vibrions sur les produits de la mer. Fort de cette expérience, le LHAE permet d'évaluer la qualité sanitaire de produits agro-alimentaires et autres produits agricoles destinés à l'exportation vers l'Union Européenne, vers les Etats-Unis d'Amérique et les pays asiatiques.

Le laboratoire continue également à développer une expertise locale dans le domaine du « WASH – Eau, santé hygiène et assainissement », en réalisant les analyses microbiologiques et physico-chimiques des adductions d'eau ou des stations d'épuration d'eaux usées.

I. Activités de santé publique / services

Le LHAE 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, (Cf. fiche activité LHAE). Il réalise :

- le sérotypage des *Salmonella* spp. isolées en biologie clinique et dans les matrices environnementales ;
- la confirmation des *Vibrio* potentiellement entéropathogènes dans le cadre du plan national de surveillance des produits de la mer ;
- la détection des facteurs de virulence des *Vibrio* spp. en biologie moléculaire.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2019 a été marquée par les évènements suivants :

- Février : Formation sur site par le prestataire CT2M sur les nouvelles exigences de la norme d'accréditation ISO/CEI 17025, sur l'approche processus en laboratoire et sur l'audit interne ;
- Juin : Obtention de l'accréditation selon la version 2017 de la norme d'accréditation ISO/IEC 17025, soit plus de 15 mois avant la date limite de transition vers cette nouvelle version ;
- Septembre : Mise en œuvre de l'activité WASH-QUALITY dans le cadre du projet RISE - Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation (2019-2024) ;
- Novembre : 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). Ce projet a été réalisé avec l'appui financier du Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche et de l'Union Européenne.

III. Perspectives pour 2020

Les perspectives pour l'année 2020 sont :

- L'accréditation des paramètres en épidémiologie-surveillance des maladies des animaux aquatiques (en attente du rapport définitif du COFRAC) ;
- La mise en place de la gestion automatisée de la qualité, ce qui inclut la gestion documentaire, du matériel, du personnel, des consommables, des enquêtes de satisfaction et des fiches qualité ;
- La mise en place du dosage des métaux dans les eaux et dans les aliments (Nickel, Plomb, Mercure, Cadmium...) en spectrométrie d'absorption atomique (SAA) ;
- Le début de la phase opérationnelle pour la surveillance trimestrielle de la qualité sanitaire de la ressource en eau dans le cadre du projet RISE ;
- L'extension d'accréditation pour le dosage des mycotoxines dans les grains secs et les oléagineux (LAB GTA 21), pour le dosage des pesticides, des métaux et des antibiotiques dans les aliments (LAB GTA 26) et pour le dosage des métaux lourds et des hydrocarbures dans l'eau (LAB GTA 05).

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Alexandra BASTARAUD, Chef d'Unité, PhD

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 : 7
- Secrétaires : 1

Le personnel non permanent

-

Les stagiaires

- Niveau Licence : 7

- Agents de production : 2
- Agents de laboratoire : 5

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **First national iodine survey in Madagascar demonstrates iodine deficiency.** 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.* 2019 Apr; 15(2):e12717. doi: 10.1111/mcn.12717. IF: 3,305

V.2. Communications orales

- **Epidémiologie du white spot syndrome virus à Madagascar.** Onihary AM, Razanajatovo IM, Rabetafika L, Rasolofo V. Université d'été, 1ère édition. 12 au 16 Août 2019. Mahajanga, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- Néant

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

- BASTARAUD Alexandra, 30 Août 2019, Facteurs environnementaux et qualité microbiologique de l'eau potable dans les villes à faible revenu, cas de Madagascar, Université de Paris-Saclay, thèse de sciences (PhD)

Service Médical

I. Activités

Le Service Médical assure trois activités dispensées à travers 3 entités : 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
- Augmentation des activités du DISP et du CTAR

III. Perspectives pour 2020

- Rénovation des locaux et renforcement en ressources humaines.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

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 Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA, Dispensaire, rmirado@pasteur.mg

Le personnel permanent

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

V. Productions scientifiques

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](#), Ratovoson R, Randrianasolo L, Andriamananjara M, Heraud JM, Baril L, Metcalf CJE, Hampson K. *Vaccine*. 2019 Oct 3;37 Suppl 1:A35-A44. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011. **IF: 3,629**
- **Overview of rabies post-exposure prophylaxis access, procurement and distribution in selected countries in Asia and Africa, 2017-2018.** Sreenivasan N, Li A, Shiferaw M, Tran CH, Wallace R, Blanton J, Knopf L, Abela-Ridder B, Hyde T; Working group on Rabies PEP logistics (Siddiqi UR, Tahmina S, Penjor K, Sovann L, Doeurn Y, Sim K, Houssiere V, Tejiokem M, Mindekem R⁰, Yu L, Wenwu Y, Benié J, Tetchi M, Tiembre I, Deressa A, Haile A, Hurisa B, Yawson NA, Ohene SA, Sudarshan MK, Narayana A, Mwatondo A, Thumbi SM, Edosoa G, Baril L, [Ramiandrasoa R](#), Rajeev M, Fofana MS, Traore A, Matchaya M, Burdon Bailey JL, Yale G, Dolgorkhand A, Tsogbadrakh N, Ochirpurev A, Shrestha K, Balami J, Qureshi H, Salahuddin N, Villalon E, Blumberg L, Gunsekara A, Chantalucha J, Nguyen H). *Vaccine*. 2019 Oct 3;37 Suppl 1:A6-A13. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.024. **IF : 3,629**

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- Néant

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 : 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 : Fiche **HSQE-QUAL**

Métrologie : 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 : Fiche **HSQE-MET**

Hygiène, sécurité et santé au travail : 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 : Fiche **HSQE-HSE**

II. Faits marquants de l'année

- Hygiène, Sécurité et Environnement :
 - Acquisition de 3 systèmes autonomes de désinfection des surfaces par voie aérienne, le 12 juillet 2019, pour la décontamination périodique du laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (NSB3) et des postes de sécurité microbiologique (PSM). Ces systèmes, bien que coûteux, répondent à la stratégie de maîtrise des risques de l'IPM.
 - Destruction de 28 298 échantillons de matériel potentiellement infectieux au poliovirus, dans le cadre du plan mondial (OMS) d'éradication et de confinement du poliovirus en laboratoire. La destruction de ces échantillons biologiques a été réalisée les 13, 16, 17 et 18 décembre 2019, conformément aux règles de sécurité et en présence des membres du Groupe Technique de Confinement du poliovirus.
- Renforcement de capacités :
 - Recrutement d'un deuxième technicien en métrologie le 26 août 2019 pour consolider l'équipe « métrologie » du service.
 - Acquisition d'un outil de management de la qualité (prologiciel Kalilab) le 4 septembre 2019. Cet outil permet d'améliorer la gestion de la qualité dans sa globalité et d'assurer, entre autres, la gestion des personnels et de leurs qualifications ainsi que la dématérialisation de la gestion documentaire.

III. Perspectives pour 2020

Consolider le service notamment en ce qui concerne les ressources humaines et la métrologie. Cette perspective s'inscrit dans les objectifs spécifiques (2020-2024) de la Politique Qualité de l'Institut Pasteur de Madagascar.

- En métrologie :

- Mettre en adéquation les ressources matérielles avec l'évolution des besoins des laboratoires de l'IPM d'une part, et répondre aux exigences normatives et d'accréditation d'autre part ;
 - Mettre aux normes les locaux techniques dédiés aux activités de la métrologie ;
 - Accréditer les activités de métrologie.
- En HSE :
- Axer les activités sur l'évaluation des risques professionnels et renforcer la prévention du personnel ;
 - Améliorer 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 ;
 - Consolider les ressources humaines afin d'atteindre les objectifs institutionnels en termes de prévention en général et de biosécurité en particulier.
- Cellule Laboratoire Mobile :
- Promouvoir le déploiement du Laboratoire Mobile, pour les équipes de l'IPM, dans le cadre des missions d'investigation et de surveillance des maladies infectieuses endémiques à Madagascar ;
 - Consolider les ressources humaines en recrutant un technicien logisticien.

VII. Personnel de l'entité



Cadres :

- Tiana RASOLONAVALONA, Chef de service
- Ando Ny Aina RABERAHONA, Adjoint chargé HSE

Personnel permanent :

- Technicien en métrologie : 2
- Assistante administrative et logistique : 1
- Assistant qualité : 1 (01/12/2013 – 10/05/2019)

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

- Cf. Liste Formations et expertises

Service Communication

En 2019, le Service Communication est composé de quatre (4) 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 ;
- 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
- développer des plans de campagnes de mobilisation de fonds.

I. Activités

I.1. Activités coordonnées par l'entité

- Organisation de la **réunion annuelle des donateurs de l'IPM** (15 février)
- Organisation et / ou suivi de **5 visites** de partenaires et de hautes personnalités dont **le Directeur International de l'Institut Pasteur, le Pr Pierre Marie Girard**
- Participation à l'organisation du **13^{ème} Symposium International Yersinia au Carlton** (16 au 19 septembre)
- Organisation de **l'inauguration du laboratoire mobile** (19 septembre)
- Organisation de la participation de l'IPM **au Salon de la Recherche au Carlton** (1^{er} et 2 décembre)
- 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 **10 formations et 7 événements**

II. Faits marquants de l'année

- Départ de Mme Mbolatiana RAKOTOARIMALALA, Responsable de Service Communication en janvier 2019
- Nomination au poste de Responsable du Service Communication de Mme Salohy Anthéa RAKOTOARISOA en mars 2019
- Départ de Vanessa HARISOA, Chargée de communication digitale et graphiste en avril 2019
- Arrivée de Miary RAZAFIMANDIMBY, Chargé de communication digitale et graphiste en août 2019

III. Perspectives pour 2020

- Renforcement de la présence de l'IPM sur les médias sociaux
- Renforcement des échanges entre les services et les unités de l'IPM avec le Service Communication
- Appui en communication du projet RISE
- Renforcement des activités de Fundraising : fidéliser les anciens donateurs et trouver de nouveaux donateurs en améliorant les stratégies d'approche.

IV. Personnel de l'entité



Le personnel permanent

- Salohy Anthéa RAKOTOARISOA, Responsable du Service Communication
- Mamy Tiana Iriantsoa ANDRIAMANANDRAIBE, Assistante en Communication
- Miary RAZAFIMANDIMBY, Chargé de communication digitale et graphiste
- Fabrice RANDRIANATOLOTRA, Chargé de communication interne et d'appui en fundraising

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

Principales implications dans des institutions nationales ou internationales

- Communication Working Group (USAID)
- Réunion Communication (Ambassade de France)

2. Activités de recherche

Entomo-LAV-SumiShield		Evaluation de l'efficacité d'une formulation à base de clothianidine pour la lutte contre les anophèles vecteurs du paludisme	
Correspondant : Thiery Nirina JEAN JOSE NEPOMICHERE		Email : jthiery@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 04/02/2020 Lieux des travaux Moramanga Madagascar Budget total 45 988 €	
Co-investigateur hors IPM : - ND			
Date début : 10/12/2018	Date fin : 30/11/2021	Durée (mois) : 11	
Financements : Sumitomo Chemical Co. Ltd			
Mots-clés : Anophèles, lutte antivectorielle, clothianidine, paludisme, Madagascar			

I. Contexte et justification

La lutte contre les anophèles vecteurs du paludisme à Madagascar repose sur l'utilisation des insecticides : pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides à effet rémanent et utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action. Or l'efficacité de cette lutte chimique est menacée en partie par l'apparition et la dispersion des populations de vecteurs résistantes aux insecticides utilisés. Une des meilleures solutions pour la bonne gestion de la résistance est l'utilisation d'insecticide reposant sur différents modes d'action. SumiShield® 50WG est une formulation qui contient un insecticide appartenant à la classe des néonicotinoïdes connu sous le nom de clothianidine. Au-delà de l'intérêt de son nouveau mode d'action, elle induit également un effet retardé. L'évaluation des formulations insecticides utilisée pour la lutte anti-vectorielle en cases pièges expérimentales en phase II est recommandée par l'OMS.

II. Objectifs

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la persistance de SumiShield® 50WG sur des populations d'anophèles sauvages et sur une souche de laboratoire sensible aux insecticides et appartenant à l'espèce *Anopheles arabiensis*.

III. Méthodes

Au total, 11 cases expérimentales, disponibles dans la station de Saharevo, district de Moramanga, ont été utilisées pour cette étude. Celles-ci ont été réhabilitées sur la base des spécifications de l'OMS et avec différents matériaux de construction utilisés à Madagascar: tôle, torchis, bois, ciment et falafa (matière végétal). Au total, cinq cases ont été traitées avec SumiShield® 50WG, cinq ont servi de témoins négatifs et une de témoin positif. Les suivis ont duré neuf mois après ce traitement initial.

Efficacité de SumiShield® 50WG sur les populations sauvages d'anophèles

Les cases expérimentales sont munies de dispositifs qui permettent aux moustiques sauvages d'y entrer mais de se retrouver piégés lors de leur éventuelle tentative de sortie. Les moustiques sont attirés par la lumière d'une bougie allumée et la présence d'un homme (adulte volontaire) qui dort dans la case durant la nuit et collecte les moustiques morts et vivants au petit matin. Les paramètres entomologiques suivants sont calculés chaque mois: les mortalités immédiates et retardées (toutes les 24 heures après expositions jusqu'à 120 heures) induites par le contact avec SumiShield® 50WG, la proportion des moustiques gorgés de sang et la proportion des moustiques qui sortent des cases (exophilie).

Rémanence de SumiShield® 50 WG sur une souche *Anopheles arabiensis* sensible aux pyréthrianoïdes

Des tests en cônes sur les faces murales de chacune des cases traitées et témoins ont été effectués selon le protocole de l'OMS à l'aide de moustiques *An. arabiensis* sensibles aux pyréthrianoïdes. Brièvement, 10 moustiques sont exposés sur une face murale à l'aide d'un cône pendant 30 minutes. La proportion de moustiques morts après 24 heures d'exposition et toutes les 24 heures jusqu'à 120 heures est mesurée. Le seuil d'efficacité de l'OMS (mortalité dans les cases traitées $\geq 80\%$ des moustiques exposés) est utilisé pour évaluer l'efficacité de l'insecticide.

IV. Résultats et discussion

Efficacité de SumiShield® 50WG sur les populations sauvages d'anophèles

Les résultats de la mortalité aux 8ème et 9ème mois de suivi sont montrés dans la figure 1. Aucun moustique n'a été capturé dans certaines cases. La proportion de mortalité à 120 heures dans les cases traitées au 8ème mois de suivi a été supérieure au seuil de l'OMS. Par contre, au 9ème mois, les mortalités étaient en dessous du seuil, suggérant ainsi que la rémanence de SumiShield 50® WG était de moins de neuf mois.

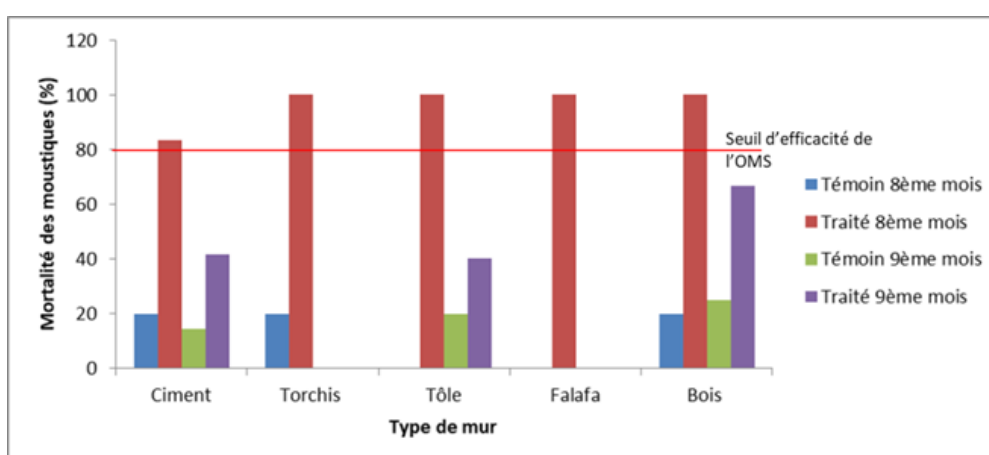


Figure 1 : Mortalité à observée après 120 heures des anophèles collectés dans les cases traitées et témoins au cours du 8^{ème} et du 9^{ème} mois de suivi

Aux 8ème et 9ème mois après pulvérisation, tous les *Anopheles* sauvages capturés (cases traitées et témoins) étaient non gorgés. Au 8ème mois après pulvérisation, le taux d'exophilie variait de 50% à 100% dans les cases témoins et de 33% à 100% dans les cases traitées. Au 9ème mois, le taux d'exophilie varie de 43% à 90% dans les cases témoins et de 33% à 97% dans les cases traitées.

Rémanence de SumiShield® 50WG sur une souche *Anopheles arabiensis* sensible aux pyréthrianoïdes

Les résultats mensuels ont montré que les proportions de la mortalité dans toutes les cases traitées (avec SumiShield® 50WG) dépassaient le seuil de l'OMS jusqu'au 8ème mois après pulvérisation. Par contre, le suivi au 9ème mois après pulvérisation montrait des proportions de mortalité en-dessous du seuil de l'OMS, suggérant une rémanence de SumiShield 50® WG de moins de neuf mois (Figure 2).

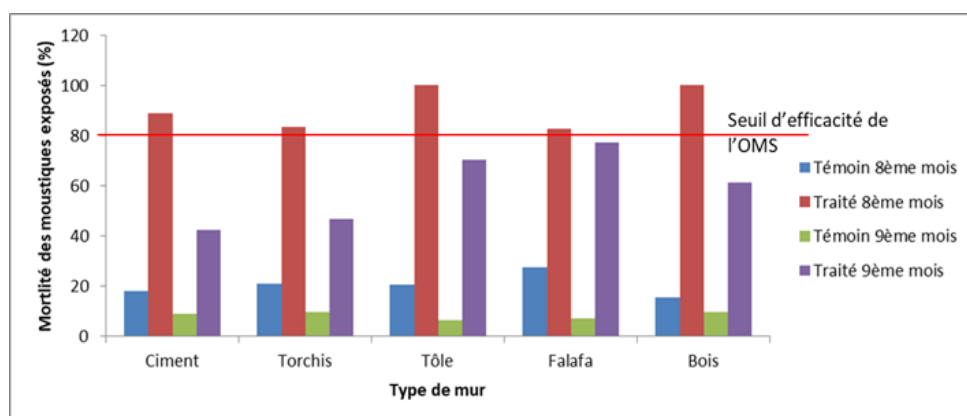


Figure 2 : Mortalité de la souche sensible *An. arabiensis* dans les cases traitées et contrôle 8 et 9 mois après pulvérisation (observé à 120 heures après expositions)

V. Impact

Les résultats de cette étude permettront de recommander la formulation insecticide SumiShield® 50WG pour la pulvérisation intra-domiciliaire pour lutter contre les vecteurs du paludisme à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

Néant

Entomo-moustiques-coustani		Rôle d' <i>Anopheles coustani</i> dans la transmission du paludisme à Madagascar		
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		
Co-investigateurs de l'IPM : - Thiery NEPOMICHENE , Unité d'entomologie médicale, jthiery@pasteur.mg - Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA , Unité d'ent. méd., tsaraso@pasteur.mg		Date de rédaction 12/03/2020 Lieux des travaux Ankazobe, Maevatanana, Andriba, Farafangana Madagascar Budget total 25 000 €		
Co-investigateur hors IPM : - Catherine BOURGOUIN , Institut Pasteur, Paris (France)				
Date début : 30/09/2018	Date fin : 30/09/2019			Durée (mois) : 12
Financements : USAID, Projet SDM				
Mots-clés : <i>Anopheles coustani</i> , transmission, paludisme, Madagascar				

I. Contexte et justification

Le paludisme est une maladie endémo-épidémique à Madagascar. Quatre espèces d'anophèles sont majoritairement impliquées dans sa transmission (*Anopheles gambiae*, *An. funestus*, *An. arabiensis* and *An. mascarensis*). Toutefois, une autre espèce, *An. coustani*, a été récemment trouvée infectée par des *Plasmodium* humains. De plus, des données préliminaires concernant cette espèce ont montré des comportements très variables (période et lieux de piqûres) suggérant qu'elle pouvait en partie échapper aux mesures classiques de lutte antivectorielle déployées à Madagascar. Compte tenu de son abondance et de sa large distribution dans l'île, *An. coustani* est soupçonnée de jouer un rôle dans le maintien et la transmission du paludisme à Madagascar. Il est apparu important d'approfondir ce sujet.

II. Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient de:

- Caractériser le taux d'infection naturelle d'*An. coustani* en saison de transmission ;
- Mettre en évidence sa compétence vectorielle en laboratoire.

III. Méthodes

Afin de caractériser le taux d'infection naturelle, des moustiques ont été capturés dans a) deux localités dans le district de Farafangana (Amboangisay et Ankarana) et b) deux localités dans le district de Maevatanana (Maroharona et Ambohitromby). Sur chaque site, les moustiques ont été capturés à l'extérieur et à l'intérieur de trois maisons (de 18h à 6h du matin) durant trois nuits, sur homme (trois à l'intérieur et trois à l'extérieur). Les moustiques se reposant à l'intérieur des habitations (cinq maisons par site) ont été collectés après aspersion intra-domiciliaire d'insecticide. Les moustiques capturés ont été identifiés morphologiquement. Les taux de piqûres par homme par nuit ont été déterminés. L'infection naturelle a été détectée par méthode ELISA-CSP, les échantillons positifs étant confirmés par PCR.

Parallèlement, les études de compétence vectorielle d'*An. coustani* vis-à-vis de *Plasmodium falciparum* et *P. vivax* ont été réalisées sur la plateforme de production et d'infection expérimentale de l'IPM basée à Andriba. Des femelles *An. coustani* de génération F1 ont été expérimentalement infectées avec du sang de patients porteurs de gamétocytes provenant soit des CSB partenaires soit à la suite d'un dépistage effectué localement en population ou dans les écoles. Par la suite, les moustiques gorgés ont été maintenus en vie

jusqu'à la dissection des estomacs pour l'observation microscopique des oocystes à J7 post infection afin d'estimer la prévalence des infections, déterminant ainsi la réussite de l'infection expérimentale et en partie la compétence vectorielle.

IV. Résultats et discussion

Le tableau 1 récapitule les différents résultats obtenus afin de caractériser le taux d'infection naturelle d'*An. coustani* dans les deux districts investigués), démontrant ainsi la présence de spécimens infectés par les parasites du paludisme, surtout à Amboangisay (Farafangana). *An. coustani* était par ailleurs abondant dans les deux districts et présentait un comportement atypique localement (exophagie-endophagie et pics d'agressivité variables).

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats obtenus pour la caractérisation du taux d'infection naturelle

FARAFANGANA	MAEVATANANA
Capture sur homme :	Capture sur homme :
Amboangisay : 1862 moustiques capturés sur homme dont 25,5% d' <i>An.coustani</i> (HBR=26,4), activité exophage+++	234 moustiques capturés sur homme dont 43,2% d' <i>An. coustani</i> (HBR= 5,6) à activité exophage
Ankarana : 322 moustiques capturés sur homme dont 1,6% d' <i>An.coustani</i> (HBR=0,3), activité exophage+++	504 moustiques capturés sur homme dont 47,8% d' <i>An. coustani</i> (HBR=13,4) à activité endophage
Cycle d'agressivité :	Cycle d'agressivité :
Amboangisay : pic après 22h et à l'aube	Ambohitromby : pic entre 19h-20h, puis à 23h jusqu'au matin
Ankarana : plusieurs pics d'agressivité durant la nuit	Maroharona : pic juste après le coucher du soleil
Faune résiduelle (pulvérisation intra domiciliaire) :	Faune résiduelle (pulvérisation intra domiciliaire) :
Aucun <i>An. coustani</i> collecté	Aucun <i>An. coustani</i> collecté
Détection sporozoites en ELISA-CSP:	Détection sporozoites en ELISA-CSP:
25 moustiques positifs (24 à Amboangisay, 1 à Ankarana) dont 13 <i>An. coustani</i> (tous capturés en extérieur)	1 seul moustique positif : <i>An. coustani</i> (Ambohitromby)
qPCR de détection de <i>Plasmodium sp</i> : 13 <i>An. coustani</i> confirmés	qPCR de détection de <i>Plasmodium sp</i> : 1 <i>An. coustani</i> confirmé

HBR : « Human-biting rates »

Six sessions d'infection expérimentale ont pu être réalisées entre janvier et mai 2019 dont une avec *P. falciparum* et cinq avec *P. vivax*. Les essais réalisés n'ont pas permis de mettre en évidence la compétence vectorielle de l'espèce du fait de la faible survie jusqu'à J7 des femelles gorgées post-infection causant une faible disponibilité de femelles à disséquer. Des infections supplémentaires sont programmées.

V. Impact

Etudier le rôle d'*An. coustani* dans la transmission du paludisme à Madagascar doit permettre d'adapter la stratégie actuelle de lutte anti-vectorielle, ciblant essentiellement les vecteurs endophages.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Malaria transmission in Madagascar: benefits from the establishment of the first experimental platform for infecting Malagasy *Anopheles* mosquitoes with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*.** Goupeyou-Youmsi M, Puchot N, Nepomichene T, Tchioffo-Tsapi M, Boyer S, Girod R, Vigan I, Randrianarivelojosia M, Ndiath O, Bourguin C. Conférence scientifique de la Journée mondiale du paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.

VI.3. Communications affichées

- **Role of *Anopheles coustani* and *Anopheles squamosus* in malaria transmission in Madagascar: intraspecific diversity and vector competence.** Andrianinarivomanana TM, Bourgouin C, Girod R, Conférence scientifique de la Journée mondiale du paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar

Entomo-moustiques-M2Moka		Cartographie et modélisation de la distribution et de la dynamique des vecteurs d'arbovirus et des risques de maladies associés à Madagascar	
Correspondant : Luciano TANTELY		Email : lucinambi@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 22/01/2019 Lieux des travaux 25 districts, Madagascar Budget total 211 458 €
Co-investigateur de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg - Hélène GUI S, Unité d'épidémiologie et recherche clinique, 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, Saint Pierre, La Réunion, France - Thomas WALKER , LSHTM, Londres, Royaume-Uni			
Date début : 01/08/2018	Date fin : 31/07/2021	Durée (mois) : 36	
Financements : Wellcome Trust , Training Grant			
Mots-clés : Moustiques, arbovirus, risque vectoriel, modélisation, Madagascar			

I. Contexte et justification

Les virus de la fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) et de la fièvre West Nile (VWN) affectent à la fois l'homme et les animaux domestiques ou sauvages, et présentent une large distribution et des incidences non négligeables à Madagascar. Parmi les 238 espèces de moustiques présentes à Madagascar, 25 espèces sont associées à la transmission du VFVR et 29 espèces à la transmission du VWN. 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 ont été réalisées en 2019 (Figure 1). Dans chaque site d'étude, les moustiques ont été collectés tous les deux mois selon quatre méthodes: pièges lumineux, doubles moustiquaires appâtées avec un homme, pyréthrages et puits de Muirhead Thomson. Une méthode de surveillance innovante (pièges à CO₂ dotés de cartes FTA) a été également déployée dans 15 grands marchés d'animaux pour détecter la circulation des deux virus.

IV. Résultats et discussion

Durant six sessions de collecte, au moins 12 genres et 48 espèces représentant 85323 moustiques (adultes males et femelles) ont été collectés et identifiés. Le genre *Culex* était le plus abondant et représentait 53,5% des moustiques capturés (n=45650), suivi du genre *Anopheles* 35,08% (n=29939). Les autres genres collectés étaient *Aedeomyia*, *Aedes*, *Coquillettidia*, *Mansonia*, *Eretmapodites*, *Ficalbia*, *Lutzia*, *Mansonia*,

Mimomyia et *Hodgesia*. Les nombres d'espèces et de spécimens collectés étaient plus élevés dans le domaine de l'Est (Tableau). *Culex antennatus* était l'espèce la plus abondante dans tous les domaines (Figure 2). Parmi les espèces collectées, la présence de 22 espèces associées à la transmission du VFVR et de 17 espèces associées à la transmission du VNV était remarquable.

Tableau 1: Résumé des collectes des moustiques effectués dans les 5 domaines bioclimatiques

	Centre	Est	Nord	Ouest	Sud
Nb individus collectés	12027	34027	11557	24207	3505
Nb espèces observées	34	41	39	39	24
Indices de Shannon	2,061	2,21	2,31	2,53	1,62
S _{cho}	33	41,25	39	38,5	25
S _{ACE}	33,4	41,76	39,25	38,86	25,92

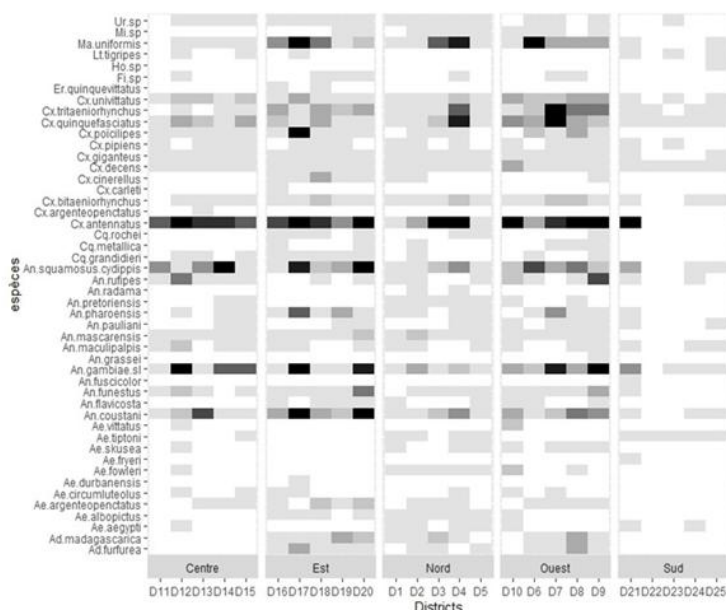


Figure 2: « Heat map » montrant la répartition et l'abondance des espèces de moustiques dans chaque district (de D1 à D25)

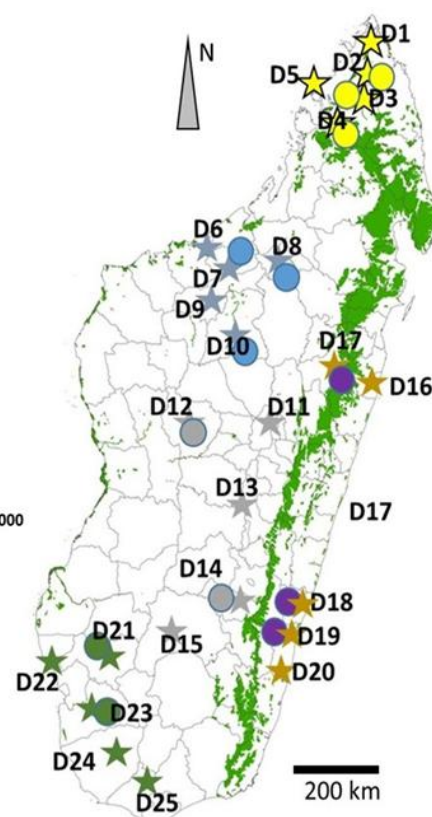


Figure 1: Carte de Madagascar montrant les différents sites de collectes des moustiques (étoiles) et les sites où les pièges à cartes FTA ont été déployés (ronds)

V. Impact

Les données entomologiques recueillies font actuellement l'objet d'analyses visant à comprendre les facteurs abiotiques influençant la dynamique et la distribution des moustiques vecteurs et des arbovirus. L'objectif à terme est de fournir un modèle prédictif du risque de transmission pour les décideurs de santé publique, permettant d'orienter dans le temps et dans l'espace les mesures de surveillance, de prévention et de lutte contre les moustiques vecteurs d'arboviroses.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-moustiques-WN		Etude des moustiques vecteurs du virus West-Nile dans les écuries de Madagascar	
Correspondant : Luciano TANTELY		Email : lucinambi@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 27/01/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 4 593 €
Co-investigateur de l'IPM : - Hélène GUI S, Unité d'épidémiologie / rech. clinique, ghelene@pasteur.mg - Claudia FILIPPONE , Unité de virologie, cfilippone@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Eric CARDINALE , UMR ASTRE, CIRAD, La Réunion (France)			
Date début : 01/09/2016	Date fin : 30/04/2018	Durée (mois) : 20	
Financements : CIRAD , Convention de recherche			
Mots-clés : Moustique, biologie, West Nile, cheval, Madagascar			

I. Contexte et justification

La Fièvre West-Nile est une zoonose qu'on retrouve dans tous les domaines bioclimatiques de Madagascar. Le cycle épidémique du virus West-Nile (VWN) implique l'homme, les oiseaux, les chevaux et les moustiques vecteurs. Parmi les 235 espèces de moustiques présentes à Madagascar, 16 espèces ont été trouvées infectées naturellement par le VWN. Quatre espèces sont déjà considérées comme vecteurs majeurs (*Culex quinquefasciatus*, *Cx. tritaeniorhynchus*, *Cx. univittatus* et *Mansonia uniformis*) et neuf espèces comme vecteurs candidats (*Aedeomyia madagascariensis*, *Aedes albocephalus*, *Ae. circumluteolus*, *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*, *Anopheles coustani*, *Cx. antennatus*, *Cx. decens* et *Cx. pipiens*). A Madagascar, les informations concernant les facteurs abiotiques ayant un impact sur la biologie de ces espèces sont rares.

II. Objectifs

Cette étude vise à analyser les données obtenues lors de suivis entomologiques réalisés dans des sites où les hôtes vertébrés impliqués dans le cycle de transmission du VWN sont présents, en particulier les écuries. Les relations entre les données entomologiques et les facteurs abiotiques ayant potentiellement un impact sur l'abondance des moustiques sont alors étudiées.

III. Méthodes

Une investigation entomologique transversale a été réalisée entre octobre et novembre 2017, dans 5 écuries de Madagascar: Sakay, Antananarivo, Ambatolampy et Antsirabe dans les Hautes Terres Centrales, et Andasibe dans la région Est. Cinq pièges lumineux, installés dans les box à chevaux, à l'extérieur des habitations humaines, près des poulaillers, dans les cours ou jardins et près des points d'eau ont été utilisés. Un suivi longitudinal a également été effectué au niveau d'une écurie localisée à Andoharanofotsy, en zone péri-urbaine d'Antananarivo, de janvier 2017 à avril 2018. Six pièges lumineux placés 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 ont été utilisés.

IV. Résultats et discussion

Durant l'étude transversale, 2918 moustiques adultes ont été collectés. *Cx. antennatus* (40,4%) et *Cx. quinquefasciatus* (15,5%) étaient les espèces les plus abondantes. L'abondance des deux espèces était liée à la proximité de chevaux, celle de *Cx. antennatus* à la présence de rizières et celle de *Cx. quinquefasciatus* à la proximité de zones périurbaines et urbaines (Tableau).

Le suivi longitudinal a permis de collecter 46737 moustiques adultes pendant 32 nuits de captures (16 mois). *Cx. antennatus* (68,9%) et *Cx. quinquefasciatus* (19,8%) étaient également les espèces plus abondantes. L'abondance des deux espèces était plus importante à l'extérieur, celle de *Cx. antennatus* était plus importante en avril-mai, celle de *Cx. quinquefasciatus* en septembre-octobre. L'abondance des deux espèces était également positivement corrélée avec la nouvelle lune (Tableau).

Des analyses statistiques complémentaires, incluant d'autres variables environnementales, comme la température et l'humidité, sont en cours.

Tableau 1 : Résultats du modèle linéaire généralisé montrant les relations entre l'abondance de *Cx. antennatus* et *Cx. quinquefasciatus* et l'emplacement des pièges, la présence de rizières, la nature du biotope, la saison et le cycle lunaire.

<i>Culex antennatus</i>					<i>Culex quinquefasciatus</i>				
	Estimate	Sdt.	Error z value	P-value	Estimate	Sdt.	Error z value	P-value	
Etude transversale	Pièges placés près du								
	Cheval	1.69848	0.09503	17.874	<0,05	1.4037	0.1478	9.495	<0,05
	Jardin	-0.67549	0.18065	-3.739	<0,05	-0.8650	0.2829	-3.057	<0,05
	Maison	0.12707	0.12664	1.003	<0,05	-0.5465	0.2007	-2.724	<0,05
	point d'eau	-0.67549	0.18065	-3.739	<0,05	-2.5390	0.4292	-5.916	<0,05
	Poulailler	0.51083	0.12356	4.134	<0,05	-0.5167	0.2167	-2.384	<0,05
	Présence ou absence des rizières								
	Absence	0.9808	0.3536	2.774	<0,05	3.62878	0.05431	66.81	<0,05
	Presence	3.2562	0.3549	9.175	<0,05	-1.92939	0.11706	-16.48	<0,05
	Nature de biotope								
Forêt	1.0986	0.5774	1.903	<0,05	-	-	-	-	
Périurbain	1.9787	0.5813	3.404	<0,05	1.9124	0.1066	17.940	<0,05	
Rural	4.0025	0.5784	6.920	<0,05	-1.6892	0.4597	-3.674	<0,05	
Urbain	-0.1823	0.7303	-0.250	>0,05	1.7164	0.1196	14.346	<0,05	
Suivi longitudinal	Pièges placés à								
	Extérieur	5.165091	0.008727	591.83	<0,05	2.76069	0.02923	94.44	<0,05
	Intérieur	0.374603	0.011337	33.04	<0,05	1.78334	0.03128	57.02	<0,05
	Saisons								
	avril-mai	6.245016	0.007786	802.04	<0,05	-0.66682	0.04081	-16.339	<0,05
	sept-oct	-3.986234	0.086737	-45.96	<0,05	4.19622	0.02558	164.029	<0,05
	nov-mars	-1.214833	0.012064	-100.70	<0,05	0.01430	0.02924	0.489	>0,05
	juin-août	-1.293371	0.017960	-72.02	<0,05	-0.25179	0.03498	-7.197	<0,05
	Cycle lunaire								
	Nouvelle lune	5.630796	0.007209	781.10	<0,05	4.12258	0.01511	272.901	<0,05
Pleine lune	-0.536650	0.012283	-43.69	<0,05	-0.22814	0.02278	-10.014	<0,05	
Quartier	-0.612819	0.020007	-30.63	<0,05	0.20468	0.03038	6.737	<0,05	

V. Impact

L'analyse des données de collectes, l'utilisation de la méthode statistique telle qu'elle est développée et la connaissance de ces différents facteurs seront utiles pour développer un outil de description et de diction et de la dynamique des populations de vecteurs à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Peste-Indicateurs		Evaluation des indicateurs entomologiques du risque de transmission de la peste dans différents districts de Madagascar	
Correspondant : Mireille HARIMALALA		Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 27/01/2020 Lieux des travaux 8 districts Madagascar Budget total 14 718 €
Co-investigateur de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : Néant			
Date début : 01/01/2018	Date fin : 30/09/2019	Durée (mois) : 12	
Financements : USAID , Surveillance and Data for Management (SDM) Project OMS , Technical Service Agreement			
Mots-clés : Peste, puces, surveillance, insecticides, Madagascar			

I. Contexte et justification

La peste est tout d'abord une zoonose des rongeurs transmise par la piqûre des puces infectées par *Yersinia pestis*. L'homme est infecté quand les puces quittent les rongeurs morts pour chercher un autre hôte disponible. Pour mieux prévenir la transmission vectorielle de la peste du rongeur à l'homme et diminuer le risque d'épidémie, il est nécessaire d'effectuer au préalable la surveillance de la circulation la bactérie chez les rongeurs et leurs puces. Aussi, l'évaluation régulière de l'efficacité des méthodes de riposte anti-vectorielle est importante afin de déterminer si ces méthodes, et en particulier les produits insecticides utilisés sont toujours efficaces contre les vecteurs.

II. Objectifs

Les objectifs étaient de:

- déterminer la circulation chez les puces de la bactérie *Yersinia pestis*
- évaluer le statut de sensibilité des populations de puces aux insecticides.

III. Méthodes

Les puces ont été collectées sur le terrain et conservées soit vivantes dans des bocaux soit mortes dans l'éthanol 70%. Au laboratoire, elles ont été identifiées morphologiquement en utilisant la clé de Duchemin (2003). Les puces vivantes ont été mises en quarantaine puis, transférées dans l'insectarium pour l'élevage. Une fois que l'effectif nécessaire était atteint (60 puces vivantes), des tests insecticides étaient réalisés en utilisant des papiers imprégnés de fénitrothion 1%, perméthrine 0.75% ou deltaméthrine 0.05%. Les puces conservées mortes ont été utilisées pour diagnostiquer l'infection à *Y. pestis*. Pour cela, l'ADN total a été extrait et des PCR conventionnelles ont été réalisées en utilisant des amorces ciblant les gènes *pla*, *caf1* et *inv* de la bactérie.

IV. Résultats et discussion

Trente-six sites appartenant à 8 districts ont pu être investigués (Tableau 1). Les données et activités associées aux rongeurs hôtes de ces puces font l'objet d'un autre rapport en collaboration avec l'Unité Peste. Aucun des 2562 échantillons de puces diagnostiqués n'a été trouvé infecté par *Y. pestis* (Tableau 1).

Les populations de puces élevées en insectarium ont permis d'effectuer 62 tests insecticides. Les statuts de sensibilité des puces aux insecticides ont été variables selon les sites et les types d'insecticides testés. La majorité des populations étaient résistantes aux trois insecticides même si certaines sont restées tout de même sensibles au fénitrothion qui est l'insecticide de riposte utilisé actuellement par les pouvoirs publics (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats de diagnostic de l'infection à *Yersinia pestis* et statuts de sensibilité aux insecticides chez les populations de puces

Districts	Nb. sites	Nb. puces positives à <i>Y. pestis</i> / Nb. puces diagnostiquées	Fénitrothion 1%	Permethrine 0.75%	Deltaméthrine 0.05%
Betafo	3	0/354	1 pop R 1 pop S	2 pop R	1 pop R
Ihoso	3	0/534	2 pop R	-	-
Antananarivo	9	0/243	3 pop T 3 pop S	5 pop R 1 pop T	3 pop R 1 pop T
Toamasina	7	0/221	6 pop R	5 pop R	4 pop R
Tsiroanomandidy	3	0/282	2 pop R	2 pop R	2 pop R
Antsirabe	3	0/325	1 pop R 1 pop T 1 pop S	2 pop R	1 pop R 2 pop T
Fianarantsoa	3	0/591	2 pop R 1 pop T	-	-
Mahajanga	5	0/12	3 pop R	2 pop T	2 pop T
8 districts	36 sites	0 positive sur 2562 testées	17 pop résistantes (R) 5 pop tolérantes (T) 5 pop sensibles (S)	16 pop résistantes (R) 3 pop tolérantes (T)	11 pop résistantes (R) 5 pop tolérantes (T)

Pop résistante : taux de mortalité < 80%

Pop tolérante : 80% < taux de mortalité < 98%

Pop sensible : 98% < <taux de mortalité < 100%

V. Impact

Ce travail a permis 1) de déterminer si la bactérie pesteuse circulait chez les puces et donc s'il existait un risque de transmission chez l'homme et, 2) de déterminer le statut de sensibilité des populations de puces aux insecticides.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Peste-Kartman		Evaluation de l'efficacité de la boîte de Kartman dans la lutte contre les réservoirs et les vecteurs de la peste	
Correspondant : Thiery NEPOMICHENE		Email : jthiery@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
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			
Co-investigateur hors IPM : - ND			
Date début : 26/04/2018	Date fin : 26/08/2019	Durée (mois) : 16	
Financements : DFID / Wellcome Trust			
Mots-clés: Boîte de kartman, puces, rats, lutte, peste, Madagascar			

Date de rédaction
04/02/2020

Lieux des travaux
Toamasina,
Antananarivo,
Moramanga,
Madagascar

Budget total
50 289 €

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 (BK), 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, coût moins élevé et protection des résidents 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 BK 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, comparée à l'épandage, la BK était moins efficace pour réduire l'indice pulicidien.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude consistait à évaluer l'efficacité de la BK déployée sur le terrain sur l'indice pulicidien (nombre moyen de puces par rongeur) ainsi que son efficacité intrinsèque, comparées avec la technique standard de poudrage insecticide en conditions semi-contrôlées.

III. Méthodes

Efficacité de la méthode sur le terrain

L'évaluation sur le terrain de la méthode a été menée dans les villes de Toamasina en novembre 2018 et d'Antananarivo en février 2019. Trois quartiers par zone d'étude ont été choisis pour déployer des BK témoins, des BK chargées d'insecticide et d'appât sans rodenticide et des BK chargées d'insecticide et d'appâts avec rodenticide. Des piégeages de rongeurs ont été effectués avant et après utilisation des BK pour déterminer l'évolution de l'indice pulicidien. Des pièges à bougie ont été posés pendant une nuit à l'intérieur des maisons pour collecter des puces libres.

Efficacité intrinsèque de la méthode

Ces études ont été effectuées dans les cases pièges de l'IPM en place dans le village d'Ambohitrano (district de Moramanga) de Mars à Avril 2019. Elles consistaient à déterminer la capacité des puces d'un premier rat à infester un second rat après le passage du premier rat dans une BK.

IV. Résultats et discussion

Efficacité de la méthode sur le terrain

La diminution de l'indice pulcidien après le déploiement de la BK n'a pas été démontrée sauf dans un quartier de Toamasina où avaient été déployées des BK chargées d'insecticide (Figure 1).

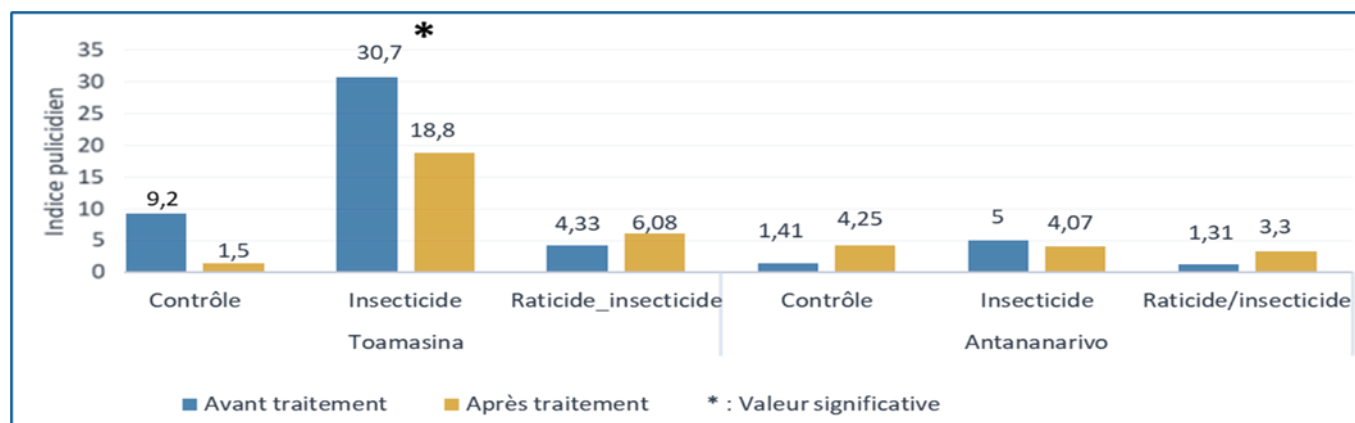


Figure 1. Indice pulcidien avant et après déploiement des BK

Efficacité intrinsèque de la méthode

La migration de puces de rats visitant les BK vers d'autres rats a été mise en évidence dans les cases pièges (Tableau 1).

Tableau 1. Taux de mortalité et de migration des puces après le passage de rats dans la BK

Mortalité des puces		Puces ayant migré vers un autre rat	
Témoin (%)	Traitée (%)	Témoin (%)	Traitée (%)
13/74 (17,6)	51/59 (86,4)	1/74 (0,4)	6/59 (10,2)

V. Impact

Les résultats issus de cette étude permettront de faire des recommandations au Ministère de la santé publique en matière de choix des techniques de lutte contre les réservoirs et vecteurs de la peste

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **Is the Kartman bait box a good tool for rat fleas control? Results from assessment in controlled conditions.** Nepomichene TN, Nasolofiononamahery NP, Rahelinirina S, Rajerison M, Girod R. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.

Entomo-puces-bio-vect		Biologie des puces vectrices de la peste à Madagascar et transmission vectorielle	
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 médiale, rgirod@pasteur.mg		Date de rédaction 15/01/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total -	
Co-investigateurs hors IPM : - Florent SEBBANE, <i>Yersinia pestis</i> & plague Unit, Institut Pasteur de Lille, France			
Date début : 01/10/2017	Date fin : 30/09/2020		
Financements : IPM - Unité d'entomologie médicale , fonds propres			
Mots-clés : <i>Synopsyllus fonquerniei</i>, <i>Xenopsylla cheopis</i>, biologie, peste, transmission vectorielle			

I. Contexte et justification

La compréhension des mécanismes liés à la transmission vectorielle des maladies nécessite l'acquisition de connaissances sur la biologie des insectes vecteurs impliqués. Plus particulièrement pour les puces vectrices de la peste humaine, les études de leur biologie et de leur cycle de développement apportent des connaissances sur les conditions (temporelles, biotiques et climatiques) nécessaires leur permettant de se multiplier et d'atteindre leur capacité à transmettre l'agent pathogène. Une bonne connaissance du mode de développement permet également d'optimiser les conditions de multiplication des populations pulicidiennes sous conditions contrôlées. L'étude de leur aptitude à transmettre la bactérie pesteuse (la compétence vectorielle) est d'une importance majeure à Madagascar où peu d'informations sont disponibles concernant les puces locales alors que la forme bubonique de la maladie reste persistante. Au moins deux espèces de puces, *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei* sont concernées par ces études biologiques.

II. Objectifs

Les objectifs sont:

- Déterminer la durée des stades pré-adultes (œuf, larves cocons) et la longévité de chaque espèce à l'état adulte ;
- Déterminer la compétence vectorielle de différentes populations pulicidiennes vis-à-vis de *Yersinia pestis*.

III. Méthodes

Pour l'étude du cycle de développement pré-adulte, les puces collectées sur terrain (générations G0) sont élevées dans des bocaux à l'obscurité, à température 25°C et humidité relative 75%. Vingt-et-un jours après la date de collecte, les G0 sont transférées dans de nouveaux bocaux afin de laisser les œufs, les larves et les cocons de la génération suivante (G1) se développer. Les adultes G1 sont identifiés et gorgés sur souriceaux pendant une nuit. Ils sont ensuite mis dans des bocaux par lot de 10 individus (5 mâles et 5 femelles) pour se reproduire. Les œufs pondus de génération G2 font l'objet d'un suivi quotidien. Les différents stades (œuf à larve L1, larve L1 à L2, larve L2 à L3, larve L3 à cocon et cocon à adulte) sont observés et les changements de stade notés.

Pour l'étude de la longévité, des adultes nouvellement émergés ont été sélectionnés à raison de 30 puces par lot (10 mâles et 20 femelles). Les individus sélectionnés ont été mis dans des capsules qui, à leur tour ont été déposées dans une chambre climatique (température 25°C et humidité relative 75%). Les puces ont été nourries avec des souriceaux une fois par semaine. Tous les jours, la mortalité et la ponte ont été observées et notées.

Le démarrage des activités sur la compétence vectorielle a commencé par l'élaboration de protocoles scientifiques et de HSE (Hygiène, Sécurité et Environnement). Des tests expérimentaux utilisant une souche avirulente de *Yersinia pestis* (#6/69) ont été effectués pour valider les protocoles établis.

IV. Résultats et discussion

Les activités étant en cours, les résultats présentés sont préliminaires. Globalement, les durées du stade pré-adulte (œuf à émergence adulte) ont été de 23-33 jours et 28-32 jours respectivement pour *X. cheopis* et *S. fonquerniei*. Des taux de mortalité considérables ont été notés et environ 44-46% des œufs ont pu arriver jusqu'au stade adulte. Les durées de chaque stade (œuf à larve L1, larve L1 à L2, ...) sont en cours d'analyse. Les durées de vie des puces femelles ont été plus longues comparées à celles des puces mâles : 83-116 jours (*X. cheopis*) et 85-120 jours (*S. fonquerniei*) contre 60-89 jours (*X. cheopis*) et 67-79 jours (*S. fonquerniei*).

Le protocole scientifique établi pour les infections expérimentales a permis d'identifier les différentes étapes à suivre pour tester l'aptitude des puces à s'infecter. Ce protocole consiste à préparer les puces à infecter et la souche *Y. pestis* infectante, préparer le dispositif permettant aux puces de se nourrir de sang infecté, réaliser l'infection expérimentale proprement dite et effectuer les suivis post-infections. Deux sessions de manipulations ont été effectuées pour tester la faisabilité du protocole scientifique (résultats en cours).

V. Impact

Ces activités de recherche sur la biologie et la compétence vectorielle permettront de mieux connaître les caractéristiques biologiques et vectorielles des populations pulicidiennes locales.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **Comparing rat blood vs. sheep blood for artificial feeding of the flea *Xenopsylla cheopis*.** Rafalimanana R, Ravaomanarivo LHR, Girod R, Harimalala L. 13th *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.

Entomo-puces-ports		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	Date de rédaction 14/01/2020 Lieux des travaux Mahajanga et Toamasina, Madagascar Port-Louis, Maurice Moroni et Anjouan, Comores Budget total 35 000 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Pablo TORTOSA , UMR PIMIT, Université de La Réunion, La Réunion, France			
Date début : 01/09/2017	Date fin : 31/12/2019	Durée (mois) : 28	
Financements : CIRAD via Région Réunion, fonds INTERREG V			
Mots-clés : Puces, mammifères hôtes, risque peste, îles de l'Océan Indien			

I. Contexte et justification

La peste humaine a été introduite pour la première fois à Madagascar en 1898 dans la zone portuaire de Toamasina. Elle s'est ensuite propagée dans les autres ports dont ceux d'Antsiranana en 1898, de Mahajanga en 1902 puis 1907 avant d'atteindre la région des Hauts-Plateaux Centraux où elle est devenue endémique. Les régions portuaires représentent par conséquent des zones à risque d'introduction pesteuse dans une île/un pays indemne. Madagascar effectue d'importants échanges commerciaux par voie maritime avec ses îles voisines et le risque d'introduction de cette maladie dans ces îles indemnes n'est pas à exclure. Il est donc nécessaire d'effectuer la surveillance des vecteurs et de leurs hôtes dans ces zones à risque à titre préventif. L'inventaire des espèces de vecteurs et de leurs hôtes ainsi que le diagnostic de l'infection chez ces insectes et mammifères font partie des activités de surveillance à entreprendre avant que des cas humains n'apparaissent.

II. Objectifs

Les objectifs sont:

- Inventorier et identifier les espèces de puces et de petits mammifères (rongeurs et insectivores) présentes dans les enceintes portuaires ;
- Diagnostiquer l'infection bactérienne sur les échantillons collectés.

III. Méthodes

Les zones portuaires de trois pays ont été concernées par les échantillonnages : Toamasina et Mahajanga pour Madagascar, Port-Louis pour Maurice et, Moroni et Anjouan pour Comores. Les échantillonnages sur terrain ont débuté en 2018 et ont été effectués trimestriellement dans les ports de Madagascar tandis que une fois par site pour les ports de Maurice et des Comores. Les pièges ont été appâtés et déposés tous les après-midis à l'intérieur des hangars et vérifiés le lendemain matin. Les petits mammifères capturés dans les pièges ont été récupérés et euthanasiés par dislocation cervicale. Leurs puces ont été collectées par brossage du pelage et en utilisant un aspirateur à puces, comptées et conservées dans l'éthanol 70%. La mensuration des animaux capturés a permis d'identifier les espèces. L'identification morphologique des puces a été effectuée au laboratoire à l'aide de clés d'identification. Le diagnostic à l'infection bactérienne chez les puces a été fait par la méthode PCR ciblant le gène *pla* de *Yersinia pestis* et en utilisant les amorces

Yp1/Yp2. Le diagnostic de l'infection chez les échantillons de mammifères sera à programmer ultérieurement.

IV. Résultats et discussion

Pour cette année 2019, cinq missions d'échantillonnage ont pu être effectuées dont une pour chacun des sites (Toamasina, Mahajanga, Port-Louis, Moroni et Anjouan). Au total, 145 petits mammifères ont été capturés pour toutes les missions effectuées (2018-2019) (Tableau 1). Trois espèces de mammifères hôtes ont été identifiées : le rat brun *Rattus norvegicus*, le rat noir *R. rattus* et la musaraigne *Suncus murinus*. Ces animaux ont permis de collecter 1535 puces identifiées comme appartenant à l'espèce *Xenopsylla cheopis*. Aucune puce n'a été trouvée infectée par *Y. pestis* après diagnostic par PCR.

Tableau 1 : Récapitulatif des données d'échantillonnage dans les zones portuaires de Madagascar, de Maurice et des Comores

Pays	Sites portuaires	Efforts de piégeage (Nb. Nuits*Nb. pièges)	Rendement de piégeage	Mammifères	Puces
Madagascar	Toamasina	1665 (15*111)	5,5%	91 (77 Rn, 3 Rr, 11 Sm)	1214 Xc
	Mahajanga	1620 (15*108)	1,8%	29 (18 Rn, 1 Rr, 10 Sm)	175 Xc
Maurice	Port-Louis	240 (3*80)	5%	12 (8 Rn, 3 Rr, 1 Sm)	20 Xc
Comores	Moroni	240 (3*80)	5%	12 (7 Rn, 5 Rr)	125 Xc
	Anjouan	80 (2*40)	1,3%	1 (1 Rn)	1 Xc
				145	1535

Rn : *Rattus norvegicus*, Rr : *Rattus rattus*, Sm : *Suncus murinus*, Xc : *Xenopsylla cheopis*

V. Impact

Ces travaux ont permis d'identifier la puce *X. cheopis*, vecteur majeur de la peste, ainsi que des petits mammifères, hôtes reconnus du bacille, dans cinq ports de la région Sud-Ouest de l'Océan Indien. Les échantillonnages visaient également à détecter la bactérie pesteuse chez les mammifères et les puces et donc, mettre en évidence la circulation de la peste dans les zones d'échanges inter-îles. Bien que le diagnostic de l'infection se soit révélé négatif sur les puces, il apparaît important d'effectuer régulièrement une surveillance au niveau portuaire afin de s'assurer que la bactérie pesteuse n'y circule pas.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **Rodent and flea monitoring for plague in seaports of the Indian Ocean islands.** Harimalala M, Rahelinirina S, Rakotobe Harimanana R, Ramihangihajason TR, Rajerison M, Girod R. 13th *Yersinia* International Symposium. 16-19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.

Entomo-puces-syst		Les puces de Madagascar: diversité spécifique et classification systématique	
Correspondant : Mireille HARIMALALA		Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 22/01/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total -
Co-investigateurs de l'IPM : - Tojo RAMIHANGIHASON , Unité d'entomologie médicale, tojo@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Jean-Bernard DUCHEMIN , Institut Pasteur de Guyane, Cayenne, Guyane			
Date début : 01/01/2017	Date fin : ND	Durée (mois): ND	
Financements : IPM - Unité d'entomologie médicale , fonds propres			
Mots-clés: Madagascar, puces, diversité, systématique			

I. Contexte et justification

Le nombre d'espèces de puces (Siphonaptères) décrites et recensées à Madagascar est régulièrement révisé à la hausse. La majorité de ces espèces sont endémiques et elles infestent les petits mammifères se trouvant dans les zones sylvatiques. Certaines espèces sont confirmées vectrices d'agents pathogènes pouvant affecter l'homme tandis que d'autres sont suspectées d'être impliquées seulement dans leur maintenance. Plus particulièrement pour Madagascar, un pays fortement affecté par la transmission vectorielle de la peste humaine, il est nécessaire de savoir identifier et inventorier les puces présentes. La connaissance de leur espèce d'appartenance permettra de distinguer les membres des différents rangs taxonomiques.

Ces activités d'identification spécifique et de classification systématique sont des étapes préliminaires importantes

- 1) dans l'étude de la biodiversité pulicidienne de Madagascar et
- 2) dans les études du mécanisme de transmission vectorielle de la peste.

II. Objectifs

Les objectifs sont de:

- Inventorier et décrire les espèces de puces présentes à Madagascar,
- Mettre à disposition une clé d'identification morphologique des différentes espèces.

III. Méthodes

Une bibliographie exhaustive a été effectuée dans le but de collecter toutes les informations concernant les espèces de puces présentes, décrites à Madagascar depuis les années 1950s jusqu'actuellement. Les espèces de puces ont été inventoriées et assignées à leurs rangs taxonomiques. Après classification systématique, les différents caractères morphologiques de distinction au niveau espèce ont été relevés pour chacune des espèces afin de mettre à jour la clé d'identification morphologique établie antérieurement (Duchemin, 2003).

IV. Résultats et discussion

Les puces de Madagascar appartiennent à 4 familles, 15 genres, 48 espèces et 1 espèce non-identifiée. Ces espèces sont pour leur grande majorité (36/48) endémiques.

Famille Pulicidae :

-**Sous-famille** : Tunginae ; **Genre** : *Tunga* ; **Espèce** : *T. penetrans*

-**Sous-famille** : Pulicinae ; **Genres** : *Pulex*, *Echidnophaga*, **Espèces** : *P. irritans*, *E. gallinacea*

-**Sous-famille** : Archeopsyllinae ; **Genres** : *Centetipsylla*, *Ctenocephalides* ; **Espèces** : *Ce. Madagascariensis**, *Ct. felis strongylus*, *Ct. Brygooi**

-**Sous-famille** : Xenopsyllinae ; **Genres** : *Xenopsylla*, *Synopsyllus** ; **Espèces** : *X. cheopis*, *X. petteri**, *X. brasiliensis*, *S. fonquerniei*, *S. smiti*, *S. estradei*, *S. girardi*, *S. robici*

Famille : Ctenophtalmidae

-**Sous-famille** : Dinopsyllinae ; **Genre** : *Dinopsyllus* ; **Espèces** : *D. brachypecten**, *D. flacourti**, *D. tsaratananae**

Famille : Leptopsyllidae

-**Sous-famille** : Leptopsyllinae ; **Genres** : *Leptopsylla*, *Paractenopsyllus**, *Tsaractenus** ; **Espèces** : *L. segnis*, *P. kerguisteli*, *P. pauliani*, *P. grandidieri*, *P. petiti*, *P. viettei*, *P. vauceli*, *P. randrianasoloi*, *P. albignaci*, *P. goodmani*, *P. rouxi*, *P. raxworthyi*, *P. duplantieri*, *P. juliamarinus*, *P. ratovonjato*i, *P. gemelli*, *P. oconnori*, *P. beaucournui*, *P. madagascariensis*, *P. exspectatus*, *T. grenieri*, *T. rodhaini*, *T. clavator*

Famille : Ischnopsyllidae

-**Sous-famille** : Ischnopsyllinae ; **Genres** : *Araeopsylla*, *Lagaropsylla*, *Dampfia*, **Espèces** : *A. martialis*, *A. goodmani**, *L. incerta**, *L. hoogstraali*, *L. consularis*, *L. idae*, *L. makay**, *D. grahami grahami*

-**Sous-famille** : Thaumapsyllinae ; **Genre** : *Thaumapsylla* ; **Espèce** : non-déterminée

La clé d'identification morphologique mise à jour est composée de deux grandes parties :

- Partie A : Clé d'identification de 15 genres, d'identification d'espèce quand le genre est représenté par une seule espèce
- Partie B : divisée en 8 sections (section I à section VIII) ; clé d'identification pour chacune des espèces des genres restants (genres à plusieurs espèces).

Ce travail est l'objet d'un article en cours de préparation.

V. Impact

En plus des informations fournies pour la recherche en biodiversité des espèces, ce travail a son importance dans l'identification des espèces pouvant avoir un intérêt médical à Madagascar et fournissent un substrat essentiel aux études d'écologie vectorielle visant à améliorer les connaissances sur les modalités de maintenance et d'émergence de la peste humaine.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-resist-albo		Caractérisation des mécanismes biochimiques et moléculaires de la résistance aux insecticides chez <i>Aedes albopictus</i> à Madagascar	
Correspondant : Fara RAHARIMALALA		Email : rfaranantenaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 07/02/2020 Lieux des travaux Antananarivo et villes de province, Madagascar Budget total 12 000 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Jean-Philippe DAVID , Laboratoire d'écologie alpine (LECA), UMR 5553 CNRS- Université de Grenoble, France			
Date début : 01/03/2018	Date fin : 30/02/2021	Durée (mois) : 36	
Financements : Stellenbosch Institute for Advanced Research , bourse IsoLomso			
Mots-clés : <i>Aedes albopictus</i>, résistance aux insecticides, NGS, Madagascar			

I. Contexte et justification

A Madagascar, *Aedes albopictus* est l'un des moustiques vecteurs reconnus d'arbovirus d'intérêt sanitaire majeur (dengue, chikungunya...). Cette espèce ne fait pas l'objet de mesures de lutte antivectorielle spécifiques dans le pays. Pour autant, les insecticides sont largement utilisés dans le secteur de l'agriculture et de l'élevage mais aussi en santé humaine, notamment pour lutter contre les anophèles vecteurs du paludisme, impactant ainsi le biotope de cette espèce. Des études antérieures menées par notre unité de 2015 à 2018 ont montré la résistance de populations d'*Ae. albopictus* provenant de certaines régions de l'île à plusieurs matières actives telles que le DDT ou la deltaméthrine.

II. Objectifs

Ce projet de recherche vise à explorer de nouveaux outils pour détecter et caractériser la résistance aux insecticides chez *Ae. albopictus* à Madagascar par la méthode de Next Generation Sequencing (NGS). L'objectif à terme est de développer des outils permettant de détecter rapidement la présence de la résistance aux insecticides chez les vecteurs de maladies sur le terrain.

III. Méthodes

Sélection de populations composites par la deltaméthrine à 0,05%

Une population composite (PC) d'*Ae. albopictus* de Madagascar a été créée en mélangeant neuf populations de terrain en proportions égales. Cette PC a été élevée pendant quatre générations puis divisée en deux sous-populations: l'une maintenue sans sélection insecticide (témoins, PCNS) et l'autre sélectionnée par exposition à la deltaméthrine à 0,05% pendant plusieurs générations afin d'augmenter la fréquence des allèles de résistance (PCR, pression de sélection d'environ 80 % de mortalité à chaque génération).

Analyse des séquences d'ARN (transcriptome complet)

Les lignées PCR et PCNS ont été comparées par ARN-seq afin d'identifier les gènes transcrits de manière différentielle et les polymorphismes (échelle du transcriptome entier) entre les lignées PCR et PCNS après sélection. Pour chaque lignée, trois lots de 25 femelles âgées de cinq jours ont été utilisés pour l'extraction de l'ARN (trois réplicats biologiques). Les banques d'ADN complémentaire (ADNc) ont été séquencées sur une plateforme Illumina (75 lectures par paire de base) avec une profondeur de séquençage ajustée pour atteindre au moins 40 millions de lectures par réplicat biologique.

Analyse ciblée des séquences d'ADN

Les lignées PCR et PCNS ont été comparées par séquençage d'ADN ciblé profond afin d'identifier les variations du nombre de copies et les polymorphismes dans un ensemble de plus de 850 gènes cibles (gènes codant pour les enzymes de détoxification, les transporteurs, les récepteurs nerveux et les protéines de la cuticule, potentiellement impliqués dans la résistance aux insecticides chez les moustiques). Pour chaque bibliothèque, les régions cibles ont été capturées en utilisant le système d'enrichissement SureSelect (Agilent), puis séquencées sur une plateforme illumina avec une profondeur de séquençage ajustée pour atteindre une couverture moyenne de 100 fois sur les régions ciblées.

IV. Résultats et discussion

Cette étude est en cours. Après analyse préliminaire des données, la comparaison des deux lignées par RNAseq a permis de détecter plus de 1809 gènes bruts, incluant 645 gènes candidats à la résistance aux insecticides (Figure 1)

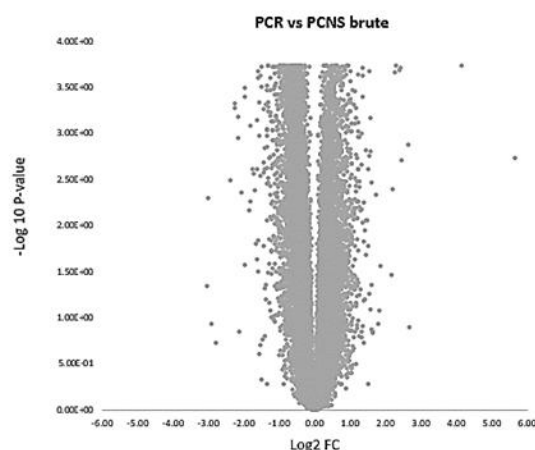


Figure 1. Volcanoplot des différents gènes obtenus par RNAseq chez les lignées PCR et PCNS

V. Impact

Une analyse croisée intégrée des données sur les séquences d'ARN et d'ADN permettra d'identifier des marqueurs potentiels de la résistance à la deltaméthrine (expression différentielle des gènes, variations du nombre de copies de gènes (CNV) et polymorphismes). Un ensemble de 10 marqueurs sera ensuite validé à l'aide d'approches fonctionnelles.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Cartographie de la résistance aux insecticides chez les moustiques de la Zone Sud-Ouest de l'Océan Indien.** Raharimalala FN, Garros C, Girod R. Journée scientifique du DP-One Health. 4-7 février 2019. Sainte Clotilde, La Réunion, France.

VI.3. Communications affichées

- **Public health issue by Insecticide resistance in insect vectors in Indian Ocean. How to face?** Raharimalala FN, Nepomichène TN, Cardinal E, Girod R. Connecting Minds in Africa Conference. 25-27 September 2019. Nairobi, Kenya.

Entomo-resist-puces		Révision des modes opératoires pour l'évaluation de la résistance de la puce du rat <i>Xenopsylla cheopis</i> aux insecticides et caractérisation des mécanismes associés	
Correspondant : Fara RAHARIMALALA		Email : rfaranantenaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 24/09/2019 Lieux des travaux Madagascar Budget total 65 000 US\$
Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD, Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA, Unité d'entomologie médicale, hmireille@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - David WAGNER, Pathogen and Microbiome Institute / Biodefense and Disease Ecology Center, Northern Arizona University, Arizona, USA - Adelaïde MIARINJARA, Rocky Mountains Laboratories, National Institute for Allergy and Infectious Diseases, Montana, USA			
Date début : 20/01/2019	Date fin : 20/11/2019	Durée (mois) : 10	
Financements : OMS, Programme spécial TDR			
Mots-clés : <i>Xenopsylla cheopis</i> , insecticides, résistance, mécanismes, Madagascar			

I. Contexte et justification

A Madagascar, la peste est endémique et la lutte antivectorielle est un élément clé de la gestion des épidémies. Le suivi de la résistance aux insecticides chez les puces vectrices permet d'orienter le choix de matières actives efficaces et la stratégie de lutte antivectorielle. L'étude en routine de la sensibilité aux insecticides des populations de puces du rat à Madagascar a permis d'identifier certaines limites au test standard proposé par OMS, liées notamment au substrat d'exposition, aux doses diagnostiques et aux temps d'exposition proposés dans les protocoles standards. Par ailleurs, aucune donnée n'était disponible concernant les marqueurs moléculaires ou biochimiques de la résistance chez la puce *Xenopsylla cheopis* à Madagascar.

II. Objectifs

Ce projet vise d'une part à améliorer les modes opératoires permettant de détecter et d'évaluer les niveaux de sensibilité/résistance des puces aux insecticides et d'autre part à identifier des marqueurs biochimiques et moléculaires associés à cette résistance.

III. Méthodes

Révision des tests *in vivo* d'exposition des puces aux insecticides

Plusieurs modalités d'utilisation du substrat d'exposition (papier en position verticale dans les tubes, en position horizontale au fond des tubes ou dans des boîtes de Petri en plastique) sur les résultats des tests *in vivo* ont été évaluées. De même que l'utilisation de boîtes de Pétri en verre et de bouteilles type CDC imprégnées d'insecticide. Différents temps d'exposition ont été également évalués.

Approche biochimique

Les tests biochimiques permettent de détecter la surproduction de certaines enzymes liée à la résistance métabolique chez les insectes. L'objectif était de détecter une surproduction de α - et de β -estérase non spécifique, d'oxydases à fonctions mixtes (MFO), de glutathion-S-transférase (GST) par spectrométrie en microplaques.

Approche moléculaire

Une PCR permettant de séquencer les segments 4-6 du domaine II du canal ionique para-sodique (qui couvre 9 sites de SNP potentiellement liés à la résistance) a été mise au point. La PCR a été réalisée sur 920 puces collectées dans 21 sites de Madagascar et dont le phénotype de sensibilité/résistance à certains pyréthrinoides de synthèse était connu. Les données phénotypiques et génotypiques ont été comparées.

IV. Résultats et discussion

Révision des tests *in vivo* : l'impact d'exposition des puces sur un support papier vertical (test OMS standard) ou horizontal sur une souche sensible (RML, Montana, USA) et de quatre souches de puces de Madagascar a montré qu'il y avait une différence significative de mortalité uniquement avec les souches résistantes.

Recherche de surproduction d'enzyme de détoxification des insecticides : une production élevée de l'oxydase P450 a été constatée chez plusieurs souches de puces de phénotype résistant. Cette surproduction pourrait correspondre à une résistance métabolique liée aux pyréthrinoides.

Recherche de mutations génétiques associées à la résistance : Deux SNPs de la région séquencée ont été retrouvés chez des puces de phénotype résistant et semblent donc être associés à cette résistance. Ils ont été trouvés en position AA1014 qui est le site de mutations associées à la résistance connu chez de nombreuses espèces d'insectes. 86% des puces présentaient les 2 SNPs en position AA1014. Seulement 2% des puces testées ne présentaient pas de SNPs en position AA1014.

V. Impact

Les résultats de ces travaux doivent permettre d'améliorer les modalités de réalisation des tests *in vivo* pour détecter et évaluer les niveaux de résistance aux insecticides dans les populations de puces vectrices de la peste à Madagascar. L'identification des marqueurs moléculaires et biochimiques de la résistance pourrait à terme permettre de disposer d'un outil fiable et rapide pour détecter et suivre l'évolution de la résistance aux insecticides sur le territoire.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **Review of the current protocol for evaluating the susceptibility of the rat flea *Xenopsylla cheopis* to insecticides.** Raharimalala FN, Raveloson OA, Randrianjatovo MN, Harimalala M, Miarinjara A, Girod R. 13th *Yersinia* International Symposium. 16-18 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Insecticide resistance mutations in fleas that transmit plague in Madagascar.** Hutton SM, Miarinjara A, Stone NE, Gage KL, Busch JD, Rajerison M, Wagner DM, Girod R. 13th *Yersinia* International Symposium. 16-18 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Fleas that transmit plague in Madagascar have pesticide resistance mutations.** Hutton MH, Stone NE, Miarinjara A, Girod R, Rakotomanga MN, Rakotobe Harimanana R, Gage KL, Busch JD, Wagner DM. 58th Annual meeting of the Arizona/Southern Nevada branch of the American Society for Microbiology. 13 avril 2019. Flagstaff, Arizona, 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 RANDREMANANA		Email : rrendrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 07/02/2020 Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar Bangui, République Centrafricaine Budget total : 2,300 M°€ (425 822€ pour Madagascar)
Co-investigateurs de l'IPM :			
- Maheniasy RAKOTONDRAINPIANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, r.maheniasy@pasteur.mg - Elliot RAKOTOMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliotfara@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, Unité de Bactériologie Expérimentale, jmcollard@pasteur.mg - Inès VIGAN-WOMAS, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, ines@pasteur.mg - Alexandra BASTARAUD, LHAE, 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-investigateurs hors IPM :			
- Philippe SANSONETTI, Institut Pasteur, Paris (IPP) - Pascale VONAESCH, IPP - Tamara GILES-VERNICKE, IPP - Maria DORIA, IPP - Annick ROBINSON, CHUMET, Antananarivo - Francis Allen HUNALD, CHUJRA, 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 : 11/2017	Date fin : 31/12/2021	Durée (mois) : 49	
Financements : 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			

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 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. Une étude sur la relation émotionnelle, entre un enfant et sa mère d'une part et les autres membres de sa famille d'autre part, a été réalisée conjointement par l'équipe de la partie socio-anthropologique et celle du développement psychomoteur auprès de huit familles déjà inclus (quatre familles d'enfants en retard de croissance sévère et quatre enfants en bonne croissance) en septembre 2019. Pour l'étude socio-anthropologique, 13 entretiens auprès des acteurs institutionnels auprès des ministères, ONG et des Institutions Onusiennes sur le contexte institutionnel c'est-à-dire les politiques et stratégies en terme de nutrition, d'assainissement, eau et d'hygiène et les impacts des crises socio-politiques sur leur mise œuvre ont été réalisés afin de compléter les données collectées dans le *fokontany* d'Ankasina en 2018.

IV. Résultats et discussion

En 2019, nous avons commencé les analyses des données collectées. Nous avons évalué les facteurs liés au risque de retard de croissance et avons pu mettre en évidence l'anémie, d'autres comorbidités (diarrhée, dermatite ou toux), le faible niveau d'éducation de la mère et les mauvaises pratiques d'hygiène comme facteurs associés au retard de croissance. Nous avons également identifié les facteurs associés à la coexistence de l'anémie et du retard de croissance et à la survenue de l'une de ces affections. Nous avons constaté que les enfants de mères sans éducation formelle et ayant l'âge précoce de la première grossesse étaient plus susceptibles de souffrir simultanément d'anémie et de retard de croissance que de ne présenter aucun problème nutritionnel. Les risques de souffrir d'anémie et de retard de croissance ou d'au moins l'un des deux problèmes nutritionnels étaient plus élevés chez les enfants de faible poids à la naissance et avait une carence en fer. Nous avons également évalués différents biomarqueurs potentiels de l'entéropathie environnementale, notamment la protéine C-réactive (CRP) pour l'infection systémique, la

calprotectine et l'alpha-antitrypsine pour l'inflammation des muqueuses de l'intestin, le test d'absorption des sucres lactitol et mannitol pour la perméabilité de l'intestin et la citrulline, un marqueur de la masse des entérocytes. Nos résultats n'ont montré aucune association de ces biomarqueurs avec le retard de croissance, ce qui suggère que les mécanismes physiopathologiques sont plus complexes que prévu et que l'EEP pourrait ne pas être systématiquement associé au retard de croissance, mais présent dans seulement une sous-fraction d'enfants affectés. De plus, nous n'avons trouvé qu'un petit sous-groupe d'enfants présentant des marqueurs d'inflammation élevés (> 30%) et encore moins avec des modifications de la masse des entérocytes (> 5%), ce qui suggère que l'inflammation intestinale et l'atrophie intestinale pourraient être moins répandues chez les enfants souffrant de retard de croissance par rapport aux prévisions initiales. Différents modèles multivariés seront menés pour confirmer ces résultats. Dans le cadre de l'étude socio-anthropologique, bien que les enfants en bonne croissance et en retard de croissance se trouvent dans un milieu de vie avec une insalubrité généralisée, les observations et les entretiens approfondis ont montré que ces enfants vivent dans des circonstances différentes en termes de relation matrimoniale des parents (rupture ou non), de structure familiale (nucléaire ou élargie) et de l'organisation de l'espace habité (cour clôturée ou non). Ces circonstances influent les mécanismes sociaux autour de l'enfant en termes d'éducation en générale, d'hygiène et d'alimentation, et peuvent impacter sa santé et sa trajectoire de la croissance à long termes. Ces premières constatations vont être analysées d'une manière approfondie et mises en relation avec la politique publique locale en termes de nutrition, d'assainissement et d'hygiène pour pouvoir comprendre la situation dans le quartier.

La restitution des résultats à Madagascar a été effectuée en mars 2019 à l'IPM en présence des partenaires techniques et financiers œuvrant dans le domaine de la nutrition.

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

- Néant

EPI-RC-ALERT		Aspects cliniques, gravité, prise en charge et issues des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne	
Correspondant : Aina HARIMANANA		Email : aharim@pasteur.mg Tél : +261 20 22 590 19	Date de rédaction 16/02/2019 Lieux des travaux CHUJRB MHURAM Budget total 125 771 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Rila RATOVOSON , Epidémiologie et de Recherche Clinique, rila@pasteur.mg - Minoarisoa Rajerison , Unité PESTE, mino@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Mamy Randria , Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana			
Date début : 01/12/2017	Date fin : 30/11/2022	Durée (mois) : 60	
Financements : Union européenne, Programme European and Developing Countries Clinical Trials Partnership, Grant RIA2016E-1612			
Mots-clés : Afrique subsaharienne, Epidémie, Fièvre, Gestion des soins aux patients, Recherche clinique			

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 sa propagation. Implémenter des recherches cliniques, en respectant les normes et l'éthique est un des éléments clés pour répondre aux épidémies. Le projet ALERT (African coALition for Epidemic Research, Response and Training) 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 ALERT regroupe 21 institutions de 13 pays (4 européens et 9 africains).

Plus de 60% des décès en Afrique sont liés à des maladies infectieuses et plus de 50% des décès liés aux maladies infectieuses dans le monde se produisent en Afrique. L'OMS a donc déclaré que « des études multicentriques sur les causes de fièvre sont nécessaires pour identifier les principales affections pouvant être traitées » et « fournir des preuves pour l'adaptation des algorithmes cliniques de gestion de la fièvre par les pays » ; et que des études sur « l'importance des maladies fébriles pour les populations et les patients sont nécessaires » pour « produire des recommandations basées sur des preuves pour la prise en charge des patients fébriles, améliorer l'état de santé, réduire la prévalence des maladies graves et des décès et maintenir l'efficacité des médicaments ».

II. Objectifs

Le projet vise à permettre aux pays en Afrique Sub-saharienne 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 réglementations 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)

Dans le cadre du WP1, les objectifs ont été i) d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, les aspects cliniques, la gravité et la prise en charge des maladies fébriles, ii) d'estimer les issues (résolution, non résolution, décès) et les facteurs associés aux issues (résolution, non résolution, décès) (projet FISSA).

III. Méthodes

Pour le WP1, l'étude sera menée au niveau du CHUJR Befelatanana et du CHRD Moramanga. Les critères d'inclusion sont fièvre en cours objectivement mesurée, telle que définie par une température axillaire > 37,5°C ou température tympanique ou orale ou rectale > 38°C (12–14) et la faisabilité de suivi. Les sujets seront suivis à J7, 14 et 21 pour évaluer l'évolution de leur maladie et apprécier leur état. La taille d'échantillon est de 625 par sites

IV. Résultats et discussion

- Octobre 2019 : Réunion organisée l'African Academy of Sciences pour identifier les gaps en matière de recherche clinique en Afrique (Tanzanie)
- 20-26 novembre 2019 : formation des cliniciens sur le projet FISSA (CHUJRB, MHURAM), cette formation a été organisée avec les responsables du WP1

V. Impact

- **Intérêt pour la recherche** : Intégration de Madagascar dans la Coalition africaine pour la recherche, l'intervention et la formation en matière d'épidémie
- **Intérêt en santé publique** : Identification des pistes d'amélioration de la prise en charge des patients en cas de fièvre

VI. Productions scientifiques

- 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 - Tojonirina RABEHASIMBOLA, EPI-RC, rabehasimbolatj@pasteur.mg - Jean-Marius RAKOTONDRAMANGA, EPI-RC, rjmarius@pasteur.mg - Bienvenue RAHOILJAONA, EPI-RC, rbienvenue@pasteur.mg - Masiarivony RAVAOARIMANGA, EPI-RC, masiarivony@pasteur.mg - Antonio RAKOTOARISON, EPI-RC, antonio@pasteur.mg		Date de rédaction 31/01/2019 Lieux des travaux 11 centres de reference biologique, Madagascar Budget total 66 300 USD	
Collaborateurs IPM et hors IPM pour les cours internationaux - Hélène GUIIS, EPI-RC/CIRAD, helene.guis@pasteur.mg - Daouda KASSIE, EPI-RC/CIRAD, daouda.kassie@cirad.fr - Juliette PAIREAU, IP Paris, juliette.paireau@pasteur.fr			
Date début : 01/09/2018	Date fin : 31/08/2019		
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

Depuis 2018, la Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Epidémiologique et de la Riposte (DVSSER) du Ministère de la Santé Publique malagasy (MSANP) est chargée de coordonner l'ensemble de la surveillance syndromique et de la surveillance en milieu hospitalier. Le système de surveillance électronique du Ministère de la santé publique couvre actuellement 51/114 districts sanitaires assurant ainsi la notification de 28 maladies. Depuis 2019, 11 sites sentinelles pour la fièvre fonctionnent comme des "sites sentinelles de référence biologique" (CSB_R), ayant la capacité d'effectuer des prélèvements biologiques pour la grippe, les arbovirus et la diarrhée. Les analyses biologiques sont assurées par l'unité de virologie de l'Institut Pasteur de M. L'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC) de l'IPM continue à appuyer le MSANP dans cette surveillance.

Dans le cadre du projet ASIDE, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) participe à un partage de méthodes et techniques de collecte et d'analyses de données de surveillance avec l'Institut Pasteur de Dakar (IPD), l'Institut Pasteur de Bangui (IPB) et le Centre Pasteur de Cameroun (CPC). Dans ce cadre, 2 outils qui ont un intérêt croissant dans la surveillance épidémiologique sont utilisés : (i) les Systèmes d'Information Géographique (SIG) qui permettent la représentation, l'analyse et la caractérisation de la composante spatio-temporelle des phénomènes de santé et (ii) les méthodes d'analyses multicritères spatialisées (AMCS) basées sur les connaissances pour la cartographie des risques épidémiologiques.

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

Surveillance biologique : Tous les échantillons sont envoyés à l'Unité de virologie de l'IPM pour des analyses biologiques. Il existe une étroite collaboration avec le Ministère de la santé ; cependant, le transfert de données cliniques à l'IPM pour compléter la surveillance biologique doit être mis en place sur une base régulière (communication bidirectionnelle des données). Enfin, l'Unité d'épidémiologie et de recherche clinique, l'Unité de virologie et l'Unité peste apportent leur soutien au Ministère de la santé pour la confirmation des cas et les investigations d'épidémies, principalement lors des alertes à la rougeole et à la peste.

Harmonisation des outils de collecte et d'analyse de données : Des réunions mensuelles inter-pays par Skype ont été adoptées pour le suivi du projet. Une réunion annuelle a eu lieu à Paris du 11 au 13 juin 2019.

Cours international de Système d'Information Géographique et d'Analyse Multi Critère Spatialisée (AMCS) : Le cours à l'IPM du 08 au 19 avril 2019 a été cofinancé par l'association du Réseau International des Instituts Pasteur.

IV. Résultats et discussion

Surveillance biologique : Au total, 10 alertes ont été identifiées par le système de surveillance biologique en 2019 dont 4 confirmées (2 liées à des *Flavivirus* à Toamasina I et Fianarantsoa I, 1 liée au *Virus respiratoire syncytial* à Antananarivo Renivohitra et 1 reliée à une coïnfection *Rotavirus*, *Campylobacter*, *Shigella spp* et *Giardia* à Antsirabe I). Toutes ces alertes étaient contrôlées au niveau local par l'équipe du district sanitaire et par la sensibilisation de la population aux mesures de préventions.

Harmonisation des outils de collectes et analyse de données : après nettoyage des données, l'analyse des fiches de collecte de données individuelles depuis 2007 est en cours. L'analyse est basée sur le plan d'analyse rédigé et validé, en collaboration avec les autres instituts participant au projet ASIDE. La codification automatisée en CIM10 des motifs d'entrées aux 18 centres hospitaliers du réseau sentinelle a été effectuée, un article est en cours de rédaction.

Cours internationaux de Système d'Information Géographique et d'Analyse Multi Critère Spatialisée : Au total 104 dossiers de candidatures ont été reçus de 11 pays. Vingt neuf participants ont été retenus pour les deux semaines de cours dont 14 femmes et 15 hommes. Parmi les 12 participants internationaux, 6 participants venaient du RIIP et le reste venait d'autres pays. L'auto-évaluation des participants a montré que les niveaux d'acquisition des différents modules varient de 41 à 88% pour la catégorie « parfaitement acquis », 6 à 53 % pour « acquis à 50% ». Environ 6% ont répondu « non acquis » concernant le module d'analyse thématique et pratique sur terrain.

V. Productions scientifiques

Néant

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	
Responsables scientifiques : - Laurence BARIL, EPI-RC laurencebaril1@gmail.com - Antoine FLAHAUT -Université de Genève, Suisse - Institut de Global Santé (ISG)			
Investigateur Principal, hors IPM : - Olga DE SANTIS, Institut de Santé Globale, Université Genève, Suisse			
Co-investigateurs de l'IPM : - Laurence RANDRIANASOLO, EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA, EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Vaomalalala RAHARIMANGA, EPI-RC, vmalala@pasteur.mg - Claudia FILIPPONE, CNR, Unité de virologie, cfilippone@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, CNR, Unité de virologie, soafy@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Jean de la Croix RASOLONJATOVO, CHU Analankininina, Toamasina - Stéphane RALANDISON, CHU Morafeno, Toamasina - Alberte RAZAFITSITAMY, CSB II Ankirihiry - Daniel RANDRIAMIARAVONJY, Dispensaire Urbain de Toamasina - Emilie POTHIN, Swiss TPH - Christian LENGELER, Swiss TPH - Pie MUELLER, Swiss TPH - Kaiser LAURENT, Geneva Center for Emerging Viral Diseases - Anajav SAKUNTABHAI, Institut Pasteur à Paris - Mark LATHROP, McGill University and Genome Quebec Innovation Centre, Montreal, Canada - Philippe DUSSART, Unité de Virologie - Institut Pasteur de Cambodge			
Date début : 01/03/2019		Date fin : 30/09/2020	
		Durée (mois) : 18	
Financements : Fond National Suisse, INSERM			
Mots-clés : Dengue, Epidemiologie, Asymptomatique, Océan Indien			

Date de rédaction
15/02/2020

Lieux des travaux
Toamasina,
Madagascar

Budget total
2200 EUR

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.

L'expression 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

Le vecteur principal à Madagascar est l'*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 et de l'évolution de l'épidémie ne sont pas connus, 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 détecté a été réalisé dans 2 centres de santé de base 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 ont été invités à participer à l'étude. Il est prévu d'inclure 1 600 sujets autour du cas index en suivant un design de recrutement de cluster géographique autour de cas index.

Les données ont été 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). Les prélèvements de sang ont été utilisés au laboratoire pour la réalisation de la sérologie IgM et du RT-PCR. Par ailleurs, les échantillons biologiques ont été conservés dans le but d'effectuer ultérieurement des recherches de l'infection et excrétion virale. Ils serviront également à compléter les autres causes étiologiques possibles (CHIKV et ZIKV par exemple) ainsi que des analyses génétiques.

IV. Résultats attendus

Du 17 avril au 31 décembre 2019, 1 782 cas de fièvre ou histoire de fièvre (4 jours) ont été enregistrés au niveau de 2 centres de santé de base (Dispensaire Urbain de Toamasina et CSB II Ankirihiry). Parmi eux, 1 269 patients ont répondu aux critères d'inclusion et ont fait l'objet de TDR Dengue. Dix étaient positifs sur TDR dengue : 6 en NS1, 3 en IgM, 1 en NS1 et en IgM. Ils étaient tous négatifs en RT-PCR dengue et un sujet avait une sérologie IgM positive (sans augmentation significative du titre des anticorps IgM).

Deux cent soixante-cinq personnes (265) autour de 8 cas index ont été incluses. Aucune n'était positive ni en RT PCR ni en sérologie IgM.

Au total, jusqu'à ce jour aucun cas de dengue n'a été confirmé ni au niveau des centres de santé de bases, ni au niveau communautaire.

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. Productions scientifiques

- 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 , Epidémiologie et de Recherche Clinique, chiarellam@pasteur.mg - Laurence BARIL , Epidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Vincent Michel RAKOTOARINOME , Direction des Services Vétérinaires (DSV), Antananarivo (Madagascar) - Tantely RANDRIAMPARANY , Laboratoire Nationale de Diagnostic Vétérinaire (LNDV), Antananarivo (Madagascar) - Vincent PORPHYRE , Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), Montpellier (France)			
Date début : 01/03/2019	Date fin : 31/07/2020	Durée (mois) : 5	
Financements : INTERREG-V Qualinnov II			
Mots-clés : Géographie - Santé - Hormones - Risque - Porcs - Eleveurs			

Date de rédaction
23/01/2020

Lieux des travaux
Bongolava,
Itasy,
Vakinankaratra
Madagascar

Budget total
5 000 €

I. Contexte et justification

En 2013, une étude menée par le CIRAD, la Direction des Services Vétérinaires (DSV) à Madagascar et l'ONIRIS (Nantes) a mis en lumière l'utilisation détournée en élevage porcin d'une hormone de synthèse (Medroxyprogestérone Acétate – MPA) initialement utilisée pour la contraception féminine humaine et distribuée largement pour le planning familial. Le Ministère de la Santé malagasy 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 de 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.

II. Objectifs

II.1. Objectif principal

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

II.2. Objectifs secondaires

- Décrire à partir des données recueillies dans les institutions de la ville d'Antananarivo les zones potentielles à risque d'utilisation de MPA dans les élevages de porcs;
- Réaliser des enquêtes auprès des éleveurs de porcs dans les zones potentielles à haut, moyen et faible risque d'utilisation de MPA dans les élevages de porcs.

III. Méthodes

La présente étude comprend 2 volets : un volet portant sur la cartographie par MCDA à l'échelle de tout Madagascar (mars à décembre 2019) et un volet portant sur une enquête auprès de différents acteurs concernés à des échelles locales (régionales) (Mars à Juillet 2020)

La méthode adoptée dans cette étude est une Aide à la Décision Multicritères (MCDA) pour produire des cartes de risque pour l'utilisation de 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. Elle consiste à identifier des facteurs de risque géolocalisables, sélectionner les plus pertinentes, les standardiser (entre 0 et 1), faire attribuer des poids à chacun des facteurs de risque par des professionnels, combiner les cartes issues de la cartographie des facteurs pour produire une carte finale.

La méthode adoptée pour l'enquête au niveau régional sur l'« *Analyse des circuits de distribution informels des médicaments vétérinaires et des hormones de synthèse* » consiste à faire des enquêtes qualitatives qui seront conduites dans des élevages, sur des marchés et auprès de vendeurs de médicaments vétérinaires n'ayant pas d'autorisation officielle de vente et susceptible de commercialiser les produits ciblés (MPA).

IV. Résultats et discussion

Une première cartographie a été réalisée en 2018 sur les bases de données disponibles sur internet avant le démarrage effectif du projet. Une collecte de données supplémentaires a été réalisée en 2019, afin d'intégrer de nouvelles variables pour améliorer la première cartographie proposée en 2018 des zones à risque d'utilisation de MPA dans les élevages de porcs. En outre, d'autres enquêtes ont été réalisées auprès de structures officielles de distribution des médicaments vétérinaires et ont permis de mieux identifier après la cartographie, des zones pour le second volet de l'étude.

Les facteurs sélectionnés ont été classés en 3 catégories : L'émission, facteurs favorisant potentiellement l'usage de MPA par les femmes (densités de femmes potentiellement utilisatrices régulières de MPA, quantités des MPA distribués, zones d'intervention des ONG, religion protestante, densité des formations sanitaires), la réception, proxy favorisant potentiellement l'usage de MPA sur les porcs (densités de porcs femelles de plus d'un an de races améliorées, densités de porcs femelles plus d'un an de races locales) et la transmission, facteurs favorisant de lien entre l'émission et la réception (taux de personnes en dessous du seuil de pauvreté, densité d'agents de vétérinaires, densité de vétérinaires, distance d'accès aux formations sanitaires)

Une carte de synthèse des zones à risque a été produite (Figure 1). Les niveaux de risques prédits varient entre 0,1 (bleu sur la carte) et 0,75 (rouge sur la carte). Les régions les plus à risque sont essentiellement Analamanga, Itasy, Bongolava, Vakinankaratra, Betsiboka et le Nord-est de la région Sofia.

Cette carte sera confrontée avec des données de prélèvements réalisés dans les abattoirs, afin d'en vérifier la pertinence. Cette confrontation se fera dans un premier temps avec des données recueillies en 2013 par le Laboratoire National de Diagnostic Vétérinaire (LNDV) de Madagascar puis en second lieu avec des données à recueillir en 2020.

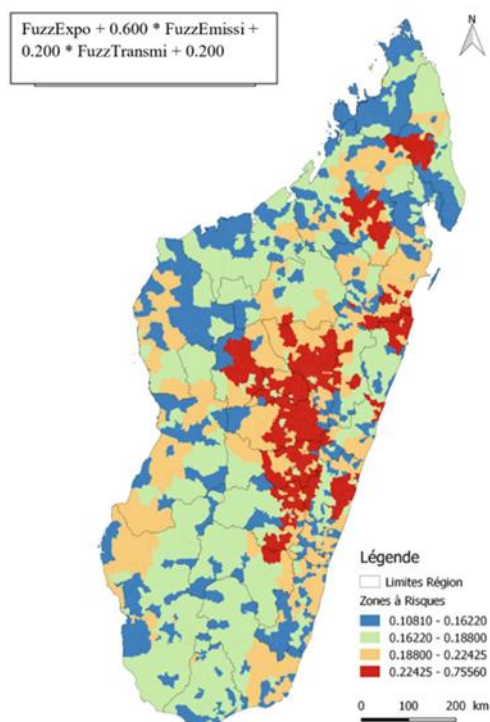


Figure 1 : Cartographie des zones potentielles à risque d'utilisation de l'hormone Medroxy Progestérone Acetate (MPA) dans les élevages de porcs à Madagascar.

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 pourra proposer des stratégies pertinentes de sensibilisation des éleveurs et suggestion dans la distribution des contraceptifs injectables féminins, notamment la MPA.

VI. Productions scientifiques

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		Cohorte Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas in Madagascar (MHURAM)		
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 - Reziky MANGAHASIMBOLA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, mreziky@pasteur.mg		Date de rédaction 12/02/2020 Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Budget total 40 000 €		
Co-investigateur hors IPM : - ND				
Date début : 01/10/2012	Date fin : ND			Durée (mois) :
Financements : - Institut Pasteur de Madagascar - European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) , Grant RIA : 2016V – MTBVAC – Newborns				
Mots-clés : Madagascar, suivi, démographie, mortalité, santé				

I. Contexte et justification

Les systèmes de suivi démographique et de santé demeurent un outil nécessaire dans les contextes où les systèmes de recensement sont imparfaits. Ces observatoires de population dont le schéma d'étude est assimilé à une cohorte de population ont montré leur importance et leur fiabilité dans les pays en développement, où la charge de morbidité et de mortalité est élevée. Dans ces pays, comme Madagascar, il n'existe pratiquement pas d'enregistrement de naissances ni de décès, cependant il existe d'importants problèmes d'accessibilité aux soins (inaccessibilité géographique, ressources financières limitées, faiblesse du système d'information...). A cette méconnaissance s'ajoute le manque d'informations sur l'état de santé des populations. Les données pouvant être recueillies dans une cohorte de population ne se limitent pas seulement aux données démographiques, d'autres informations sur les facteurs de risque de maladies peuvent y être collectées. Moramanga a été identifié comme un site d'étude pour le développement de recherches cliniques. Trois communes sont incluses dans cette cohorte de population à Moramanga appelée "Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas, Madagascar" ou MHURAM cohort : la commune urbaine de Moramanga (CUM), et 2 communes rurales (Ampasimpotsy et Ambohibary). Après le recensement de la population qui s'est déroulé de 2012 à 2014, un premier suivi a eu lieu de juillet 2016 à décembre 2017, un deuxième suivi était prévu en 2019, la collecte des données s'est déroulée entre octobre 2019 et mars 2020.

II. Objectifs

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

III. Méthodes

Les informations obtenues à partir du recensement initial des 3 communes (2012-2014) et du premier suivi de la population (2016-2017) ont été compilées. Le suivi de la population par passage répété permet de renseigner sur les événements démographiques tels : les naissances, les décès, et les migrations. Les enquêteurs revisitent tous les ménages à l'adresse fournie lors du dernier passage. S'il n'y a aucun changement, chaque individu composant le ménage est soumis à un questionnaire spécifique aux groupes d'âge auquel il appartient. Dans le cas où le ménage a déménagé, les enquêteurs demandent au voisinage les informations concernant le départ ou un éventuel décès. Si le ménage est retrouvé dans la zone d'étude, ils seront soumis au questionnaire du suivi, sinon, la période de suivi de ces ménages seront pris en compte jusqu'à la date des dernières informations obtenues. Les nouveaux ménages arrivés dans la zone d'étude sont aussi enregistrés en utilisant le questionnaire de base du recensement. Pour les sujets décédés, une autopsie verbale est réalisée dans les ménages où il y a eu des déclarations de décès

IV. Résultats et discussion

Au total, 17 300 ménages avec 78 401 individus ont été enregistrés depuis le recensement initial et le premier suivi, dont 9 665 ménages dans la CUM et 7 635 dans les deux communes rurales. Lors du recensement initial, l'indice synthétique de fécondité a été estimé à 4,1 enfants par femme (3,1 en milieu urbain et 5,1 en rural); pour l'ensemble de Madagascar cet indice a été de 4,8 selon l'Enquête Démographique et de Santé 2008-2009. La collecte de données sur la mortalité entre le recensement initial et le premier suivi a permis de calculer un taux de mortalité brut de 8,3 pour mille par an et une espérance de vie moyenne de 63,5 ans pour les femmes et 59 ans pour les hommes. Depuis le démarrage du deuxième suivi, 6765 ménages ont été visités, les informations de 5781 ménages composés de 24 724 individus ont été collectées.

V. Impact

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

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Cohort Profile: Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas in Madagascar.** [Ratovoson R](#), [Randremanana R](#), [Rakotomanana F](#), [Andriamandimby SF](#), [Mangahasimbola R](#), Masquelier B, Richard V, Piola P, Pison G and [Baril L](#). *Int J Epidemiol.* 2019;48(6): 1754-1755i. IF:

VI.2. Communications orales

- **La transition sanitaire dans les villes et en milieu rural à Madagascar : une analyse croisée des données d'enquêtes, d'état civil et de suivi démographique.** [Rila R](#), Bruno M, Anjarasoa R, Arsène R, Gilles P. Colloque international « Enjeux démographiques en Afrique. L'apport des données de recensement et d'état civil ». 16 au 18 octobre 2019. Campus Condorcet, Aubervilliers, France

VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-IMASOY		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 : Rindra V RANDEMANANA		Email : rrandrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 18/02/2020 Lieux des travaux Centres de santé avec des cas de peste bubonique et/ou peste pulmonaire, Madagascar Budget total 1 435 150 €
Co-investigateurs de l'IPM : - 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-investigateur hors IPM : - Mamy Jean de Dieu RANDRIA (investigateur principal), Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB, Antananarivo (Madagascar) - Mihaja RABERAHONA , Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Peter HORBY , Université d'Oxford, Oxford (UK) - Alex SALAM , Université d'Oxford - Tansy EDWARDS , London School of Tropical Medicine and Hygiene, Londres (UK)			
Date début : 09/2018	Date fin : 04/2022	Durée (mois) : 48	
Financement : Université d'Oxford/UK-PHRST, Wellcome Trust (en cours)			
Mots-clés : Peste bubonique, Essai thérapeutique, Fluoroquinolones, Efficacité, Innocuité			

I. Contexte et justification

La streptomycine était 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*. Mais 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 $> 38^{\circ}\text{C}$ 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 la 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'avoir 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 le renseignement de la fiche de notification et le prélèvement 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

La préparation des différentes procédures de l'étude a été menée, une réunion présentielle du comité opérationnel (IPM, Université d'Oxford, CHUJRB, CICM, LSHTM) a eu lieu à l'IPM en septembre 2019 pour discuter des différents points administratifs et techniques du projet. En même temps, une visite préalable de certains sites d'études avec test des procédures de mesure de bubon a été effectuée

V. Impact

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

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-LEPTOPLUS		Etude des cas incidents et facteurs de risque de la leptospirose et de l'infection par le virus West Nile parmi les patients fébriles hospitalisés au Centre Hospitalier Régional de Référence d'Ambatondrazaka (CHRR)	
Correspondant : Vaomalala RAHARIMANGA		Email : vmalala@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 30/01/2020 Lieux des travaux Ambatondrazaka, Madagascar Budget total 66 001 €
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			
Co-investigateur hors IPM : - Angela RAHANITRARINIVO , CHRR, Ambatondrazaka (Madagascar) - Eric CARDINALE , CIRAD, La Reunion (La Reunion)			
Date début : 01/07/2017	Date fin : 30/09/2019	Durée (mois) : 27	
Financements : 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

La leptospirose représente un problème de santé publique majeur dans les Iles de l'Océan Indien. A Madagascar, la leptospirose circule chez l'animal, mais très peu d'informations sont disponibles sur sa circulation et son impact clinique chez l'Homme. Le virus West Nile (WNV) est un des arbovirus les plus fréquents à Madagascar, mais, comme pour la leptospirose, peu d'informations sont disponibles sur son impact clinique chez l'Homme. Une meilleure surveillance en milieu hospitalier des cas cliniques de la leptospirose et la fièvre de West Nile (WN) permet d'évaluer leur incidence, leur impact clinique et d'identifier des facteurs de risque permettant de proposer des mesures de prévention et de lutte à appliquer dans le pays.

II. Objectifs

II.1. Objectif principal

Identifier les cas incidents de leptospirose humaine et de fièvre de WN parmi les patients fébriles de plus de 5 ans hospitalisés au Centre Hospitalier de Référence Régional d'Ambatondrazaka (CHRR).

II.2. Objectifs secondaires

- Identifier les cas pauci-cliniques probables de leptospirose parmi les patients fébriles hospitalisés ;
- Si l'étude permet de recruter un nombre suffisant de cas et de témoins, identifier les facteurs de risque de la leptospirose et de l'infection par le WNV au travers d'une étude cas-témoins nichée appariée.

- Dans le cadre du diagnostic différentiel de la leptospirose et de l'infection par le WNV, identifier des cas d'autres arboviroses (chikungunya et dengue) et des infections à hantavirus et décrire ces cas.

III. Méthodes

Pour identifier les cas incidents de leptospirose et d'infection par le WNV, une étude prospective a été menée au CHRRRA. Les patients de plus de 5 ans présentant de la fièvre ou un antécédent de fièvre hospitalisée au CHRRRA ont été inclus et un questionnaire standardisé a permis de recueillir les données démographiques, d'exposition (à domicile, professionnelle et pendant les loisirs), les antécédents médicaux et l'utilisation des méthodes de lutte contre les moustiques. Des prélèvements de sang capillaire pour le diagnostic de paludisme et pour le test bandelette IgM anti-leptospire, des prélèvements de sang veineux et d'urines pour les diagnostics sérologiques par méthode immuno-enzymatique (ELISA) et moléculaires par réaction en chaîne par polymérase (PCR) de la leptospirose, de l'infection par WNV et des agents pathogènes à considérer dans le cadre du diagnostic différentiel ont aussi été réalisés.

Pour identifier les facteurs de risque de leptospirose et du WN, une étude cas témoin nichée appariée a été réalisée. Les cas confirmés de leptospirose et de WN ont été définis comme ceux pour lesquels au moins une PCR était positive ou pour qui une séroconversion a été observée, les cas probables comme ceux pour lesquels des IgM ont été mis en évidence et les témoins étaient constitués par les patients dont tous les tests diagnostiques étaient négatifs, pour la leptospirose ou pour le WNV respectivement.

IV. Résultats et discussion

Parmi les 323 patients inclus entre le 25/01/2018 et le 15/03/2019, 26 cas confirmés et 53 cas probables de leptospirose ont été identifiés, ainsi que 14 cas probables d'infection par le WNV (aucun cas confirmé), 2 cas confirmés de dengue (aucun cas de chikungunya ni de hantavirus) et 59 cas d'infection ou de co-infection palustre. L'absence de deuxième prélèvement de sang pour les 32,2% des participants (soit 104 : 36 décédés, 14 mobilités, 45 perdus de vue et 8 refus et 1 prélèvement impossible) a pu entraîner une sous estimation de cas identifiés.

Parmi les cas confirmés et probables de leptospirose, 46% avaient déjà reçu une antibiothérapie. Ils présentaient davantage de troubles de conscience que les témoins (38% versus 25%, $p = 0.01$) mais moins fréquemment une fatigue ou des signes cliniques d'atteinte hépatique. La létalité observée parmi les cas était de 7%. La saison des pluies ($OR = 1.8$; $IC\ 95\% = [1.05-3.01]$) et le métier d'agriculteur ($OR = 1.99$; $IC\ 95\% = [1.33-1.48]$) étaient associés positivement à la maladie alors qu'un niveau scolaire supérieur ($OR = 0.58$; $IC\ 95\% = [0.36-0.96]$) et un contact avec des zébus ($OR = 0.4$; $IC\ 95\% = [0.24-0.69]$) l'étaient négativement.

La restitution des résultats auprès des autorités locales a été menée le 27 septembre 2019.

V. Impact

Notre étude montre que la leptospirose est bien responsable d'un lourd fardeau à Madagascar puisqu'un quart des patients inclus étaient des cas confirmés ou probables. A l'inverse, aucun cas confirmé d'infection par le WNV n'a été mis en évidence. L'analyse des souches de leptospirose circulant dans le pays (en cours de finalisation) devrait contribuer à faciliter l'identification du ou des réservoirs animaux et permettra, si nécessaire, de réévaluer la performance des tests diagnostiques disponibles à Madagascar afin d'améliorer le diagnostic et le contrôle de la leptospirose.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **Leptospiroses à Madagascar.** Niry R, Zely R, Rado R, Eric C, Hélène G, Laurence B, Pascale B-A, Inès V-W. 5ème Salon de la Recherche. 02 au 03 Décembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Etude des cas incidents et facteurs de risque de leptospirose parmi les patients hospitalisés au Centre Hospitalier Régional de Référence d'Ambatondrazaka.** Vaomalala R, Marine N, Angela R, Niry R, Zely R, Laurence R, Eric C, Claudia F, Jean-Michel H, Inès V-W, Hélène G, Laurence B. Deuxième Congrès de Santé Publique de l'Océan Indien. 11 au 14 novembre 2019. Saint Leu, La Réunion.

EPI-RC-Maladies Parasitaires		Perceptions des facteurs de risque de transmission des maladies parasitaires liées au péril fécal des villages riverains du lac Itasy à Madagascar. Utilisation de la méthode Q	
Correspondant : Daouda KASSIE		Email : daoudak@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 23/01/2020 Lieux des travaux Itasy, Madagascar Budget total 3500 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Laurence BARIL , Unité d'Epidémiologie et recherche clinique, lbaril@pasteur.mg - Angélique MULLER , Unité d'Epidémiologie et recherche clinique,			
Co-investigateur hors IPM : - ND			
Date début : 01/04/2019	Date fin : 30/10/2019	Durée (mois) : 7	
Financements : Institut Pasteur de Madagascar, Région nouvelle Aquitaine			
Mots-clés : Perception, maladies parasitaires, méthode Q, Itasy, Madagascar			

I. Contexte et justification

Les schistosomiasés et les Helminthiasés Transmises par le Sol (HTS), parasitoses liées au péril fécal et dites « de la pauvreté », sont selon l'OMS à l'origine de la charge morbide mondiale la plus lourde des maladies parasitaires. Considérées comme des fléaux silencieux, elles perpétuent la pauvreté des communautés en entravant les facultés intellectuelles et la croissance des enfants et en réduisant la capacité de travail et la productivité des adultes. Elles sont liées à l'insuffisance en eau, assainissement et hygiène (EAH) et présentent des prévalences élevées en régions tropicales, subtropicales et zones fortement irriguées. Problèmes majeurs de santé publique à Madagascar, elles sont endémiques dans plus de 93% des districts. Le lac Itasy présente de nombreux facteurs de risques par sa population rurale pauvre et ses activités économiques de pêche et d'agriculture. Afin de proposer des solutions de lutte contre schistosomiasés et les HTS adaptées au contexte local des villages riverains du Lac Itasy, une approche participative (méthode Q) est employée pour analyser la perception de populations sur ces maladies parasitaires.

II. Objectifs

L'objectif principal est de déterminer les perceptions des facteurs de risque de transmission des schistosomiasés et HTS des habitants les plus exposés du lac Itasy en utilisant la méthode Q.

Les objectifs secondaires sont de : (i) identifier au sein des adultes et des Enfants d'Age Scolaire (EAS) des Fokontany riverains du lac Itasy les groupes d'opinions identiques et divergentes des facteurs de risque de transmission des schistosomiasés et des HTS ; (ii) identifier les caractéristiques sociodémographiques, économiques, culturelles et sanitaires des différents groupes ainsi que leurs pratiques liées à l'EAH et connaissances des deux Maladies Tropicales Négligées (MTN) ; (iii) analyser l'exposition aux risques de transmission et de contamination des deux MTN des différents groupes.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale d'épidémiologie participative réalisée de juin à juillet 2019, sur les populations des 13 Fokontany riverains du lac Itasy à Madagascar après approbation du protocole par le Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale de Madagascar (CERBM). Sur les 4 896 foyers répartis sur 13 Fokontany, 3 personnes ont été sélectionnées dans 8 Fokontany, 6 dans 3 Fokontany et 9 dans 2

Fokontany. Au total, 60 personnes ont été choisies dont 20 hommes, 20 femmes et autant d'enfants non scolarisés âgés de 6 à 14 ans. La méthode Q examine la subjectivité des personnes interrogées, en explorant la manière dont le classement par ordre d'énoncés sur un sujet par chaque individu subit une corrélation avec celui de tous les autres participants à l'étude. L'interprétation détaillée des résultats montre les points de vue qui rapprochent ou qui éloignent des individus sur les deux MTN étudiées.

IV. Résultats et discussion

Quatre-vingt pour cent (80%) des individus affirment connaître la bilharziose et 75% d'entre eux peuvent en citer 2 symptômes. Les adultes disent connaître significativement plus la maladie et ses symptômes que les enfants. Pour les HTS, seulement 5% des individus disent les connaître, essentiellement les Ascaris, par l'école ou la radio et 66,7% de ces derniers ne peuvent citer aucun symptôme. Au niveau du recours aux soins en cas de diarrhées, 53,3% des individus disent se rendre au CSB et 38,9% font de l'automédication.

L'utilisation de la méthode Q a permis d'identifier 3 groupes d'opinions d'adultes et 2 groupes d'opinions d'EAS sur les facteurs de risque de transmission des bilharzioses et HTS. Tous les groupes ont conscience de l'existence des vers. Cependant, 45% des enfants interrogés ne connaissent pas la bilharziose. Parmi ceux qui affirment la connaître, très peu en savent le cycle de transmission et le rôle essentiel des mollusques comme hôte intermédiaire. De même, 95% des individus disent ne pas connaître au moins une des HTS et la majorité ne connaissant pas non plus le cycle ni les mécanismes de contamination.

Les perceptions des facteurs de risque des transmissions des vers ne coïncident souvent pas avec les pratiques quotidiennes des individus en termes d'EAH. Les raisons favorisant la pratique de la Défécation en Plein Air (DPA) sont multiples et basées en priorité sur la non-disponibilité de latrines individuelles, de latrines propres ou de latrines sur les lieux de travail champêtres et lacustres. De même, aucun dispositif de lavage de mains n'a été observé dans les foyers et l'utilisation du savon n'est pas habituelle pour la population. Tous les groupes d'adultes sont en accord d'aller régulièrement au CSB pour prendre un traitement préventif lors d'expositions régulières à des eaux mais 4 adultes sur 5 interrogés n'en prennent pas. L'absence d'informations en santé issues du système éducatif, les perceptions et croyances erronées, l'irrégularité des TMM, l'absence d'éducation communautaire et d'approvisionnement en médicaments clés du gouvernement empêche l'accès des populations à des soins éducationnels, préventifs et curatifs gratuits ou à faible coût.

V. Impact

- Souligner l'importance d'approches intégrées décentralisées pour le contrôle des deux maladies basées sur un programme de sensibilisation, la construction de bornes fontaines et de latrines, l'organisation de TMM réguliers dans les communautés incluant les adultes pour les schistosomiasés et la mise à disposition de traitements gratuits dans les centres de santé.
- Solution proposée de renforcement des capacités communautaires de sensibilisation en santé et EAH, pour permettre l'appui au processus de décentralisation du système de santé du pays et l'autonomisation d'une région exposée à de nombreux facteurs de risques.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-mCCM		Evaluation de la faisabilité et efficacité de l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme non compliqué à tout âge	
Correspondant : Andres GARCHITORENA		Email : andres.garchitorena@ird.fr Tél : +261 20 22 590 19	
Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA, Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), aharim@pasteur.mg - Judickaëlle IRINANTENAINA, EPI-RC, judi@pasteur.mg - Mathieu SCHOENALS, Unité d'immunologie des maladies infectieuses (IMI), schoenals@pasteur.mg - Tsinjo RASAOANAIVO, EPI-RC, fehizoro@pasteur.mg - Tsikiniana RASOLOHARIMANANA, IMI, tsiky@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA, EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Daouda KASSIE, EPI-RC, daouda.kassie@pasteur.mg - Chiarella MATTERN, EPI-RC, chiarellam@pasteur.mg - Agathe LEGRAND, EPI-RC, legrand.agathe@pasteur.mg		Date de rédaction 16/02/2020 Lieux des travaux District de Farafangana Madagascar Budget total 1.000.000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Mauricette ANDRIAMANANJARA, Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Antananarivo (Madagascar) - Voahangy RAZANAKOTOMALALA, PNL - Fanomezana ANDRIAMAMONJY, PNL - Aimée Vololoniala RAVAOARINOSY, PNL - Maurille RANDRIANANTENAINA, Direction Régionale de la Santé, Sud-Est - Laura STEINHARDT, Centers for Disease Control and Prevention - Catherine DENTINGER, Centers for Disease Control and Prevention - Laurent KAPESA, United States Agency for International Development			
Date début : 01/10/2019	Date fin : 31/12/2022	Durée (mois) : 38	
Financements : Research, Innovation, Surveillance and Evaluation (RISE) Program Cooperative Agreement n° 72068719CA00001			
Mots-clés : Acceptabilité, Coût-efficacité, Paludisme, Prise en charge communautaire, Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant			

I. Contexte et justification

La prise en charge intégrée des maladies de l'enfant au niveau communautaire (PCIMEc) est une intervention qui a permis une amélioration de l'accès aux soins pour la pneumonie, le paludisme et la diarrhée. Les agents communautaires (AC) travaillent en étroite collaboration avec les Centres de Santé de Base (CSB), et le programme PCIMEc a permis une réduction significative de la mortalité des enfants de moins de 5 ans. Par contre, le nombre de consultants de tout âge au niveau des formations sanitaires reste stationnaire dans les pays à faibles ressources malgré l'amélioration de la disponibilité des intrants et de la qualité des offres de soins. Plusieurs pays ayant mis en place le programme PCIMEc envisagent actuellement une extension de la prise en charge du paludisme (PCCP) à tout âge. L'extension à tout âge de la PCCP lèverait les barrières du recours aux soins liés à l'enclavement géographique pour rejoindre les formations sanitaires, ce qui pourrait contribuer au contrôle du paludisme dans des pays comme Madagascar où le fardeau de la maladie reste élevé. Peu d'informations sont disponibles sur l'efficacité de la PCCP à tout âge, et des études rigoureuses sont nécessaires avant une mise à l'échelle de la PCCP à tout âge.

II. Objectifs

Évaluer l'efficacité de l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme à tout âge sur le taux de recours aux soins ainsi que sur le taux d'accès à un diagnostic et traitement du paludisme adéquats ; et démontrer la faisabilité et le coût-efficacité de cette intervention dans les zones de transmission modérée.

III. Méthodes

- **Site d'étude** : district de Farafangana
- **Population d'étude** : Toute personne âgée de plus de 2 mois, qui sera éligible pour recevoir les offres de soins (diagnostic et traitement) du paludisme par les AC participant à l'étude.
- **Schéma d'étude** : un essai randomisé en grappe avec 2 bras (intervention et témoin) sera réalisé pendant 24 mois (2020-2021). Le bras témoin va bénéficier du PCIMEc pour les enfants de moins de 5 ans. Le bras intervention bénéficiera du PCIMEc et de la PCCP pour tout âge. Une comparaison des changements au bout de 24 mois d'intervention seront conduite entre les 2 bras.

- Données transversales (avant et après l'intervention)

Des données recueillies au niveau des ménages (recours aux soins en cas de fièvre, prévalence du paludisme, prise en charge du paludisme, perceptions sur les soins offerts, etc.) vont être comparées avant et après intervention par des analyses de double différence.

- Données de routine

Des données mensuelles de routine sur la prise en charge seront extraites des registres des CSB et des AC pendant l'intervention dans les 2 bras et pour l'année précédant l'intervention (2019). Une évaluation des tendances sera faite par des analyses de séries temporelles avec groupes contrôle.

- Données qualitatives (recherche formative)

Des entretiens avec un guide d'entretien semi-structuré seront faits auprès de la communauté, des ACs et des responsables des CSB dans les 2 bras et des focus groupes avec la communauté seront faits dans le bras interventionnel. Pour les 2 bras, nous évaluerons la perception de la prise en charge des cas de fièvre et les barrières et facteurs de motivation pour l'utilisation des soins offerts au niveau communautaire. Dans le bras interventionnel, nous évaluerons la perception et l'acceptabilité de l'extension de la PCCP à tout âge ainsi que les barrières rencontrées pour la prise en charge des enfants de moins de 5 ans et d'autres groupes d'âge dans un contexte d'extension de la PCCP à tout âge.

- Coût efficacité

Des données sur le coût de chaque cas prise en charge par rapport au coût réel d'implémentation du programme permettront une évaluation du coût global. Ensuite, une évaluation de l'efficacité sera faite en mesurant le nombre de cas évités, estimé à partir des changements de la prévalence du paludisme avant et après intervention. Ensemble, ces données permettront d'évaluer le rapport coût-efficacité.

IV. Résultats et discussion

Les résultats préliminaires de l'enquête avant l'intervention (1680 ménages enquêtées) montrent un faible accès aux soins dans le District de Farafangana et des taux élevés de prévalence du paludisme. Seuls un tiers des personnes ayant rapporté avoir de la fièvre ont bénéficié d'un test diagnostique (TDR) de paludisme. Parmi les enfants <15 ans testés par TDR par l'équipe IPM, un quart avaient un TDR +.

V. Impact

- **Intérêt pour la communauté** : diagnostic, traitement adéquat et précoce des cas de paludisme simple.
- **Intérêt en santé publique** : des informations pour le Ministère de la Santé et ses partenaires pour envisager la mise à l'échelle de cette intervention au niveau de Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-MIARINA		Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l’infection VIH en milieu carcéral à Madagascar	
Correspondant : Elodie CHEVALLIER Fanjasoa RAKOTOMANANA Perlinot HERINDRAINY Chiarella MATTERN		Email : chevallier@pasteur.mg Email : fanja@pasteur.mg Email : perlinot@pasteur.mg Email : chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Coordinateurs recherche opérationnelle et anthropologique: - Anjaratiana ANDRIAMANIMISOA , EPI-RC, anjaraandriam@pasteur.mg - Barivola BERNARDSON , EPI-RC, bbarivola@pasteur.mg - Harizaka Emmanuel ANDRIAMASY , EPI-RC, mano@pasteur.mg Co-investigateurs de l’IPM : - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg Coordinateur lors de la soumission du projet : - Laurence BARIL , EPI-RC, laurencebaril1@gmail.com			
Collaborateurs hors IPM : - Ministère de la Santé Publique : Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNLT)/Programme National de Lutte contre les IST et SIDA (PNLIS) - Ministère de la Justice : Direction générale de l’Administration Pénitentiaires (DGAP)/Direction de l’Humanisation de la Détention et de la Préparation à la Réinsertion Sociale (DHDP RS) - Eglise Catholique Apostolique Romaine/ Commission Episcopale Santé/Aumônerie Catholique Prison (ECAR/CES/ACP) - Humanité & Inclusion (HI) - Positive Planet International (PPI)			
Date début : 01/10/2019	Date fin : 30/09/2022	Durée (mois) : 36	
Financements : Expertise France (EF) , Initiative 5% canal 2			
Mots-clés : Tuberculose, VIH, Anthropologie, Etablissement pénitentiaire, Madagascar			

Date de rédaction
31/01/2020

Lieux des travaux
Antananarivo,
Mahajanga,
Manakara,
Madagascar

Budget total
1 243 187,55 Euro

I. Contexte et justification

Bien souvent dans le monde, la santé des personnes détenues n'est pas considérée comme une priorité. Le manque de moyen mis à disposition, ajouté aux contraintes imposées par le contexte carcéral rendent l'accès aux soins, et notamment le recours aux ressources sanitaires en dehors de la prison plus difficile qu'en population générale.

Ce projet novateur s'effectue dans 4 établissements pénitenciers du pays : Antanimora (Antananarivo), Manakara, Mahajanga et Toamasina et va tenter, à travers une approche globale et multisectorielle d'améliorer le parcours de soins intra et post-carcéral des malades atteints de tuberculose et/ou de l'infection VIH à travers un renforcement du dépistage et de la prise en charge de ces deux maladies. L'Institut Pasteur de Madagascar, en tant que porteur du projet, est le coordonnateur de l'ensemble des activités menées avec les partenaires. Dans le cadre de ce projet, l'IPM met en œuvre deux études : i°) recherche opérationnelle : épidémiologie de la tuberculose et du VIH à la Maison Centrale d'Antanimora, Antananarivo, Madagascar : étude du risque de transmission de la tuberculose et prise en charge ; ii°) étude anthropologique : Analyse de situation et parcours de soins des patients incarcérés.

II. Objectifs

Objectif principal : contribuer à l'amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral

Objectifs spécifiques :

- appui à la mise en place d'une dynamique multisectorielle au niveau des institutions gouvernementales et de leurs principaux partenaires ;
- appui à la mise en place d'un dispositif global de prise en charge médicale, psychosociale
- appui à la mise en place d'un dispositif de prise en charge économique des personnes détenues atteintes de tuberculose et/ou de l'infection VIH en milieu carcéral et post-carcéral.

III. Méthodes

Activités de coordination et de formation

- organisation et animation du comité de pilotage et des groupes de travail
- formation et conception de différents dispositifs relatifs à chaque type de prise en charge (tuberculose, infection par le VIH).
- formation du personnel soignant de 24/44 établissements pénitentiaires à la prise en charge VIH en milieu carcéral : en cours de préparation avec l'appui du PNLIS (facilitateurs et formateurs) et appui du MINJUS (établissement de la liste des participants).

Recherche opérationnelle : cette activité implique l'unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC) et l'unité des mycobactéries de l'IPM. Elle est composée de 2 volets, un volet d'étude transversale de 3 mois et une étude de cohorte prospective de 30 mois (18 mois de recrutement et 12 mois de suivi).

- Pour l'enquête de prévalence de la tuberculose, 750 sujets éligibles seront enrôlés dans l'étude par tirage au sort de 20% de la population par quartier. Une intradermoréaction (IDR) et une radiographie pulmonaire seront faites systématiquement pour chaque participant. Si le sujet manifeste des signes évocateurs de tuberculose, des recueils d'échantillons biologiques pour recherche de BAAR seront réalisés. Chaque participant bénéficiera également d'un dépistage de l'infection VIH.
- Pour l'étude de tuberculose latente et risque de transmission, une cohorte prospective de 500 à 600 sujets sera constituée et suivie dont 100 à 200 individus malades de la tuberculose et 400 sujets non malades présentant ou non une infection tuberculeuse. Lors de la visite médicale d'incarcération (VMI), les participants feront l'objet de : l'administration de questionnaires - un examen clinique - un test Quantiféron-TB Gold Plus à partir d'un échantillon veineux de 4ml suivi d'un test IDR à la tuberculine, une radiographie pulmonaire et d'un TROD-VIH. Des suivis spécifiques seront menés selon le statut du sujet à la VMI :
 - o des sujets avec signes de tuberculose (TB-maladie, Groupe 1)
 - o des sujets sans signes de TB avec un test Quantiféron négatif réalisé à la VMI (Groupe 2-QNEG)
 - o des sujets sans signes de TB avec test Quantiféron positif réalisé au cours de la VMI (TB-Infection, Groupe2 - QPOS).
- Tout sujet diagnostiqué tuberculeux et/ou VIH positif bénéficiera d'un traitement conformément aux directives des programmes nationaux.

Etude anthropologique

- Trois établissements pénitentiaires (Maison Centrale d'Antanimora, Mahajanga et Manakara) participeront à l'étude comprenant deux volets complémentaires : l'analyse de situation et

l'analyse des parcours de soins. Pour y répondre, une analyse documentaire des cadres réglementaires ainsi que des entretiens avec 20 acteurs institutionnels intervenants dans la prévention et/ou la prise en charge de la TB et/ou du VIH en milieu carcéral seront réalisés. Pour l'analyse des parcours de soins, une totalité de 75 entretiens seront réalisés avec les personnes détenues atteintes de TB et/ou VIH, les soignants et codétenus et 6 focus groups.

IV. Résultats et discussion

Activités de coordination et de formation

L'atelier de lancement officiel du projet a eu lieu à l'Institut Pasteur de Madagascar le 6 Novembre 2019. Des missions conjointes de visites de courtoisie et d'états de lieux ont été effectuées auprès des acteurs sur place à Manakara du 09 au 14 Décembre 2019, à Mahajanga du 17 au 20 Décembre 2019.

Ces missions ont vu la participation des représentants des MINJUS, MINSANP (PNLT, PNLIS), HI, PPI, ECAR (CES/ACP).

La formation sur la prise en charge VIH en milieu carcéral : en cours de préparation avec l'appui du PNLIS.

Recherche opérationnelle

L'avancement se résume à la préparation de l'enquête de prévalence et inclusion des participants à la cohorte: création de la base de données, sélection des équipes de terrain, commande de consommables de laboratoire et d'équipements (appareil de radiographie numérique mobile, ...), identification d'experts en imageries médicales et l'élaboration des procédures opératoires.

Etude anthropologique

Les canevas d'entretien ont été préparés et les équipes pour la collecte de données ont été sélectionnées.

Un abstract intitulé « La prise en charge de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral : Analyse de parcours de soins des patients incarcérés », a été soumis pour l'AFRAVIH à Dakar en avril 2020.

V. Impact

Ce projet permettra une meilleure connaissance de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral et de proposer une prise en charge améliorée et adaptée tout en consolidant les interactions entre le MSANP et MINJUS.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-NéoVac		Étude anthropologique des perceptions des séquelles de l'infection par le virus de l'Hépatite B à Antananarivo et Moramanga	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarella@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	Date de rédaction 10/02/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Moramanga, Madagascar Budget total 39 200 €
Co-investigateurs 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 : 01/09/2018	Date fin : 31/12/2019	Durée (mois) : 16	
Financements : - Fondation Total , Paris, France			
Mots-clés : Hépatite B, Anthropologie, Perception, Séquelles, Foie, Madagascar			

I. Contexte et justification

Le virus de l'Hépatite B (VHB) peut provoquer des maladies aiguës ou chroniques qui sont 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 d 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 risque et devrait s'étendre vers une prise en charge universelle. De plus, très peu de personnes infectées ont accès au dépistage et au traitement notamment 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 celles qui ont accès aux services de dépistages 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 les défis de sa mise en place à Madagascar et ont conduit à la non mise en place de l'intervention. Les résultats ont suggéré une méconnaissance de l' l'Hépatite B à Madagascar, raison pour laquelle la phase 2 (étude anthropologique) a été commanditée.

II. Objectifs

- Documenter les parcours de soins des patients atteints de VHB (connaissances et difficultés rencontrés). Et d'autre part, d'identifier en population générale, les connaissances et conceptions autour des maladies du foie et les soins y afférents.

III. Méthodes

La collecte des données a eu lieu de décembre 2018 à février 2019. Au total, 75 entretiens semi-directifs ont été conduits à Antananarivo et à Moramanga. Vingt-trois entretiens avec 3 spécialistes hépatogastro-entérologues du CHU Befelatanana et 20 patients porteurs chroniques de VHB ont été menés dans l'objectif de collecter des données concernant les parcours de soins des malades. Cinquante-deux entretiens semi-directifs et 10 focus-groups ont été conduits à Moramanga dans l'objectif d'identifier les représentations et connaissances liées au VHB en population générale.

IV. Résultats et discussion

Les résultats montrent que l'hépatite B reste une maladie méconnue (nom de la maladie, modalités de transmission, signes, traitements) par la population générale. Cette méconnaissance de la maladie influe sur le choix thérapeutique et le délai de recours aux soins. L'adhésion au traitement repose fortement sur l'acceptation de la maladie par le patient et sur la volonté de rupture de la transmission. Le poids des contraintes économiques conduit par contre à des pratiques d'inobservance. L'accès à l'information relative au VHB et aux traitements est rendu plus difficile encore du fait du manque de mobilisation associative autour de l'hépatite B à l'inverse du VIH. Les coûts importants liés au suivi médical (examens médicaux et traitements) entièrement à charge des patients ainsi que l'existence d'un seul centre spécialisé dans la prise en charge de la maladie au niveau de la capitale conduisent à faire de l'hépatite B une maladie fortement négligée à Madagascar dont l'accès à l'information et à la prise en charge sont permis uniquement pour une classe socio-économique élevée. Ces résultats soulignent la priorité de la mise en œuvre d'une politique de prise en charge de l'hépatite B à Madagascar.

V. Impact

Les informations issues de cette étude permettront de développer des messages incluant les perceptions locales autour du VHB afin de maximiser l'impact des messages de communication.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-Peste Quali		Études qualitatives sur la peste : analyse des représentations, des pratiques et des messages médiatiques en contexte post-épidémique	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarella@pasteur.mg Tél : 261 20 22 412 72	Date de rédaction 10/02/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Mantsoa, Midongy Madagascar Budget total 205 820 € (incluant le volet quantitatif)
Co-investigateurs de l'IPM : - Elodie CHEVALLIER , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), chevallier@pasteur.mg - Valentina RAMAROSON , Assistante de coordination, EPI-RC, valentina.ramaroson@pasteur.mg - Elliot RAKOTOMANANA , EPI-RC, elliotfara@pasteur.mg - Sitraka RAKOTOSAMIMANANA , EPI-RC, raksitraka@pasteur.mg			
Date début : 01/09/2018	Date fin : 31/08/2019	Durée (mois) : 12	
Financements : DFID/Welcome Trust, USAID (SDM)			
Mots-clés : Anthropologie, Peste, Epidémie, Infodémie, Stigmatisation			

I. Contexte et justification

Entre août et novembre 2017, une épidémie de peste pulmonaire est survenue à Madagascar, touchant principalement les deux plus grandes agglomérations du pays : la capitale Antananarivo et Toamasina, le premier port de l'île. La particularité de l'épidémie 2017 vient de sa prédominance pulmonaire (transmission interhumaine), de sa localisation (majoritairement en zone urbaine) et de sa survenue précoce par rapport à la « saison pesteuse ». La peste revêt à Madagascar un caractère symbolique lourd en termes de représentations ancrées de manière séculaire dans l'histoire du pays et cette pathologie est entourée de représentations particulièrement stigmatisantes pour les personnes qui en sont atteintes. Ces représentations peuvent avoir un impact sur le recours aux soins.

II. Objectifs

Nous avons mené 4 études sur la peste : (1) La première avait pour objectif l'analyse des représentations sur la peste et le vécu de la prise en charge par les patients hospitalisés et leurs soignants. (2) La seconde a été réalisée en population générale et a eu pour objectif d'identifier les représentations sur la peste et la compréhension des messages de sensibilisation. (3) La troisième étude a porté sur l'analyse des données de la presse écrite et des médias sociaux durant l'épidémie de peste de 2017 et la dernière (4) sur l'analyse les représentations de la peste (bubonique cette fois, et en milieu rural).

III. Méthodes

Pour ces 4 études, plusieurs méthodologies qualitatives ont été utilisées. Soixante-douze entretiens semi directifs ont été réalisés avec différents acteurs (patients hospitalisés pendant l'épidémie, soignants de deux centres prise en charge de la peste de la capitale, patients et famille en milieu rural, soignants traditionnels). Dix focus groups ont été menés pour la seconde étude dans le cadre de la méthode Photovoice pour un total de 46 participants. Une revue de presse et l'analyse des discours sur la peste, diffusés par les médias au moment de l'épidémie (par un quotidien papier et un groupe Facebook) ont permis de relever les idées reçues transmises et étudier la manière dont les médias et les réseaux sociaux décrivent l'évolution de l'épidémie.

IV. Résultats et discussion

Nos résultats ont permis de démontrer une connaissance approximative du contexte biomédical de la peste par les populations : modalités de transmission, traitement, causalités. Les connaissances portent principalement sur la peste bubonique. Les rats, les puces, l'environnement insalubre ont été systématiquement associés à la maladie, la transmission inter humaine n'a été que très rarement évoquée. Les discours que nous avons récoltés sur la peste auprès des différents acteurs interrogés, mobilisent très fréquemment des terminologies liées à la saleté, la négligence et la pauvreté. Cette maladie est considérée comme honteuse car elle conduit à l'isolement et la stigmatisation pour deux raisons : la négligence physique (qui caractérise les personnes susceptibles de la contracter) ainsi que l'impossibilité de pratiquer les rites funéraires habituellement mis en place lors du décès d'une personne.

L'épidémie de peste est venue brouiller les connaissances sur la peste : de nombreux questionnements et incompréhensions subsistent autour de l'émergence de l'épidémie (a-t-elle réellement existé ?). Nos résultats soulignent l'ambivalence entre représentations sociales de la peste, qui voudrait qu'un type de population uniquement soit touché, et la réalité. En effet, les patients guéris que nous avons rencontrés appartenaient d'avantage à la classe moyenne qu'à une classe défavorisée, comme le voudraient les représentations. Ce brouillage des perceptions se traduit également par une incompréhension et un refus du diagnostic chez les patients. De plus, l'hospitalisation systématique a également participé au refus du diagnostic par les patients. Cela a conduit dans certain cas, à des fuites des centres de traitement, des refus de prise en charge, etc. Concernant l'analyse médiatique, nos résultats ont démontré l'implication des médias et des réseaux sociaux dans la construction sociale à Madagascar. L'impact de la communication et des rumeurs sur les mesures de santé publique en contexte épidémique a été démontrée à la lumière d'événements fortement médiatisés qui sont venus marquer l'épidémie : la ruée vers le cotrimoxazole, le port du masque et les rumeurs sur les vaccins anti-pestes.

V. Impact

Les résultats ont été utilisés pour appuyer la Direction de Promotion de la Santé (Ministère de la Santé Publique) dans l'actualisation des banques de messages autour de la peste et la remise à jour de la stratégie de communication dans le cadre de la lutte contre la peste (juin à décembre 2019).

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Reconfigurer la relation soignant / soigné en contexte d'urgence.** Mattern C, Ramaroson V, Chevallier E. *Revue Éducation, Santé, Sociétés* 2019, Vol. 5, No 2.

VI.2. Communications orales

- **Perception of plague in Madagascar: from historical heritage to the present day.** Ramarosonn V. 13^{ème} Symposium International sur Yersinia. 16-19 Septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Les dimensions sociales de l'épidémie de peste à Madagascar.** Mattern C. 2^{ème} congrès de recherche en Santé Publique de l'Océan Indien. 12 et 13 novembre 2019. Saint Leu, La Réunion.

VI.3. Communications affichées

- **Socio-anthropological survey on the social factors' dynamics influencing perceptions of a disease and public health measures in an epidemic context: the example of the 2017 plague outbreak in Madagascar.** Ramaroson V, Chevallier E, Mattern C, Rakotomanana E, Rakotosamimanana S, Baril L. Oxford Global Health and Bioethics International Conference 2019. 1-2 juillet 2019. Oxford, United Kingdom.

EPI-RC-PREG EVAL		Perception de la qualité des soins obstétricaux par les femmes. Etude dans trois zones appuyées par l'USAID à Madagascar	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email: chiarella@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Elliot RAKOTOMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliottfara@pasteur.mg			
Coordinatrice IPM : - Anjarasoa Dimbiniaina DARSOT , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, danjarasoa@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Vonimboahangy Rachel ANDRIANARISOA , Chef du Service de la Maternité Sans Risque (SMRS), Ministère de la Santé Publique de Madagascar, Antananarivo (Madagascar) - Brigitte Irène RAKOTONANDRASANA , Responsable thématique SONU-Service de la Maternité Sans Risque (SMRS) ; Ministère de la Santé Publique de Madagascar - Patricia NOROLALAO , Maternal newborn and child health specialist (USAID), Antananarivo (Madagascar)			
Date début : 01/09/2019		Date fin : 31/05/2021	
Durée (mois) : 18			
Financements : USAID, projet RISE			
Mots-clés : Soins obstétricaux, HPP, Anthropologie, Qualité de soins, Perception, Madagascar			

Date de rédaction
10/02/2020

Lieux des travaux
En cours de définition

Budget total
98 000 €

I. Contexte et justification

Au cours des deux dernières décennies, Madagascar a réalisé d'importants progrès dans l'amélioration de la prise en charge de la santé des groupes vulnérables dont le couple mère-enfant. Pourtant, le recul de la mortalité maternelle et néonatale reste lent. Les taux de mortalité maternelle et néonatale demeurent élevés, respectivement à 426 pour 100 000 naissances vivantes (NV) (INSTAT & UNICEF, 2018) (WHO, UNICEF, & UNFPA, 2017) et à 19 pour 1 000 NV (WHO, UNICEF, UNFPA, 2017). Les « Objectifs de Développement Durable » (2015-2030) prévoient dans l'objectif 3 la réduction de la mortalité maternelle (diminution au-dessous de 70 pour 100 000 naissances vivantes) et d'assurer l'accès à tous les services de soin de santé sexuelle et procréative².

Les résultats de l'enquête EDRAS (Etude de déterminants de recours aux soins des femmes enceintes et des enfants) réalisée en 2018 par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) soulignent qu'outre les facteurs géographiques, socioculturels, économiques et structurels, les représentations de qualité des soins peuvent motiver ou au contraire faire obstacle aux recours aux formations sanitaires. La fréquentation des services de santé peut dépendre également de l'adéquation entre les attentes et préférences spécifiques des femmes concernant les soins obstétricaux et les soins qui y sont dispensés. Selon l'OMS, la « qualité des soins » est un concept multidimensionnel qui doit permettre de dispenser des soins efficaces, sûrs et conformes aux préférences et aux besoins des personnes et des communautés desservies : qualité des contacts humains, qualité du parcours du patient dans un établissement, qualité du raisonnement médical

² <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/health/>

devant un examen diagnostic » (OMS, 2017). Cependant, à ce jour, aucune donnée ne sont disponibles pour Madagascar permettant d'identifier les représentations de qualité des soins par les femmes enceintes.

II. Objectifs

Définir les différentes dimensions qu'englobe la notion de « qualité des soins » (dispensés dans les centres de santé publique) selon les utilisatrices de soins obstétricaux : consultations prénatales, accouchement, soins postnataux et les soins lors d'une hémorragie du post-partum (HPP)

III. Méthodes

La collecte de données de l'étude sera réalisée en deux phases : la phase exploratoire et approfondie. La phase exploratoire permettra de répondre à trois objectifs :

- Identifier les éléments clés qui permettent de définir les dimensions liées à la qualité des soins,
- Identifier les acteurs clés qui peuvent influencer les femmes dans leur choix de consultation auprès des formations sanitaires pour ce qui est des soins obstétricaux,
- Décrire les mécanismes de prise en charge de l'HPP : lister les signes d'alerte de l'HPP, décrire les recours mobilisés par les femmes pour la prise en charge de cette complication. Des entretiens (n=6) seront réalisés avec les agents communautaires et 9 focus groups seront conduits avec des mères.

La phase approfondie permettra

- Approfondir les données collectées lors de la phase exploratoire permettant de définir les dimensions de la qualité des soins qui entraînent le recours ou non des femmes aux formations sanitaires
- Identifier les attentes des femmes en termes de qualité des soins en cas de prise en charge pour l'HPP (soins obstétricaux d'urgence). Cela nous permettra de comparer les perceptions de la qualité pour les soins obstétricaux de base (consultation pré natale, accouchement et soins postnataux) et soins d'urgence (soins obstétricaux liées notamment à l'HPP). Pour cette phase approfondie, des entretiens (n=48) auprès de mères seront réalisés.

IV. Résultats et discussion

Le protocole a été élaboré entre octobre et décembre 2019 et présenté au CERBM le 30 janvier 2020.

V. Impact

Les résultats permettront d'identifier les points de concordance entre les représentations des prestataires de soins et les représentations des femmes en matière de qualité des soins pour répondre plus adéquatement aux attentes des femmes et augmenter les taux de consultations aux formations sanitaires.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-PREMA KANGO		Étude qualitative sur la prématurité et la pratique de la méthode Kangourou. Antananarivo, Moramanga et Manakara.	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 14/01/2020 Lieux des travaux Antananarivo Moramanga Manakara, Madagascar Budget total 80 000 US\$
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 Assistante de coordination : - Brigida RAILAZARA , EPI-RC, brigida@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Christine BELLAS-CABANE , Anthropologue Sénior, Pédiatre (France) - Zoly Nantenaina RANOSIARISOA , Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique de Befelatanana (CHUGOB) (Madagascar) - Narindra RANDRIANAIVO , Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta, Befelatanana (HJRB) (Madagascar) - Elodie Prisca RANJANORO , Association Compassion Madagascar - Marie-José SIMON , Association JEREMI RA, Lyon (France) - Azzah AL-RASHID , USAID, Antananarivo (Madagascar) - Vonimboahangy Rachel ANDRIANARISOA , Service de la Maternité Sans Risque (SMRS)-MINSANP (Madagascar)			
Date début : 01/09/2018	Date fin : 30/09/2019	Durée (mois) : 12	
Financements : USAID : MCH SDM-Grant AID-687-G-13-00003			
Mots-clés : Anthropologie, Prématurité, Méthode Mère-kangourou, Madagascar			

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. Ceci semble confirmer 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), et les facteurs de risque et les conséquences de la prématurité sur le développement de ces enfants (BIRDY 2).

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 (MMK) (dont 2 médecins et 2 sages-femmes à Bogota où est née et a été développée la méthode mère-kangourou à travers la *Fundacion Canguro*) dans le but d'appliquer et de transmettre cette méthode. Le Ministère de la Santé Publique de Madagascar, sensibilisé à cette approche, l'a déjà inséré 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. 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

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.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est double :

- identifier les compréhensions et pratiques de prise en charge ou de non prise en charge de la prématurité dans trois zones de Madagascar et ;
- identifier le déroulement concret de la prise en charge des prématurés (difficultés rencontrées, apports) au sein de deux Unités_Kangourou à Antananarivo.

III. Méthodes

Des entretiens semi-directifs, des focus group et des observations ont été réalisés dans le cadre de cette étude.

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

I. Focus group avec des mères/familles en communauté (nombre de mère=81 réparties en 13 FG)

II. Entretiens semi-directifs avec :

II.1. des mères ayant eu un enfant prématuré (n=23)

II.2. des professionnels de santé (sages-femmes), (n=23)

II.3. des soignants traditionnels (matrones) (n= 24)

Phase II : Etude en Unité Kangourou (Antananarivo)

III. 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=13)

IV. Entretiens semi-directifs avec les soignants y travaillant (n= 7)

V. 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 ont été observées à divers moments, 94 heures d'observations).

IV. Résultats et discussion

La Phase I de l'étude a permis de démontrer que les connaissances autour de la prématurité sont principalement liées au vécu des personnes qui y ont été confrontées. Un manque d'information global sur la prématurité au sein de la population et parmi les professionnels de la santé a été noté. La datation de la grossesse reste très incertaine (peu de recours à l'échographie pendant les consultations pré natales et manque de fiabilité des méthodes de calcul). L'identification de la prématurité se base donc sur des critères de poids (petits poids à la naissance) et d'aspect du nouveau-né (très petite taille, peau fripée, ongles très petits ou inexistants).

Les résultats majeurs de la Phase II de l'étude concernant la pratique de la Méthode Mère Kangourou (MMK) démontrent que certaines difficultés sont rencontrées dans la mise en place. Tout d'abord, les mères sont souvent en incapacité de démarrer la pratique dès la naissance puisqu'une partie d'entre elles sont hospitalisées en post-partum (suite à une césarienne ou parce qu'elles souffrent d'hypertension ou d'autres pathologies incompatibles avec le portage). Si l'allaitement maternel est une composante essentielle de la MMK, nous avons constaté des difficultés de mise en place dans ce contexte, liées à la fois aux conditions des mères (manque de disponibilité des mères au démarrage de la pratique, malnutrition, mécompréhension des mécanismes de lactation) et à l'organisation du service telles que le manque de support visuel pour appuyer la sensibilisation des mères, manque d'espace dévolu au portage qui pourrait permettre aux pères de s'impliquer également, manque de temps disponible pour les soignants pour sensibiliser en profondeur les mères.

V. Impact

A l'issue de cette étude, des recommandations ont été émises et transférées au comité de pilotage constitué des acteurs principaux de la prise en charge de la prématurité et de la pratique de la MMK à Madagascar dans l'optique de permettre le développement d'un protocole de prise en charge de la prématurité par la MMK à Madagascar et d'outils de communication à destination des porteuses.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-RAGE CTAR		Analyses des données de surveillance et de prophylaxie de la rage humaine à Madagascar	
Correspondants : - Rindra V RANDREMANANA - Jean-Michel HERAUD		Emails : rrandreml@pasteur.mg jmheraud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Héléne GUI, Epidémiologie et 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 - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Virologie, soafy@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Ravo RAMIANDRASOA, Service Médical, ravo@pasteur.mg - Daouda KASSIE, EPI-RC, daouda.kassie@cirad.fr		Date de rédaction 23/01/2020 Lieux des travaux Madagascar Budget total 8919	
Co-investigateur hors IPM : - Dr José NELY et Dr Mbolatiana Solofomboahangy RABENANDRIANINA, Point focal Rage, Ministère de la Santé Publique, Madagascar, Antananarivo, Madagascar - Malavika RAJEEV, Université de Princeton (Etats-Unis)			
Date début : 01/01/2019	Date fin : 31/12/2020		
Financements : Institut Pasteur de Madagascar : projet interne			
Mots-clés : Rage, Surveillance, Vaccination, Madagascar, Prophylaxie post exposition (PPE), Centre de traitement antirabique (CTAR)			

I. Contexte et justification

La rage est souvent décrite comme une maladie « 100 % évitable » (puisque'il existe des vaccins humains et animaux) et 100 % mortelle (puisque'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 CTAR 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. Productions scientifiques

VII.1. Publications

- Néant

VII.2. Communications orales

- Néant

VII.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-TROI-Rage		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 (EPI-RC) daoudak@pasteur.mg - Hélène GUIIS , EPI-RC, ghelene@pasteur.mg - Chiarella MATTERN , EPI-RC chiarellam@pasteur.mg - Jean Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg		Date de rédaction 14/02/2019 Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Budget total 18 259 €	
Coordinateur : Mendrika RANAIVOCHARIMINA , EPI-RC, mendrika27@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Malavika RAJEEV , Université de Princeton (Etats-Unis) - Laurene Baril , Institut Pasteur de Cambodge (Cambodge)			
Date début : 01/10/2017	Date fin : 30/06/2019	Durée (mois) : 21	
Financements : Feder InterReg V			
Mots-clés : Rage, Morsure, Connaissance, Attitude, Pratiques, Anthropologie			

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 biomédicales des conduites à tenir en cas de morsure suspecte, conduisant parfois à une prophylaxie post exposition inappropriée et/ou aux 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) à travers une étude transversale conduite à Moramanga. Un questionnaire standardisé a été administré au chef du ménage (ou sa femme) sur les connaissances et les pratiques face à la rage afin d'obtenir des scores. 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 : 158 habitations dans un rayon de 5km du CTAR de Moramanga (classée zone urbaine) et l'autre moitié (158 habitations) restant au-delà d'un rayon de 15km (zone rurale).

- Une partie qualitative (anthropologique) qui a mobilisé 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 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

IV.1. Approche quantitative

En zone urbaine, 164 ménages ont été enquêtés parmi les habitations tirées au sort, et en zone rurale, 170 ménages. Le score médian de connaissances était de 14/26 et celui des pratiques en cas de morsures suspectes était de 12/20. Le fait de vivre en zone urbaine, d'avoir un statut socio-économique élevé et avoir entendu parler de la rage ou du CTAR était des facteurs en faveur d'une bonne connaissance de la rage ou d'une bonne pratique en cas de morsures suspectes.

IV.2. Approche qualitative

Les résultats montrent une bonne connaissance de la rage par les communautés, et particulièrement le mode de transmission par la morsure de chien. Cependant des causes financières, géographiques, socio-culturelles (pratiques de prise en charge domestique des morsures) et la méconnaissance de l'existence de CTAR pour la prise en charge spécifique en cas de morsure sont autant de facteurs explicatifs du retard de recours aux soins. On note également la faible vaccination des chiens qui peut s'expliquer par le manque d'intérêt et la non priorisation faite par les propriétaires concernant les dépenses liées au chien, exclusivement dédié aux activités de gardiennage.

V. Impact

En tenant compte des résultats de cette enquête, cette recherche a permis de comprendre la perception de la population sur la rage et les pratiques dans le cadre de recours aux soins en cas de morsure. Elle contribuera à proposer des stratégies pertinentes de sensibilisation contre la rage afin de réajuster et/ou améliorer les stratégies nationales de lutte à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Etude anthropologique des connaissances et des contextes d'exposition à la rage dans le district de Moramanga et d'Antananarivo.** Ranaivoharimina M. Mini symposium journée mondiale de la rage. 02 octobre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Connaissances Attitudes et Pratiques de populations sur la rage : Enquête en communauté dans le district de Moramanga (Madagascar).** Ratovoson R, Kassié D. Journées scientifiques du DP One Health OH-OI. 04 au 07 Février 2019. Saint-Denis, La Réunion.
- **Etude anthropologique des connaissances et des contextes d'exposition à la rage dans les districts d'Antananarivo et de Moramanga (Madagascar).** Rakotomanana EF, Kassié D, Ratovoson R, Mattern C. Journées scientifiques du DP One Health OH-OI. 04 au 07 Février 2019. Saint-Denis, La Réunion.

VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-VIH MDM		Recherche anthropologique sur les ruptures de traitement ARV des personnes vivant avec le VIH à Madagascar	
Correspondant Chiarella MATTERN		Email : chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 08/02/2019 Lieux des travaux Mahajanga, Antananarivo, Madagascar Budget total 29 500 €
Coordinateur IPM : - Mirella Malala RANDRIANARISOA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, mmrandrianarisoa@gmail.com Co-investigateurs de l'IPM : - Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliottfara@pasteur.mg - Valentina RAMAROSON , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, valentina.ramaroson@pasteur.mg			
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	Durée (mois) : 07	
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 réunit la majeure partie (60%) des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Si le traitement antirétroviral (ARV) a pu contribuer à la lutte contre le sida et à l'amélioration de la vie des personnes vivant avec le VIH, une rupture de la continuité du traitement peut avoir un impact sur son efficacité. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'observance des 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 a été réalisée auprès des soignants et des PVVIH d'Antananarivo et de Mahajanga.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude était 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

Cette étude a été menée dans deux villes : Antananarivo où l'accès au traitement et la disponibilité de médecins référents (MR) est importante (10 MR) et à Mahajanga. On retrouve à Antananarivo toutes les catégories de populations clés, à savoir les travailleuses de sexe (TdS), les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) et les consommateurs de drogues par injections (CDI). En ce qui concerne Mahajanga, une hausse significative de la prévalence du VIH chez les TdS (3% à 23%) et chez les HSH (9.3% à 24%) entre 2012 et 2016 a été constatée selon les données du Ministère de la Santé Publique en 2018. Des entretiens semi-directifs ont été conduits auprès de 69 individus, dont 46 personnes vivant avec le VIH en cours de traitement ou sous prescription ARV (25 femmes et 21 hommes, âgés de 13 à 57 ans), ayant observé au moins un arrêt ponctuel du traitement ARV. Quatorze soignants (médecins référents, dispensateurs d'ARV) ont été interviewés afin d'identifier les difficultés rencontrées pour inscrire durablement les patients dans le processus de prise en charge. Neuf membres d'associations ont fait l'objet d'entretiens afin de comprendre le type de soutien qu'ils proposent aux PVVIH. Huit observations de consultations et de dispensations de médicaments ARV ont été réalisées dans l'objectif de saisir les modes d'interaction autour de la prescription médicamenteuse, les conseils – ou l'absence de conseils – délivrés par le soignant, les questions ou remarques éventuellement exprimées par le patient.

Les entretiens ont été retranscrits en malgache dans leur intégralité puis traduits en français. Les données issues de ces entretiens ont ensuite été codifiées et classées par thématiques dans une grille d'analyse par catégorie de personne interviewée.

IV. Résultats et discussion

Les principales raisons des arrêts de traitement relèvent d'ordre individuel et social : le poids de la stigmatisation des PVVIH, la crainte que la prise de médicaments ou le fait de se rendre dans un centre de santé pour se procurer des ARV révèle le statut sérologique, et les effets secondaires ressentis. Des contraintes structurelles et relationnelles pèsent également sur le suivi du traitement : inadéquation entre les activités professionnelles et les horaires de dispensation des ARV, éloignement géographique du centre de dispensation d'ARV, perception d'un mauvais accueil par le soignant, absence de soutien ressenti par la PVVIH. La reprise du traitement est favorisée par l'apparition de symptômes ou de maladies opportunistes, par la crainte d'une hospitalisation ou de réprimandes de la part du médecin référent, par les paroles encourageantes des membres d'associations de soutien.

La méconnaissance du VIH en population générale renforce la stigmatisation à l'égard des personnes atteintes et a un impact sur l'observance du traitement. Nos résultats plaident en faveur d'une sensibilisation de la population générale et des personnels de santé sur le VIH, et d'un plus grand soutien social et associatif auprès des PVVIH.

V. Impact

L'identification des causes des ruptures de traitements ARV chez les PVVIH, a permis de formuler des recommandations visant à améliorer le dépistage et la prise en charge des PVVIH à Madagascar. Ces recommandations ont été présentées lors de la réunion du comité de pilotage du 28 juin 2019 où étaient présents les décideurs en santé publique.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

Helm-DECLIIC-volet santé		Développement des Connaissances sur le Lac Itasy et des Initiatives de Concertation : mise à jour de la prévalence de la bilharziose, des protozoaires et des autres helminthiases dans les Fokontany riverains du lac Itasy	
Correspondante : Iharilanto Patricia Andrianjafy RAKOTOMANGA		Email : patricia@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 29/01/2020 Lieux des travaux Region Itasy, Madagascar Budget total 4047,16 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Maherisoa RATSITORAHINA, Unité Helminthiases, mahery@pasteur.mg - Daouda KASSIE, Unité d'Epidémiologie et de Recherche clinique, daoudak@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Dr OTAKE SATO Marcello, Département de médecine tropicale et de parasitologie, Dokkyo Medical University (Japon) - Dr Armand RAFALIMANANTSOA-SOLOFONIAINA, Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Epidémiologique et Riposte - Dr Pascal MILLET, CHU de Bordeaux			
Date début : 01/04/2019	Date fin : 31/12/2019	Durée (mois) : 12	
Financements : Coopération Décentralisée Itasy (subvention SCAC) et Région Nouvelle-Aquitaine			
Mots-clés : Prévalence – Bilharziose – Helminthiases – Lac Itasy – Madagascar			

I. Contexte et justification

Les données disponibles sur la bilharziose, concernant la région d'Itasy, se limitent à des informations biologiques focalisées, non exhaustives et non représentatives, ni du fokontany, ni de la commune, ni du district compte tenu la méthode de collecte des échantillons. Il s'agit du rapport cumulatif des activités de recherche active de villages hyperendémiques à la bilharziose par la méthode statistique d'échantillonnage par lot « Lot Quality Assurance Sampling » (LQAS) de 1999 à 2009 par les équipes opérationnelles de chaque district dit endémique. En plus, les données agrégées par district de la récente mise à jour de la cartographie nationale de la bilharziose et des helminthiases transmises par le sol (2015) ne permettent pas de décrire une vision détaillée de ce qui se passe au niveau du bassin versant du lac Itasy, d'où la nécessité de faire une étude pour obtenir des données actualisées afin d'orienter les actions à mener pour préserver l'intégrité de la zone autour du lac Itasy vis-à-vis de la bilharziose et des parasitoses intestinales.

Le projet de Développement des Connaissances sur le Lac Itasy et des Initiatives de Concertation (DECLIIC), cofinancé par l'Ambassade de France à Madagascar et la Région Nouvelle-Aquitaine, prévoit dans ses activités la mise à jour de la prévalence de la bilharziose et des autres helminthiases dans les fokontany riverains du lac Itasy.

II. Objectifs

Connaitre la situation épidémiologique actuelle de la bilharziose, des protozoaires et des autres parasitoses intestinales autour du Lac Itasy.

III. Méthodes

Une étude transversale en communauté a été menée du 18 novembre au 1^{er} décembre 2019, dans 13 fokontany qui bordent le lac Itasy. Un échantillonnage en grappe a été adopté. Les individus inclus dans

cette étude ont fait l'objet d'un questionnaire standard relevant des informations relatives à l'infestation aux parasitoses et devaient ramener un échantillon de selles et un échantillon d'urine destinés aux examens parasitologiques (MIF – Kato-Katz et PCR) pour estimer la prévalence de la bilharziose et autres parasites dans les 13 fokontany.

IV. Résultats et discussion

IV.1. Population d'étude

Au total, 110 familles ont été incluses dans cette étude, regroupant 505 individus, 3 parmi eux n'ont pas de fiche individuelle et ont été exclus de l'étude. Au total, 502 individus ont été retenus à ce stade, ils sont âgés de 0 à 87 ans avec un âge moyen de 24 ans, dont 59,3% (n= 123) sont des enfants d'âge scolaire (6 à 15 ans). Le sex-ratio H : F de la population d'étude est 0,813 (225 hommes et 277 femmes). Ils sont répartis dans 13 fokontany comme suit : *Ambohimambola* (n=49), *Ambohitrakanga* (n=23), *Ambohimasina* (n=36), *Ambohimiarintsoa* (n=31), *Ankorondrano* (n=46), *Ampefindradama* (n=55), *Antorapasika* (n=22), *Anantroa* (n=47), *Avarabohitra-Ampefy* (n=48), *Avarabohitra Manazary* (n=54), *Miadanandriana* (n=24), *Manjakasoa* (n=30) et *Marosahala* (n=37).

Par rapport au niveau de scolarisation, nous avons 33,2% de la population (n=168) ayant atteint au moins le niveau de la classe de 6^{ème} et près de 13% de non scolarisés (n=62). Selon la réponse de l'individu sur le déparasitage, 18,3% (n=92) ont répondu avoir recours au Praziquantel et 83,9% (n=421) ont déjà pris des médicaments anti-helminthiques.

Sur les 502 personnes, 67 personnes n'ont pas amené un échantillon de selles et ont été exclues de l'étude, finalement 435/505 ont répondu aux critères d'inclusion soit un taux global de participation de 86%.

IV.2. Résultats de la technique KATO-KATZ

Prévalence de la bilharziose : sur les 435 personnes ayant ramené un échantillon de selle, 261 sont porteuses d'œuf de *schistosoma mansoni* soit une prévalence générale de 59,5%. (239/404 positives à 2 lames + 22/31 positives à une seule lame).

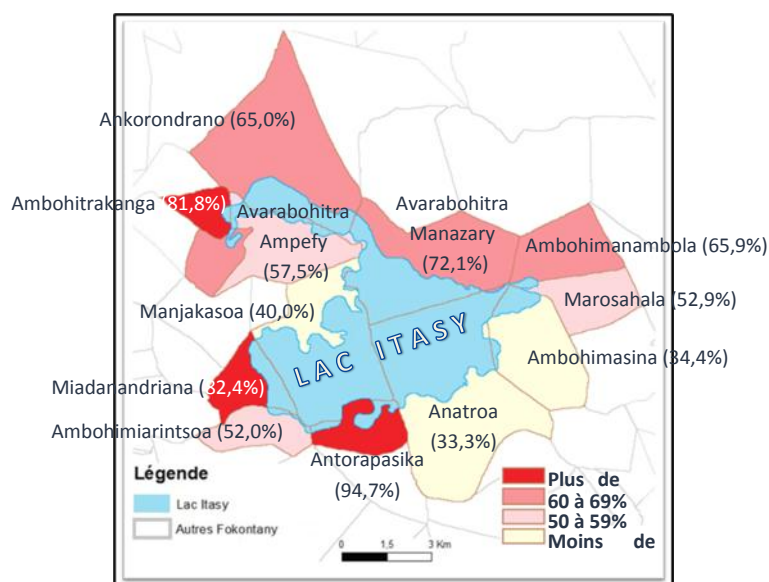


Figure 1 : Prévalence de la bilharziose dans les 13 fokontany bordant le lac Itasy, enquête réalisée du 18 novembre au 1^{er} décembre 2019

Cette étude nous a permis de montrer que la prévalence ainsi que l'EPG (*egg per gram of feces*) moyen augmentent significativement au fur et à mesure que l'âge avance jusqu'à l'âge adulte. Les paysans (agriculteurs, éleveurs et pêcheurs) et les commerçants sont les catégories professionnelles les plus touchées.

Les autres parasites intestinaux : 32 personnes sont infestées par *Trichuris trichiura* soit une prévalence générale de 7,3% - 101 sont infestées par *Ascaris lumbricoides* soit une prévalence générale de 23,1% et 5 cas de téniasis sur 438 individus soit une prévalence de 1,1%.

Sur les 845 lames (A+B) que nous disposons, nous n'avons pas mis en évidence la présence d'ankylostome, d'oxyure, de strongylus et d'*hymenolepis nana* par contre 1 cas (sur 2 lames) d'*hymenolepis diminuta* a été diagnostiqué, un ténia moyen, parasite des rongeurs (rats, souris) qui peut vivre accidentellement dans l'intestin grêle de l'homme en déterminant un téniasis bénin.

IV.3. Résultats de la coloration au MIF

Dans cette étude, la coloration au MIF a été utilisée pour mettre en évidence les parasites listés dans le tableau 1, en particulier les protozoaires ; mais pour les nématodes, trématodes et cestodes la technique KATO-KATZ reste le *gold standard*.

Tableau 1 : Prévalence des parasites recherchés à l'examen des selles utilisant la coloration au MIF, dans les 13 fokontany bordant le lac Itasy, enquête réalisée du 18 novembre au 1^{er} décembre 2019

	Positif	Négatif	Prévalence
Nématodes			
<i>Ascaris</i>	59	376	13,6%
Ankylostomes	13	422	3,0%
<i>Trichuris trichiura</i>	10	425	2,3%
<i>Strongyloides stercoralis</i>	14	421	3,2%
Oxyure	0	435	0%
Trématodes			
<i>Schistosoma mansoni</i>	79	359	18,0%
Cestodes			
Ténia	0	435	0%
<i>Hymenolis nana</i>	1	434	0,2%
<i>Hymenolis diminuta</i> *	3	432	0,7%
Protozoaires			
<i>Giardia intestinalis</i>	13	422	3,0%
<i>Entamoeba histolytica</i>	2	433	0,5%
<i>Entamoeba hartmanii</i> *	8	427	1,8%
<i>Entamoeba coli</i> *	112	323	25,8%
<i>Endolimax nana</i> *	77	358	17,7%
<i>Chilomasti mesnili</i> *	2	433	0,5%

(*) Parasites courants décelés à l'examen des selles mais non pathogènes ou à pathogénicités controversées

V. Impact

Cette étude permet de répondre aux attentes des autorités de la Région Itasy ainsi que les partenaires techniques et financiers œuvrant dans le développement de cette région, au sujet de la situation épidémiologique des maladies parasitaires en particulier de la bilharziose intestinale chez la population vivant autour du lac Itasy. Ces informations leurs permettent de développer leurs stratégies en tenant compte les risques sanitaires liés à l'utilisation du lac pour mieux orienter les actions face aux diverses problématiques qui pèsent sur les populations riveraines.

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), rindrem@pasteur.mg - Maheninasy RAKOTONDRAINPIANA , Epi-RC, r.maheninasy@pasteur.mg		Date de rédaction : 03/03/2020 Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur, Paris, France 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€	
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			
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			
Mots-clés : Malnutrition chronique, retard de croissance, entéropathie environnementale pédiatrique, réponses immunes humérales 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 barrière contre les pathogènes (Özaltın et al, 2010).

Un enfant sur 4 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 pathophysiologiques 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'EPP 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-pour-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) se sont achevées 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 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 (**immunoprofiling**). 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 superantigène 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. Afin de renforcer les compétences en immunologie aussi bien théoriques qu'analytiques (bio-statistiques) du personnel de l'unité, une bourse de Fondation Nutricia Research a été obtenue. Les analyses des premières données sont en cours en étroite collaboration avec l'Unité PMM de l'IP Paris.

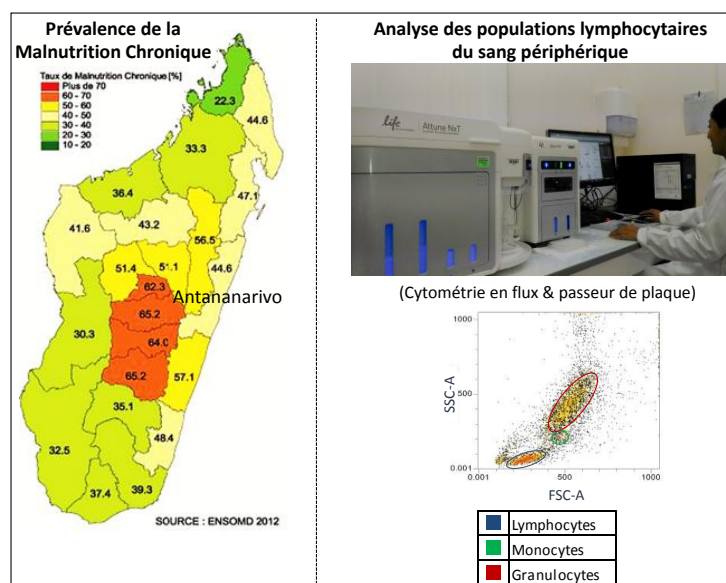


Figure 1 : Prévalence de la malnutrition chronique infantile à Madagascar et analyses des cryostabilats de lympho-monocytes par cytométrie en flux (Attune NxT/Thermo Scientific, logiciel FlowJo). Graphe représentant les cellules immunitaires discriminées en trois sous-populations selon leur taille (FSC-A)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

- Néant

IMI-Cysti-Ifanadiana I		Analyse des facteurs culturels et épidémiologiques qui contribuent à la propagation de la téniose/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			
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	Durée (mois) : 32	
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, téniose, Helminthiases, épidémiologie, sérologie, Ifanadiana, Ranomafana, Madagascar			

Date de rédaction
08/04/2020

Lieux des travaux
Ifanadiana,
Ranomafana,
Madagascar
Stony Brook University,
New York, USA

Budget total
SBU/GHI : 2 052€
IPM : 4 000 €

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 € / an au secteur de la Santé Publique. Le district d'Ifanadiana compte parmi les 33 districts présumés endémiques à la téniose/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

Ce projet de recherche a pour objectif principal d'analyser la prévalence de la téniose/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 en STH (*Ascaris lombricoïdes*, *Trichuris trichiura*, ankylostomes, ...) et en infections à *Taenia solium* (téniaise et cysticercose humaine) a été menée dans 12 villages (Ambinanindranofotaka, Mangevo, Marozano, Sahavanana, Sahavoemba, Mandrivany, Kianjanomby, Ankazotsara/Ampitambe, Ambodivoahangy, Fohabe, Bevoahazo, Torotosy, Ampitavanana) du district d'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).

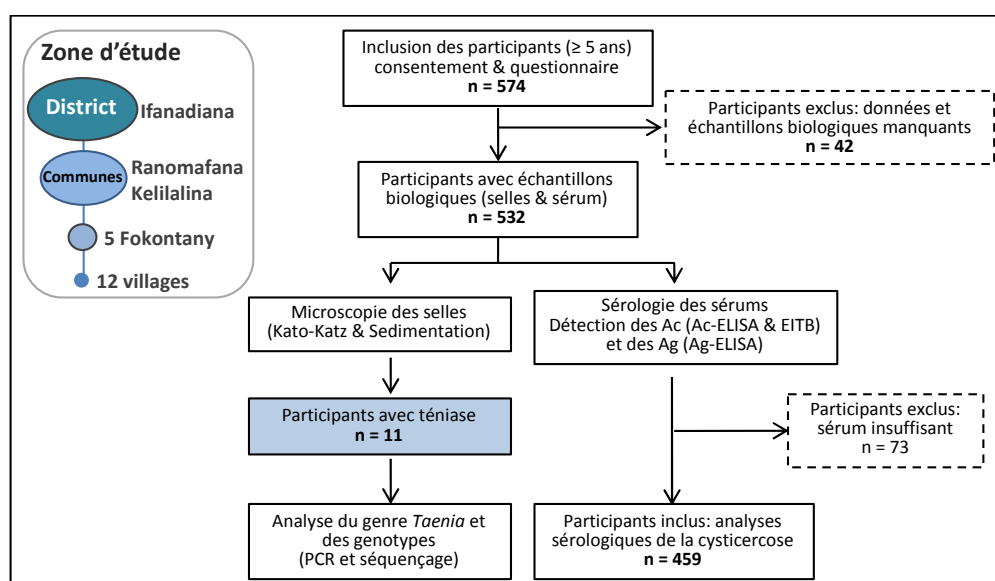


Figure 1 : Diagramme des analyses biologiques effectuées pour étudier la prévalence des infections à *T. solium* (téniaise et cysticercose humaine). Ac = anticorps ; Ag = antigènes.

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 cysticercose active chez ces personnes sans présumé de la localisation des cysticerques. Le tableau 1 résume résultats obtenus sur le volet téniaise/cysticercose de l'étude.

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

	Téniaise	Cysticercose humaine		
	Coprologie [n (%)]	Ac-ELISA [n (%)]	EITB [n (%)]	Ag-ELISA [n (%)]
Totale, 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 extrêmes (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 (9/10) et le génotype afro-américain (1/10)**. La défécation en plein air (Odds ratio, OR=1.5, 95% CI : 1.0-2.3), la promiscuité dans un ménage composé de plus de 4 personnes (OR= 1.9, 95% CI: 1.1-3.1) étaient les principaux facteurs de risque associés aux anticorps testés par EITB. Analysés par Ag-ELISA, les femmes étaient moins touchées par des cas de cysticercose active avec des kystes viables dans le sang (OR = 0.5, 95% CI: 0.3-0.9).

V. Impact

Les résultats de ce projet montrent une forte exposition de la population, de tout âge, aux infestations à *T. solium*. Ces résultats permettront une meilleure prise en charge des villageois surtout pour la cysticercose, 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/cysticercose 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. Productions scientifiques

VI.1. Publication

- **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. *Pathog Glob Health*. 2019 ; 113(2):94-100. IF:

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.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 :		Date de rédaction 30/03/2020 Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur, Paris, France Institut Pasteur de Bangui, RCA Ambatondrazaka, Madagascar Budget total 118 825€ (Wellcome Trust : 5 000 €; ACIP-Lepto : 21 800 €; IRCOD : 20 000 €; DI : 825 €; IPM : 5 000 €; INTERREG-CIRAD: 6 000 €)	
- Niry RABENINDRINA, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), rniry@pasteur.mg			
- Zely Arivelo RANDRIAMANANTANY, 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), rrandrem@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 :		Budget total 118 825€ (Wellcome Trust : 5 000 €; ACIP-Lepto : 21 800 €; IRCOD : 20 000 €; DI : 825 €; IPM : 5 000 €; INTERREG-CIRAD: 6 000 €)	
- Pascale BOURHY, CNR Leptospirose (CNRL), Institut Pasteur, Paris (IPP)			
- Benoît GARIN, 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 (mois) : 72	
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			

I. Contexte et justification

La leptospirose est une anthroponose de répartition mondiale due à une bactérie pathogène du genre *Leptospira* et de l'espèce *Leptospira interrogans*. La prévalence mondiale de la Leptospirose est estimée à 1,7 millions de cas/an avec un taux de mortalité pouvant atteindre 20% (OMS, 2012). Le réservoir animal

est très diversifié, et outre les rongeurs (rats, souris) et les insectivores, il comprend aussi des animaux domestiques (chiens) et d'élevage (bovins, porcs). Tous ces animaux disséminent des leptospires par voie urinaire et les bactéries peuvent survivre longtemps en eau douce (rivières et les lacs). Chez l'Homme, les manifestations cliniques peuvent varier d'un simple syndrome grippal à des atteintes multiviscérales engageant le pronostic vital. Ces symptômes peu spécifiques en début de maladie, rendent le diagnostic clinique différentiel difficile car ils sont proches d'autres pathologies tropicales telles que la grippe, la dengue ou le paludisme. Bien que rapportée dans d'autres îles de l'Océan Indien (La Réunion, Mayotte et les Seychelles), l'impact de la maladie à Madagascar reste mal connu à cause des difficultés à identifier des cas cliniques dans les centres de santé et à cause de l'insuffisance d'outils de diagnostic.

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 (IMI), d'une part la production de l'antigène *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge et d'autre part, la fabrication de tests de diagnostic immuno-chromatographique. Cette mise en place a été réalisée à travers des cycles de formation et de transfert de technologie entre le CNRL (IPP) et l'Unité IMI. 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 été mis à profit 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 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-RC-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 (CHRR) 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. L'analyse des échantillons par PCR a été effectuée en 2019.

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 7 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. Productions scientifiques

- Néant

IMI-VIPers		Etude des voies d'invasion de <i>Plasmodium vivax</i> dans les réticulocytes humains	
Correspondant : Matthieu SCHOENHALS		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 09/03/2020 Lieux des travaux Maevatanana, Miandrivazo, Madagascar Antananarivo, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur, Paris, France Budget total PTR : 62000 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Frédérique RANDRIANIRINA, Centre de Biologie Clinique (CBC), frederique@pasteur.mg - Rado Lalaina RAKOTOARISON, Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), radolal@pasteur.mg - Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA, IMI, tsiky@pasteur.mg - Fanirisoa RANDRIANARISAONA, IMI, fanirisoa@pasteur.mg - Mamy Donah RANDRIANATOANDRO, IMI, mamydonah@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Didier MENARD, Unité Biologie et Interaction hôte-parasites, Groupe Génétique du Paludisme et Résistance, Institut Pasteur à Paris (IPP) - Sylvie GARCIA, Unité Biologie et Interaction hôte-parasites, Groupe Génétique du Paludisme et Résistance, Institut Pasteur à Paris (IPP) - Chetan CHITNIS, Unité de Biologie de <i>Plasmodium</i> et Vaccins, Institut Pasteur à Paris (IPP) - Les Equipes des Centres de Santé de Base (CSB) des Districts de Maevatanana et de Miandrivazo			
Date début : 01/12/2019	Date fin : 01/12/2022	Durée (mois) : 36	
Financements : Agence Nationale de la Recherche : AAPG ANR 2018			
Mots-clés : Paludisme, <i>Plasmodium vivax</i>, adhésines parasitaires, réticulocytes, antigène Duffy, réponse immune			

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, cela 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-négatifs 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, ce projet a deux objectifs principaux. D'abord de découvrir les signatures moléculaires conférant à *P. vivax* la capacité à infecter les cellules érythrocytaires des sujets Duffy-positifs et Duffy-négatifs. Ensuite de démontrer que les anticorps dirigés contre les protéines parasitaires ont la capacité de bloquer l'invasion des cellules érythrocytaires par *P. vivax*.

III. Méthodes

Des études transversales ont été réalisées dans les districts de Maevatanana et de Miandrivazo qui sont deux zones endémiques à *P. vivax* à Madagascar afin:

- d'évaluer la prévalence actuelle des infections à *P. vivax* (TDR, microscopie, 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 comparer les séquences génomiques codant pour des protéines parasitaires possiblement impliquées dans les voies d'invasion de *P. vivax* pour les sujets Duffy-négatifs et les sujets Duffy-positifs ;
- 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 ont été réalisées dans trois communes (Andriba, Antanimbary et Maevatanana) du district de Maevatanana, et une commune (Dabolava) du district de Miandrivazo, Madagascar. Au cours de ces études, après obtention d'un consentement éclairé, un test de diagnostic rapide (TDR) pour le paludisme a été réalisé. Des prélèvements sanguins (frottis, papier buvard, prélèvements veineux pour les TDR 110) ont aussi été obtenus afin d'évaluer la prévalence des infections à *P. vivax* et analyser les caractéristiques des populations parasitaires. Depuis décembre 2019 à ce jour, 36 patients ont été diagnostiqués avec TDR positifs 110. Une analyse des espèces plasmodiales par PCR en temps réel (qPCR) a été réalisée et montre une prévalence de 63% pour les infections à *P. vivax*, 16% pour les infections mixtes à *P. vivax* et *P. falciparum* et de 5% pour les infections mixtes à *P. vivax* et *P. malariae*. Ces données montrent une circulation toujours active de *P. vivax* dans les zones d'études. Des prélèvements veineux ont aussi été réalisés chez les sujets souffrant d'un paludisme à *P. vivax* (individus symptomatiques ou non) afin de mieux analyser les interactions hôtes-parasites et les caractéristiques génétiques des parasites. Les cryostabilats ont été envoyés à l'Institut Pasteur à Paris. Les analyses génétiques seront réalisées à leur niveau.

V. Perspectives

A l'Institut Pasteur à Paris, un génotypage du gène codant pour l'antigène Duffy et des adhésines parasitaires PvDBP et PvEBP sera réalisé. Le nombre de copies des gènes PvDBP et PvEBP dans chaque isolat clinique de *P. vivax* sera aussi étudié. On pourra ainsi détecter s'il y a des polymorphismes ou des variations de ces copies génétiques. Une sérologie multiplex pour évaluer les réponses dirigées contre les antigènes de *Plasmodium* à différents stades de son développement sera menée.

Le nombre de patients à inclure dans l'étude pour Madagascar est de 90 dont 30 sujets Duffy-négatifs et 60 sujets Duffy-positifs. Des investigations sur terrain dans les districts susmentionnés seront alors menées dans les prochains mois pour avoir tous les prélèvements. Ensuite, des prélèvements de sang de cordon seront réalisés au niveau des maternités des centres hospitaliers et des centres de santé de base des districts investigués. Les réticulocytes enrichis à partir de ces prélèvements permettront de réaliser des tests d'invasion dans des réticulocytes exprimant ou pas l'antigène Duffy. Des infections expérimentales de souris humanisées seront conduites avec les isolats cryocongelés de *P. vivax*. La technique de cytométrie de flux permettra de faire la détection de l'expression de la protéine DARC à la surface des cellules érythrocytaires issues de la moelle osseuse de ces souris humanisées. Une production de protéines recombinantes (PvEBP, PvRBP...) est également envisagée.

VI. 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.

VII. Productions scientifiques

- Néant

PALU-TET 2018		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 01/09/2020 Lieux des travaux Mananjary et Farafangana, Madagascar Budget total 100,000 USD
Co-investigateurs de l'IPM : - Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité Paludisme, seheno@pasteur.mg - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , Unité Paludisme, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Gwenaëlle CARN , Unité d'épidémiologie, gwenaëlle@pasteur.mg - Judicaëlle IRINANTENAINA , Unité d'épidémiologie, judi@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité d'épidémiologie, aina@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, Manajary - Annett COTTE , CDC Atlanta, USA			
Date début : 01/06/2017	Date fin : 31/12/2019	Durée (mois) : 30	
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.



Localisation des sites d'étude pour le projet TET 2018

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

Les sites sont dans la zone de forte de transmission du paludisme de la côte sud-est de Madagascar. L'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar a participé activement à la réalisation du projet.

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.

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 tout autre médicament, d'hypersensibilité connue à un des antipaludiques testés ; et une grossesse ou allaitement chez les femmes.

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) la dose standard des antipaludiques à évaluer.

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 ; et des échantillons de sang sur buvard ont été collectés. 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). L'ADN des échantillons de sang de J0 et d'un Ji d'échec ont été extraits et envoyés au CDC Atlanta USA en Mai 2020 pour le typage de pfK13 (marquer

génétique de la résistance à l'artémisinine) et de sept microsatellites pour la correction par PCR des réponses thérapeutiques (en faisant la différence entre recrudescence et réinfection).

IV. Résultats et discussion

D'Avril à Septembre 2018, le taux de positivité des tests de diagnostic rapide chez les patients éligibles sur les deux sites à Farafangana et à Mananjary 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, en per protocole, 173 enfants ont été suivis jusqu'à J28 dans le bras thérapeutique ASAQ et 172 dans le bras AL. Après la correction par PCR, l'efficacité thérapeutique d'ASAQ a été de 100% et celle d'AL à 98,8%.

Tableau 1 : Réponse thérapeutique des patients à ASAQ et AL après correction par PCR

Réponses thérapeutiques	ASAQ (n = 173)	AL (n = 172)
Echec précoce	0	2 (1,2%)
Echec Thérapeutique Tardif	0	0
Echec Parasitologique Tardif	0	0
Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate*	171 (100%)	170 (98.8%)

La clearance parasitaire est de 100% à J3 dans les deux bras thérapeutiques. Ce qui démontre une bonne efficacité des combinaisons testées. En per protocole, à J28, le taux de réponse clinique et parasitologique adéquate est >98% dans les deux bras thérapeutique. Les traitements ont été bien tolérés par les patients.

A J7, l'effectif des porteurs de gamétocytes a été de 12/176 (6.8%) et 15/171 (8.8%) respectivement parmi les enfants traités par AL et ASAQ. 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. Ce qui justifie l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides afin de limiter davantage la transmission du paludisme.

Aucune des mutations associées à la résistance à l'artémisinine n'a été détectée chez les 70 isolats de *P. falciparum* typés pour *pfK13*.

V. Impact

La bonne efficacité thérapeutique d'ASAQ et d'AL dans le sud-est de Madagascar et l'absence des souches mutées pour *pfK13* sont rassurantes. On peut en toute sûreté utiliser ASAQ et AL en même temps en traitement de première ligne.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- R Randrianarivelojosia M. Présentation des résultats du TET lors des réunions du comité Roll Back Malaria dans les locaux du Programme de lutte contre le paludisme, Ministère de la Santé, Madagascar ; et dans les districts de santé de Farafangana et de Mananjary.

Peste-BACTIVAC		Evaluation de l'effet protecteur du vaccin « VypVaxDuo» chez les rongeurs Malagasy et du «MAC anti-F1 et V » chez la souris		
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 - Soanandrasana RAHELINIRINA, Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Michel RANJALAHY, Unité Peste		Date de rédaction 06/01/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Toamasina, Mandoto, Miandrivazo, Madagascar Budget total 56478.87€		
Co-investigateur hors IPM : - Diane WILLIAMSON, Defence Science and Technology Dstl Porton Down, Salisbury (UK) - Barry MOORE, University of Strathclyde, Glasgow (UK)				
Date début : 01/10/2019	Date fin : 31/03/2020			Durée (mois) : 6
Financements : BactiVac-University of Birmingham (UK), and Defence Science and Technology Laboratory (UK)				
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i> , vaccin, F1, LcrV, Mab, <i>Rattus spp</i> , mice, Madagascar				

I. Contexte et justification

La peste est une zoonose bactérienne causée par *Yersinia pestis*. Elle est endémique sur les Hautes terres centrales de Madagascar à une altitude supérieure à 800m où *Rattus rattus* et *R. norvegicus* sont les réservoirs de la maladie en zones rurales et urbaines, respectivement. Des études antérieures ont montré que *Rattus spp* avaient des différences de sensibilité à *Y. pestis* selon leur zone d'origine (endémique vs. non-endémique). La peste peut être traitée par administration d'antibiotiques si celle-ci est initiée à temps au début de la maladie. Cependant, l'émergence de souches résistantes aux antimicrobiens signalée à Madagascar reste problématique. La vaccination reste la meilleure option pour la prévention car elle est moins coûteuse comparée au traitement et permettra ainsi de réduire le taux de mortalité lié à la peste. Cependant, à ce jour aucun vaccin ne procure une protection à long terme contre les différentes formes de la maladie. *Y. pestis* possède 3 plasmides de virulence: le plasmide pYV codant la protéine LcrV et les Yops (commun aux 3 espèces pathogènes *Yersinia*), les plasmides pFra (codant l'antigène F1) et pPst (codant l'antigène pla). Les antigènes F1 et LcrV sont hautement immunogènes et sont souvent utilisés dans la composition de nouveaux vaccins contre la peste.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité :

- d'un vaccin contre la peste, appelé VypVaxDuo, chez *R. rattus* et *R. norvegicus* provenant de zone endémique et de zone non endémique de la peste à Madagascar. Il s'agit d'un vaccin composé de deux sous-unités antigéniques F1 et LcrV recombinants. Elle vise aussi à déterminer si la dose initiale suivie ou non de la dose de rappel du vaccin permettent d'avoir une immunité protectrice permettant ainsi d'éliminer *Y. pestis* dans les tissus et de stopper la transmission de la maladie.
- des anticorps monoclonaux (MACs) dirigés contre F1 ou LcrV par transfert passif chez des souris infectées expérimentalement par *Y. pestis*.

III. Méthodes

Les captures de rongeurs (*R. rattus* et *R. norvegicus*) seront menées dans des foyers endémiques (Antananarivo et Mandoto) et zone non-endémique de peste à Madagascar (Toamasina et Miandrivazo). Seuls les rats séronégatifs en IgG anti-F1 seront inclus dans l'étude.

L'évaluation de l'efficacité du vaccin s'effectuera au laboratoire avec les 2 espèces de rat et selon leur origine :

Jour 0 : immunisation par voie sous-cutanée avec une dose du vaccin

Jour 21 : prélèvement sanguin pour test sérologique ELISA suivi de l'administration d'une dose de rappel du vaccin

Jour 42 : prélèvement sanguin pour test sérologique ELISA

Jour 49 : Infection avec une dose létale de *Y. pestis* (10^7 cfu)

Jour 60 : Euthanasie des rats survivants et prélèvements sanguins et rate

Les décès des rats seront suivis et enregistrés quotidiennement.

Les tests sérologiques ELISA (J21 et J42) permettront de vérifier la présence d'IgG anti-F1 dans le sang.

L'analyse bactériologique de la rate et du sang à J60 permettra de vérifier l'élimination ou non de *Y. pestis* dans les tissus et dans le sang.

Des souris seront immunisées avec des MACs dirigés contre F1 ou LcrV puis leurs survies seront observées après infection expérimentale par *Y. pestis* pendant une période de 14 jours.

IV. Résultats et discussion

- Le projet a été soumis pour demande de financement au Bactivac-Catalyst Funding (University of Birmingham) le 5 mai 2019. La notification d'acceptation pour financement a été reçu le 27/09/2019.

- Deux missions de captures de rongeurs ont été effectuées au mois de décembre 2019 selon le tableau ci-dessous :

Tableau 1: Missions de capture de rongeurs

Dates de capture	Lieu	Espèce de rat	Nombre
10 au 15 Decembre	Toamasina (zone non endémique de peste)	<i>R. norvegicus</i>	12*
3 au 8 Decembre	Mandoto (zone endémique de peste)	<i>R. rattus</i>	43

D'autres missions de capture seront faites en 2020 pour les captures de *R. norvegicus* en zone endémique (Antananarivo) et *R. rattus* en zone non endémique (Miandrivazo) suivi des infections expérimentales.

V. Impact

Si l'utilisation du vaccin VypVaxDuo s'avère efficace dans l'élimination de *Y. pestis* dans le sang et les tissus des rongeurs infectés, il permettra de stopper la transmission de la peste en zones endémiques. Cette étude servira de proof-of-concept qui permettra par la suite d'évaluer l'utilisation du vaccin dans sa formulation orale et son utilisation sur le terrain. Par ailleurs, si le transfert passif des MACs procure une protection des souris contre la peste, il ouvrira aussi la voie vers une amélioration de la protection contre l'infection par la peste.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-ENTOMO SURV-Rat		Surveillance des indicateurs de risque d'apparition de la peste à Madagascar : volet réservoirs	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 03/02/2020 Lieux des travaux : Tsiroanomandidy, Antananarivo, Betafo/Mandoto, Ihosy, Toamasina, Madagascar Budget total : 50000\$
Co-investigateurs de l'IPM : - Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Slash Hasler RAKOTOVAO , stagiaire Université d'Antananarivo, Madagascar			
Date début : 01/10/2018	Date fin : 30/09/2019	Durée (mois) : 12	
Financements : USAID			
Mots-clés : Peste, surveillance, réservoirs, vecteurs, Madagascar			

I. Contexte et justification

A Madagascar, la stratégie de prévention de la peste en zone d'endémie est basée sur la surveillance de la densité de la population de rats et de leurs puces. La pullulation des rats ainsi que l'augmentation des nombres des puces au-dessus du seuil préalablement défini constituent un facteur de risque important à l'éclosion d'épizootie murine et d'éventuelle épidémie humaine car elle entraîne une forte probabilité de contacts réservoirs-puces-homme. La surveillance des rats morts ainsi que le portage d'anticorps contre la peste chez les animaux sentinelles (chiens) sont parmi les indicateurs de circulation de la peste. La résistance des puces aux insecticides se développe à la suite de l'utilisation non conforme des insecticides d'où l'importance de surveiller leur sensibilité. La crise socio-économique a encore plus détérioré la situation déjà précaire faisant obstacle à la lutte contre la peste au niveau des districts endémiques du pays. Les activités figurant dans la politique nationale de lutte contre la peste du Programme National souffrent d'appuis financiers et ont du mal à faire face aux besoins exigés par une prévention et une lutte appropriée et efficace.

II. Objectifs

- Mesurer les indicateurs de risque de la peste :
 - Densité des rongeurs et de leurs puces (Index pulicidien)
 - Densité de puces de rongeurs libres (piège à bougie)
 - Présence de rats morts (épizootie)
 - Séroprévalence chez le chien, animal sentinelle
- Former les Agents Communautaires sur les activités de prévention.

III. Méthodes

L'étude a été menée de décembre 2018 à mai 2019 dans cinq districts dont 1 foyer actif (Tsiroanomandidy), 2 zones urbaines à surveiller après l'épidémie de 2017 (Antananarivo et Toamasina), 1 foyer silencieux (Betafo) et 1 zone non endémique (Ihosy). Pour chaque site, 3 villages ou quartiers ont été échantillonnés et des captures de rats ont été réalisées à l'intérieur des habitations pendant trois nuits en utilisant des pièges BTS et Sherman. Les animaux capturés ont été épucés et euthanasiés. Les puces ont été collectées et gardées soit en alcool soit dans des bocaux pour identification, test de sensibilité aux insecticides et

recherche de *Yersinia pestis* par PCR. La rate conservée en cary blair et le sang collecté sur sérobuvar ont été prélevés pour le test bactériologique (détection de l'antigène F1 par le test de diagnostic rapide et isolement de *Y. pestis* par culture sur CIN) et le test sérologique (détection d'anticorps IgG anti F1 par ELISA).

Les chiens, animaux sentinelles possible pour la surveillance de la peste, âgés de moins de 6 mois ont été prélevés (prélèvement sanguin) dans les trois villages pour la détection d'anticorps IgG anti F1.

IV. Résultats et discussion

Au total 557 micromammifères ont été capturés dont *Rattus rattus*, *R. norvegicus*, *Mus musculus* et *Suncus murinus*. Le rat noir *R. rattus* reste toujours le micromammifère le plus abondant dans la zone rurale et *R. norvegicus* dans la zone urbaine. Sur ces animaux capturés, 1547 puces ont été collectées avec prédominance de *X. cheopis* et l'index pulicidien global est de 2,8. Les puces libres collectées (n= 1833) appartenaient aux espèces *Pulex irritans* et *Ctenocephalides felis*.

Tableau 1 : Les indicateurs de risque peste chez les rongeurs dans les 5 sites d'étude

Sites	Nb animaux capturés	Nb puces	Index pulicidien	Positif TDR* (%)	Séroprévalence (%)	Nb Puces libres
Tsiroanomandidy	166	297	1.8	1.8	10.8	123
Antananarivo	63	432	6.9	0	0	59
Betafo	131	263	2.0	2.4	0	1128
Ihosy	131	492	3.8	0	0	523
Toamasina	66	63	0.8	0	0	0

*TDR : test de diagnostic rapide – antigène F1

Même si le foyer est silencieux, une circulation à bas bruit de la peste a été observée pendant cette surveillance. Ces résultats appellent encore à la vigilance en matière de risque de transmission de la peste. Les détails sur les vecteurs sont présentés dans la fiche Entomo-Peste-Indicateurs.

V. Impact

Ce projet nous a permis de mettre à jour les indicateurs de risque de la peste dans les zones pesteuses et de renforcer la lutte contre les populations de rat et de puce dans les zones d'intervention.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-ENTOMO SURV-RatUrb		Surveillance des indicateurs de risque d'apparition de la peste en zone urbaine : volet réservoirs	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 04/02/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Antsirabe, Fianarantsoa, Mahajanga, Toamasina, Madagascar Budget total 47481 €
Co-Investigateurs de l'IPM : Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg			
Co-Investigateur hors IPM : - BAR MinSan			
Date début : 9/01/2019	Date fin : 30/06/2019	Durée (mois) : 6	
Financements : OMS			
Mots-clés: Peste, surveillance, réservoirs, vecteurs, zone urbaine, Madagascar			

I. Contexte et justification

Pour la mise en œuvre d'une surveillance des indicateurs de risque de peste dans les zones urbaines à Madagascar. L'IPM avec l'appui financier de OMS et le support du Ministère de la santé publique (MinSanP), a mis en place une surveillance des indicateurs de risque dans les marchés des zones urbaines afin de recueillir des indicateurs de risque de la peste et ainsi d'orienter de futures activités de contrôle de la transmission du bacille à l'homme dans les villes mentionnées et éviter l'apparition de cas de peste dans ces zones urbaines.

II. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques sont de:

- Déterminer les densités de rats et de leurs puces associées dans différents marchés des cinq villes ;
- Détecter la circulation du bacille pesteux, *Yersinia pestis*, au sein des populations de rats et de puces ;
- Déterminer le niveau de sensibilité des puces de rats aux insecticides utilisés en routine ou d'éventuel produit pour la lutte anti-vectorielle;
- Proposer des recommandations aux autorités en termes de prévention et de lutte contre les rats et les puces.

III. Méthodes

Les travaux sur le terrain ont été effectués durant la haute saison de transmission de la peste (de janvier à avril 2019). Les agents des Brigades Anti-Rat (BAR) du MinSanP et les responsables des marchés concernés ont été impliqués dans cette surveillance. Cinq villes ont été choisies à raison de 4 à 6 marchés par ville : Antananarivo, Antsirabe, Fianarantsoa, Mahajanga et Toamasina. Au total, 60 pièges grillagés BTS ont été utilisés et posés à l'intérieur de chaque marché.

Les animaux capturés ont été épusés et euthanasiés. Les puces ont été collectées et gardées soit en alcool soit vivantes dans des bocaux en vue du test de sensibilité aux insecticides et recherche de *Y. pestis* par PCR après identification. La rate a été prélevée et conservée dans du milieu cary blair en vue d'une analyse bactériologique (détection de l'antigène F1 par le test de diagnostic rapide et isolement de *Y. pestis*

par culture sur CIN). Le sang du cœur a été collecté sur sérobuvar pour le test sérologique (détection d'anticorps IgG anti F1 par ELISA).

IV. Résultats et discussion

Au total 652 petits mammifères, appartenant aux espèces *Rattus rattus*, *R. norvegicus*, *Mus musculus* et *Suncus murinus*, ont été capturés. Le rat d'égout *R. norvegicus* est l'espèce prédominante sauf dans les marchés de Fianarantsoa où *R. rattus* est le plus abondant (Figure 1). Au total 1822 puces ont été collectées sur ces petits mammifères, elles appartenaient toutes à l'espèce *Xenopsylla cheopis*. L'index pulicidien global est de 2,8 variant de 0,2 à 7,5 selon les marchés.

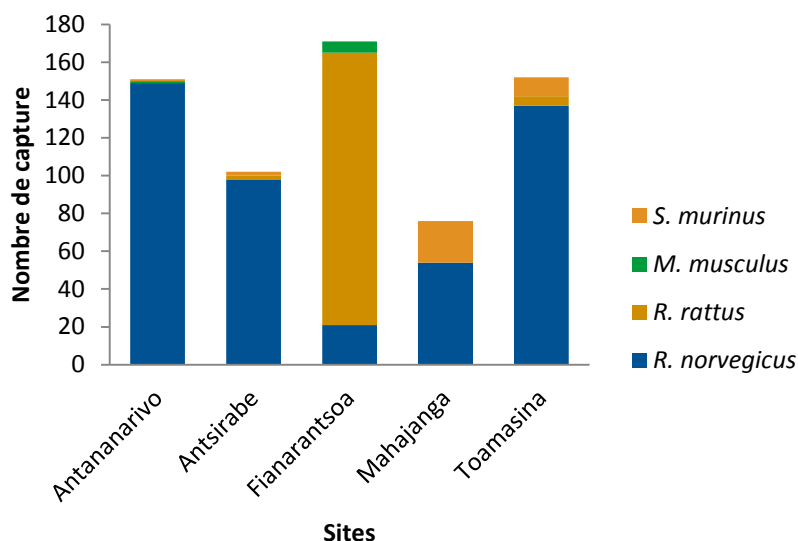


Figure 1 : Récapitulatif des mammifères collectés dans les marchés de 5 villes urbaines

Aucune souche n'a été isolée et tous les animaux sont séronégatifs. Par contre, on a trouvé des animaux porteurs d'antigène F1 dans les marchés de Fianarantsoa.

Les puces ont été testées pour la recherche de l'infection à *Y. pestis* et testées pour la sensibilité aux insecticides (Fénitrothion, Permethrine et Deltamethrine) ; les détails sont présentés dans la fiche Entomo-Peste-surv-puces.

Malgré l'absence de circulation de *Y. pestis* dans certaines villes, ces résultats appellent encore à la vigilance en matière de risque de transmission de la peste. En effet, les mêmes surveillances doivent être effectuées en dehors de la saison de transmission de la peste pour nous permettre de voir l'évolution et modéliser les risques d'apparition de la peste dans les zones surveillées.

V. Impact

Ce projet, en plus de ses objectifs pour la surveillance des indicateurs de risque de peste, nous a permis de participer à la lutte et le contrôle des réservoirs et vecteurs de la peste dans ces zones d'intervention.

VII. Productions scientifiques

- Néant

Peste-FilmArray		Evaluation du test Biofire® 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, rrendrem@pasteur.mg - Voahangy RASOLOFO, Direction Scientifique, vrasolof@pasteur.mg - Rado J.L. RAKOTONANAHARY, Unité Peste, radoupty@pasteur.mg - Soloandry RAHAJANDRAIBE, LCP, soloandry@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Françoise GAY-ANDRIEU, BioMérieux, (France) francoise.gay-andrieu@biomerieux.com			
Date début : 01/07/2018	Date fin : 31/12/2019	Durée (mois) : 18	
Financements : BioMérieux : F.GAY-ANDRIEU/IPM17941 /N° 4400205902			
Mots-clés : peste, diagnostic, FILMARRAY® Global Fever, Madagascar			

Date de rédaction
15/01/2019

Lieux des travaux
Antananarivo,
Madagascar

Budget total
16 359 €

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

- **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.

- **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 2019, nous avons pu inclure 147 échantillons, dont 133 cas de PB et 14 cas de PP.

IV. Résultats et discussion

Les différentes analyses biologiques au laboratoire ont été achevées. La validation et l'analyse statistique des résultats sont en cours.

V. Impact

Le délai court d'obtention de résultat 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. Productions scientifiques

- Néant

Peste-IRBA		Persistance 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 : - Beza RAMASINDRAZANA, Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Unité Peste, kekely@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA, Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Jerry Sylvio RAKOTONIAINA, Unité Peste, jerrysylvio@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Pr Eric VALADE, Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), Paris (France), eric1.valade@intradef.gouv.fr - Olivier GORGE, IRBA, olivier.gorge@def.gouv.fr			
Date début : 11/2018	Date fin : 12/2020	Durée (mois) : 26	
Financements : Expertise France : PA 14.57			
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, épidémiologie, petits mammifères, vecteurs, Ankazobe, Madagascar			

Date de rédaction
23/01/2020

Lieux des travaux
District d'Ankazobe

Madagascar

Budget total
285 000 €

I. Contexte et justification

La peste est une maladie à transmission vectorielle causée par la bactérie gram négative *Yersinia pestis*. Après plus d'un siècle à essayer de comprendre et combattre la peste, Madagascar figure toujours parmi les pays où cette maladie reste 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 la relation 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

- 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 (ATB)
- Identifier les mesures de contrôle 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

Collecte et analyses des échantillons biologiques

Les petits mammifères terrestres sont capturés dans six sites du District d'Ankazobe (communes Ambohitromby, Antakavana, Ambolotarakely, Talata Angavo et Kiangara) en utilisant des pièges standards (BTS et Sherman) pendant trois nuits successives. L'échantillonnage se fera six fois pour chaque site. Pour

chaque individu capturé, des prélèvements biologiques (organes, sérums et sérobuvars) sont collectés et stockés pour des analyses ultérieures. Le taux d'infection à la peste chez les petits mammifères est évalué à travers diverses techniques (bactériologie, sérologie et biologie moléculaire). Les souches isolées dans le cadre de ce projet ainsi que les souches de collection 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 ont été comparées dans la commune de Miantso, district Ankazobe : (i) la tapette qui tue immédiatement les rats, (ii) la boîte de Kartman en présence de raticide anticoagulant qui tue les rats au bout de quelques jours et, (iii) la capture des rats vivants avec le piège BTS et Sherman.

IV. Résultats et discussion

Au cours de l'année 2018-2019, quatre à six descentes ont été effectuées au niveau de chaque site choisi. Au total, cinq espèces de petits mammifères ont été capturées pendant cette étude dont *Rattus rattus*, réservoir principal de la peste à Madagascar, représentant plus de 80% des individus capturés suivi de *Mus musculus* (18%). *R. norvegicus*, *Suncus murinus* et *Setifer setosus* sont peu représentés pendant les échantillonnages (Tableau 1). L'index pulicidien globale est de 1, qui est inférieur au seuil de risque peste. Les analyses biologiques et les analyses biostatistiques sont actuellement en cours. Notons que deux séries d'échantillonnages seront encore entreprises au cours de l'année 2020.

Tableau 1. Effectif global des individus capturés par espèce par site

Sites	<i>Mus musculus</i>	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Rattus rattus</i>	<i>Setifer setosus</i>	<i>Suncus murinus</i>	Total
Ambohinaorina	27	0	274	0	5	306
Ambohitromby	35	0	344	0	2	381
Ambolotarakely	30	18	283	0	10	341
Andranomiady	33	2	160	1	1	197
Ankazobe I	6	0	276	0	7	289
Talata-Angavo	24	0	285	0	3	312
Miantso (12 hameaux)	356	0	629	0	3	988
Total	511	20	2251	1	31	2814

Aucune souche de *Y. pestis* n'a été isolée au cours de ces surveillances.

Pour l'évaluation des différentes méthodes de lutte contre les rongeurs, les résultats préliminaires montrent que le piège BTS est plus efficace pour attraper les rats noirs que les Sherman et tapette. Les autres analyses sont en cours.

V. Impact

Ces surveillances nous ont permis de mettre à jour les indicateurs de risque d'apparition de la peste dans les sites visités et de renforcer la lutte contre les rats au niveau de ce district.

Dans sa globalité, ce projet permettra de (i) déterminer le rôle de chaque acteur dans l'épidémiologie de la peste et son maintien au sein de l'environnement, (ii) mettre à jour la politique nationale de lutte contre la peste à Madagascar notamment pour le volet surveillance et riposte, (iii) former les acteurs locaux dans la lutte contre les réservoirs et les vecteurs de la peste.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-LEPTORAT		Recherche de Leptospires chez les rongeurs dans les maisons centrales, Madagascar	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Mahajanga, Ankazobe, Tsiroanomandidy, Madagascar Budget total 10 000 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Comité International de la Croix Rouge (CICR) - Zaïna Ianjafaniry BODOARISON , stagiaire, Université d'Antananarivo - Brigade anti rat (BAR) du MinSan			
Date début : 01/08/2018	Date fin : 31/09/2019	Durée (mois) : 14	
Financements : CICR, IPM			
Mots-clés : Leptospirose, maison centrale, surveillance, rongeurs, Madagascar			

I. Contexte et justification

La Leptospirose est une anthroponose de répartition mondiale due à des bactéries spiralées du genre *Leptospira*. Elle représente un problème majeur de santé publique dans de nombreux pays, par contre elle est sous-estimée à Madagascar. La présence de leptospires a été récemment mise en évidence chez des petits mammifères et bétail à Madagascar. Le réservoir primaire est constitué par les rongeurs (réservoirs asymptomatiques) mais la plupart des mammifères domestiques et sauvages peuvent être infestés.

A Madagascar, la surpopulation chronique et l'infestation par des rats en milieu carcéral peuvent favoriser la transmission des maladies véhiculées par ces rongeurs. En effet, les rats peuvent contaminer les stocks alimentaires ainsi que le milieu environnant par des leptospires, bactérie excrétée dans les urines des rats. Des campagnes de dératisation dans les établissements pénitentiaires situés en zone pesteuse ont été menées avec le Comité International de la Croix Rouge (CICR), la Direction générale de l'administration pénitentiaire et la Brigade Anti Rat du Ministère de la Santé Publique. Par la même occasion, une étude de la circulation des leptospires sur les rats capturés pendant ces campagnes a été effectuée.

II. Objectifs

Recherche de l'infection à *Leptospira* chez les rongeurs dans les milieux carcéraux

III. Méthodes

Quatre maisons centrales ont été choisies pour la réalisation des campagnes de dératisation en 2018 : Antananarivo et Mahajanga pour la zone urbaine et Tsiroanomandidy et Ankazobe pour la zone rurale. Des pièges grillagés BTS ont été utilisés pour capturer les rats vivants pendant trois nuits consécutives à l'intérieur et dans la cour de chaque maison centrale. Les animaux capturés ont été disséqués et les reins ont été prélevés et préservés dans de l'alcool pour la recherche des leptospires. Les échantillons ont été testés par la qPCR TaqMan ciblant le gène *16S rRNA* qui est spécifique pour le genre *Leptospira*.

IV. Résultats et discussion

Au total, 300 animaux ont été capturés dans 4 prisons dont 159 rats d'égouts *Rattus norvegicus*, 137 rats noirs *R. rattus*, 3 souris *Mus musculus* et 1 musaraigne *Suncus murinus* (Tableau 1).

Tableau 1: Les espèces de micromammifères capturés selon les zones d'études

Sites d'étude	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Rattus rattus</i>	<i>Suncus murinus</i>	<i>Mus musculus</i>	Total
Antananarivo	108	0	0	0	108
Mahajanga	51	0	1	0	52
Ankazobe	0	48	0	3	51
Tsiroanomandidy	0	89	0	0	89
Total	159	137	1	3	300

Cent vingt reins ont été analysés dont 30 reins par sites selon les espèces capturées.

Un taux d'infection plus élevé a été observé dans les grandes villes avec une prévalence de 50% pour Antananarivo et 46,7% pour Mahajanga. Par contre, le taux d'infection est plus faible pour le district de Tsiroanomandidy avec une prévalence de 3,7% et aucune infection n'a été détectée à Ankazobe. L'espèce, *R. norvegicus* est plus infectée que *R. rattus*.

V. Impact

Ce projet à caractère de surveillance nous a permis d'apporter des informations sur la circulation des *Leptospira* à Madagascar et la possibilité de menace par cette zoonose des milieux carcéraux visités. Par ailleurs, une détermination de la pathogénicité par typage moléculaire des espèces identifiées sera nécessaire. Cette étude a fait l'objet d'un mémoire de Master 2 en Biologie-Biodiversité et Santé à l'Université d'Antananarivo intitulé «Recherche des leptospires chez les rongeurs en milieu carcéral à Madagascar».

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-LEPTOZEBU		La leptospirose chez le bétail abattu à l'abattoir de Madagascar	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rehelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 10/02/2020 Lieux des travaux Ambatondrazaka, Moramanga, Madagascar Budget total 10 000 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Sandra TELFER , Unité peste, stelfer@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité peste, mino@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Michel RAKOTOHARINOME , Direction Service Vétérinaire, Madagascar			
Date début : 01/08/2017	Date fin : 01/08/2019	Durée (mois) : 60	
Financements : Université d'Aberdeen, Welcome Trust			
Mots-clés : Leptospirose, bétail, diagnostics bactériologiques, abattoir, Madagascar			

I. Contexte et justification

La leptospirose est une maladie zoonotique pouvant avoir un impact sur la santé humaine et animale. Des travaux antérieurs ont montré la présence des leptospires dans les populations de petits mammifères à Madagascar. L'identification des réservoirs aptes à maintenir et excréter les leptospires pathogènes dans l'environnement constitue une étape dans la compréhension du cycle de transmission des leptospires dans la nature ainsi que dans la mise en évidence des variables ayant un impact majeur sur leur transmission à l'homme. Par ailleurs, la leptospirose du bétail pouvant poser un problème économique et hygiénique en raison des risques qu'elle comporte pour la santé humaine, il s'avère important de déterminer la prévalence et les facteurs de risque de cette infection chez ces animaux. Pour ce faire, la prise en compte de la méthodologie d'échantillonnage est importante lors de la surveillance de cette maladie et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour optimiser les stratégies d'échantillonnage des abattoirs.

II. Objectifs

- Détermination de la prévalence de l'infection à *Leptospire* chez les zébus abattus dans les abattoirs d'Ambatondrazaka et de Moramanga en adoptant une nouvelle méthode de collecte des échantillons ;
- Séquençage des souches circulant chez le bétail à Madagascar.

III. Méthodes

Des collectes des reins de zébu ont été effectuées dans les tueries d'Ambatondrazaka et de Moramanga en janvier 2019. La méthode de prélèvement consiste à collecter les échantillons à l'aide d'une seringue afin de réduire la contamination. Les morceaux de reins ont été ensuite conservés en éthanol absolu. Les ADN ont été extraits en utilisant le kit d'extraction Qiagen et analysés par PCR en temps réel (qPCR) en ciblant les gènes *16SrRNA* et *lfb1*.

Le séquençage des ADN positifs en utilisant le gène *lfb1* a été réalisé en collaboration avec l'Université d'Aberdeen.

IV. Résultats et discussion

Au total, 48 reins de zébus abattus ont été collectés dans l'abattoir d'Ambatondrazaka et de Moramanga. La nouvelle technique utilisée pour ces travaux de recherche a permis de montrer une diminution de contamination durant les manipulations au laboratoire, avec 29,2% des reins de zébus positifs en qPCR à

Ambatondrazaka et 4,2% à Moramanga. La nouvelle méthode de prélèvement de reins pourrait être utilisée pour réduire les risques de contamination des échantillons durant la collecte sur le terrain.

Les résultats de séquençage ont montré que le bétail est infecté par *Leptospira borgpetersenii*, *L. kirschneri* et *L. interrogans* avec une ressemblance aux souches qui infectent les rongeurs. Le système d'élevage peut favoriser le contact entre les petits mammifères et le bétail, et le contact humain-zébu est non négligeable vu les modes d'élevage ainsi que les infrastructures d'abattage qui sont assez développées à Madagascar.

V. Impact

Cette étude a permis d'améliorer la technique de prélèvements des reins de zébu afin de minimiser la contamination pour le diagnostic des leptospiroses. Un article est publié dans une revue scientifique.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- ***Leptospira* in livestock in Madagascar: uncultured strains, mixed infections and small mammal-livestock transmission highlight challenges in controlling and diagnosing leptospirosis in the developing world.** Rahelinirina S, Moseley MH, Allan KJ, Ramanohizakandrany E, Ravaoarinoro S, Rajerison M, Rakotoharinome V, Telfer S. *Parasitology* 2019; 26:1-7. doi: 10.1017/S0031182019001252. IF : 2,456

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- Néant

Peste-PON		Evaluation d'un Point of Need « <i>Lateral Flow Immunoassay (F1 &V)</i> » pour la détection 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 (DTRA) : HDTRA1-11-16-BRCWMD-BAA			
Mots-clés : diagnostic, LFI, peste, Madagascar			

Date de rédaction
20/01/2020

Lieux des travaux
Foyers endémiques de peste, Madagascar

Budget total
510 138 \$

I. Contexte et justification

La majorité des cas de peste est présente en Afrique mais particulièrement à Madagascar qui est le premier pays à notifier le plus de cas de peste humaine au monde. Aucun vaccin homologué n'est actuellement disponible pour *Yersinia 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 diagnostic 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 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 PoNs dénommés:

- *FilmArrayBiothreat Panel* développé par BioMérieux, qui cible 2 gènes de *Yersinia pestis* et dont le résultat est disponible en moins d'une heure.
- *Lateral Flow Immunoassay* (LFI) développé par InBios qui 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. Elle 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 prélèvement sanguin seront effectués sur le 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 Panel* et 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 de fiche de notification, de prélèvement et analyse biologique au LCP- Unité Peste).

IV. Résultats et discussion

- La mise en place effective de ce projet a pris beaucoup de retard par rapport au planning prévu au départ. En effet, le contrat sur l'évaluation des PoNs n'a été signé qu'au mois de décembre 2019 entre DTRA (bailleur du projet) et NAU (collaborateur). Le versement de fond à l'IPM se fera ultérieurement.
- La durée du projet pourrait être révisée en fonction de la disponibilité des fonds.

V. Impact

Nous comptons déterminer dans 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. Productions scientifiques

- Néant

Peste-TDR-F1V		Évaluation du TDR duplex LcrV-F1 sur des échantillons cliniques de cas de peste à Madagascar	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA , Unité Peste, kekely@pasteur.mg - Rado J.L. RAKOTONANAHARY , Unité Peste, radoupty@pasteur.mg - Soloandry RAHAJANDRAIBE , LCP, soloandry@pasteur.mg		Date de rédaction 27/12/2019 Lieux des travaux HTC, Madagascar Budget total 15.000€	
Co-investigateurs hors IPM : - Stéphanie SIMON , CEA, stephanie.simon@cea.fr - Hervé BOUTAL , CEA, Herve.BOUTAL@cea.fr - Christian DEMEURE , IP Paris, christian.demeure@pasteur.fr - Javier PIZARRO-CERDA , IP Paris, javier.pizarro-cerda@pasteur.fr - Anne-Sophie LE GUERN , IP Paris, anne-sophie.le-guern@pasteur.fr			
Date début : 01/10/2019	Date fin : 31/10/2020		
Financement : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES (CEA) (Ref CJ 2019-0140 C32805)			
Mots-clés : Peste, TDR, F1, LcrV			

I. Contexte et justification

Le laboratoire d'Etudes et de Recherches en Immunoanalyse (LERI) du CEA de Saclay/France développe depuis de nombreuses années des tests de diagnostic rapide (tests immunoenzymatiques et immunochromatographiques) pour différents domaines d'application. En particulier dans le cadre du programme interministériel de R&D NRBC-E, qui vise à doter l'état de moyens de lutte contre le terrorisme. Le LERI a développé des tests de détection environnementale et de diagnostic d'agents de menace dont fait partie la bactérie *Yersinia pestis* et a récemment développé des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine LcrV. Cette cible est pertinente pour le diagnostic direct de la bactérie chez l'Homme, car c'est un facteur de virulence, donc signature de la pathogénicité de la bactérie. Cependant elle présente l'inconvénient de ne pas être spécifique de l'espèce *Y.pestis*, puisqu'elle est également exprimée par *Y. enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis*. Pour augmenter la spécificité des tests développés, nous avons souhaité associer à la détection de LcrV, la détection de l'antigène capsulaire F1, spécifique de *Y. pestis*, qui est déjà l'antigène détecté dans le test de diagnostic rapide (TDR-IPM) développé à Madagascar (Chanteau et al., 2003).

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer la performance de ce test TDR duplex LcrV-F1 (lot pré-industriel) avec des échantillons cliniques humains provenant de cas confirmés (positifs) et suspects (négatifs) à Madagascar. Plus spécifiquement, il s'agit d'évaluer :

- la performance du test TDR duplex LcrV-F1 sur des échantillons cliniques,
- la faisabilité du test,
- rétrospectivement, la performance du test sur d'autres échantillons biologiques (congelés),
- prospectivement, le test pendant la saison 2019-2020.

III. Méthodes

Evaluation de la faisabilité

- Le premier jugement de la faisabilité de l'utilisation de ce TDR duplex a été fait sur différents types de prélèvement : aspirât de bubon, crachat ou ponction d'organe (foie, poumon).
- Le test a été fait en utilisant différentes concentrations du tampon fourni, et la dilution optimale a été déterminée pour chaque type de prélèvement.

Evaluation du test TDR Duplex LcrV-F1 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. Le TDR duplex LcrV-F1 constitue le test index. Les résultats du test index ont été comparés avec ceux du TDR-IPM, puis de la bactériologie qui constitue le test de référence. Dans un second temps, les résultats du TDR duplex seront comparés à ceux du diagnostic moléculaire utilisé actuellement au sein du Laboratoire Central Peste (LCP). L'évaluation sera faite sur un groupe pour les cas de peste bubonique (PB) et un autre pour la peste pulmonaire (PP).

Evaluation du test TDR Duplex LcrV-F1 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 2019. Quatre-vingt douze échantillons reçus pendant cette période ont été testés.

Des contrôles négatifs issus des patients non pesteux ont été envisagés.

IV. Résultats et discussion

Le test préliminaire nous a permis d'étudier la faisabilité du duplex sur les différents types d'échantillon biologique et la détermination de la dilution permettant d'avoir une meilleure sensibilité du test.

L'application du TDR duplex sur des échantillons biologiques est en cours.

V. Impact

Dans l'hypothèse où le test s'avèrerait suffisamment sensible et spécifique, une version industrielle pourra être envisagée.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-VIABILITE		Suivi de la viabilité de <i>Yersinia pestis</i> dans les cadavres pesteux: étude chez le rat	
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 - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Michel RANJALAHY , Unité Peste			
Co-investigateurs hors IPM : - Thomas BUTLER , The Ross University School of Medicine Portsmouth, Dominica, USA - Eric BERTHERAT , OMS, Genève, Suisse			
Date début : 02/2017	Date fin : 06/2021	Durée (mois) : 52	
Financements : The Ross University School of Medicine Portsmouth, USA			
Mots clés : Peste, viabilité, cadavres pesteux, Madagascar			

Date de rédaction
07/02/2020

Lieux des travaux
Foyers des Hautes
Terres Centrales,
Madagascar

Budget total
20000 \$

I. Contexte et justification

Endémique à Madagascar depuis plus d'un siècle, la peste se cantonne essentiellement sur les Hautes Terres Centrales où la saison pesteuse s'étend de septembre à avril. Néanmoins, il n'est pas rare d'observer des cas sporadiques voire des cas cumulés de peste au sein d'une même famille ou d'un même village en dehors de cette période. Ces cas sont souvent attribués à la pratique d'un rituel spécifique à Madagascar qui est le «Famadihana» ou l'exhumation des morts. En effet, il n'est pas exclu que des cas de décès relatifs à la peste, mais non déclarés ont quand même été enterrés dans le caveau familial sans avoir été traités de façon conforme malgré les réglementations requises par le Ministère de la Santé Publique (MinSanP) (pas de veillée mortuaire, traitement du corps au chlorure de chaux, inhumation sur le lieu de décès, pas de transfert de la dépouille mortelle avant 7 ans, pas d'exhumation avant 7 ans). Cette pratique peut être une source grave de contamination interhumaine qui peut engendrer une épidémie de peste pulmonaire. A notre connaissance, aucune étude n'a été faite pour justifier ce délai de 7 ans. Par ailleurs pour des raisons éthiques, il est difficile de mener le projet directement sur des cadavres pesteux humains d'où le modèle du rat.

II. Objectifs

L'objectif de ce projet est donc de (i) déterminer le temps de viabilité de *Y. pestis* dans des cadavres de rats morts de peste et dans le sol où ils ont été enterrés suivant plusieurs conditions, (ii) d'évaluer l'efficacité du traitement avec le chlorure de chaux, (iii) suggérer une amélioration dans la lutte contre la propagation de la maladie en tenant compte des résultats obtenus.

III. Méthodes

- Un local dédié au projet sera construit près de l'Animalerie Peste.
- Des captures de rongeurs seront effectuées suivi d'infection expérimentale par *Y. pestis*. Après leur décès, ils seront traités suivant plusieurs conditions (Tableau 1) puis enterrés individuellement dans des fûts de type polypropylène et remplis de terre afin d'éviter toute contamination possible entre les rats.

Tableau1 : Résumé des différentes conditions de traitements des rats décédés (ces conditions reprennent en partie les recommandations du MinSanP ainsi que les cas réels observés en cas de décès de peste)

	Enterrement à 20cm de profondeur
Corps traités au chlorure de chaux ou HTH (500mL de HTH 2% pour un rat)	enveloppés dans L+ P enveloppés dans L
Corps non traités au chlorure de chaux	enveloppés dans L+ P enveloppés dans L Tel quel

L : linceul, P : plastique,

On a 5 conditions avec 5 rats pour chaque condition.

- Les rats seront prélevés au moment du décès puis à 15 jours, 1, 3, 6, 9 et 12 mois après enterrement. Le sol dans lequel ils ont été enterrés sera aussi prélevé. Chaque prélèvement (rat et sol) sera testé sur TDR F1 et analysé en bactériologie.

IV. Résultats et discussion

Avancement du projet : le projet n'a été repris qu'en 2019 après l'élaboration du plan du local dédié au projet par le Service des Moyens Généraux de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Ce plan a été validé par la suite par le Service HSQE puis par la Direction Administrative et Financière de l'IPM en janvier et juillet 2019, respectivement. La construction a commencé en septembre 2019. Les expériences proprement dites commenceront en 2020.

Un versement supplémentaire a été fait en décembre 2019 par le bailleur.

V. Impact

S'il est vérifié que le traitement suggéré détruit complètement *Y. pestis* du cadavre pesteux à un temps déterminé, cette étude permettra d'apporter un changement dans l'interdiction de mettre le cadavre pesteux dans le caveau familial et une modification du délai d'exhumation; deux règles entraînant une résistance au sein de la population et une augmentation du risque d'exposition et extension de la peste pulmonaire. Ce projet apportera les éléments nécessaires dans la mise à jour du Programme National de Lutte contre la Peste et de tirer de nouvelles recommandations relatives à la prise en charge des décès de peste à Madagascar.

IV. Productions scientifiques

- Néant

Peste-VOCs		Détection de produits de métabolites volatiles (VOCs) indicateurs de résistance aux antibiotiques chez <i>Yersinia pestis</i>	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 16/01/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Arizona & Washington, USA Budget total 92 697 \$
Co-investigateurs de l'IPM : - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA , Unité Peste, kekely@pasteur.mg			
Co-investigateurs 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 : 01/10/2016	Date fin : 31/09/2019	Durée (mois) : 36	
Financement : 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 multirésistante (MDR) à l'ampicilline, au chloramphénicol, la kanamycine, la streptomycine, la spectinomycine, les sulfamides, la tétracycline et la minocycline. Il est important de noter que cette liste comprend presque tous les médicaments recommandés pour la prophylaxie et le traitement de la peste. La souche IP16/95 est, quant à elle, résistante à la streptomycine mais reste sensible à d'autres agents antimicrobiens couramment utilisés pour la prophylaxie et le traitement de la peste. Les bactéries sont capables de produire une grande variété de composés biochimiques. Une partie de ces produits sont des composés volatils ("volatile organic compounds" ou VOCs) formés par métabolisme primaire et secondaire. Le métabolisme primaire est partagé par la plupart des systèmes de vie et est nécessaire pour la production de composés essentiels à l'organisme.

II. Objectifs

Les objectifs de ce projet de recherche sont d'identifier les profils des VOCs spécifiques qui sont les signatures de l'AMR et de la MDR chez *Y. pestis*, caractériser ces VOCs et les voies d'expression de protéines connexes. Ils seront comparés aux profils des VOCs de *Y. pestis* sensible (AMS).

III. Méthodes

- 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 à 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'Éthanol 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 Biomasses ont été envoyées sous carboglace au NAU pour analyse protéomique.

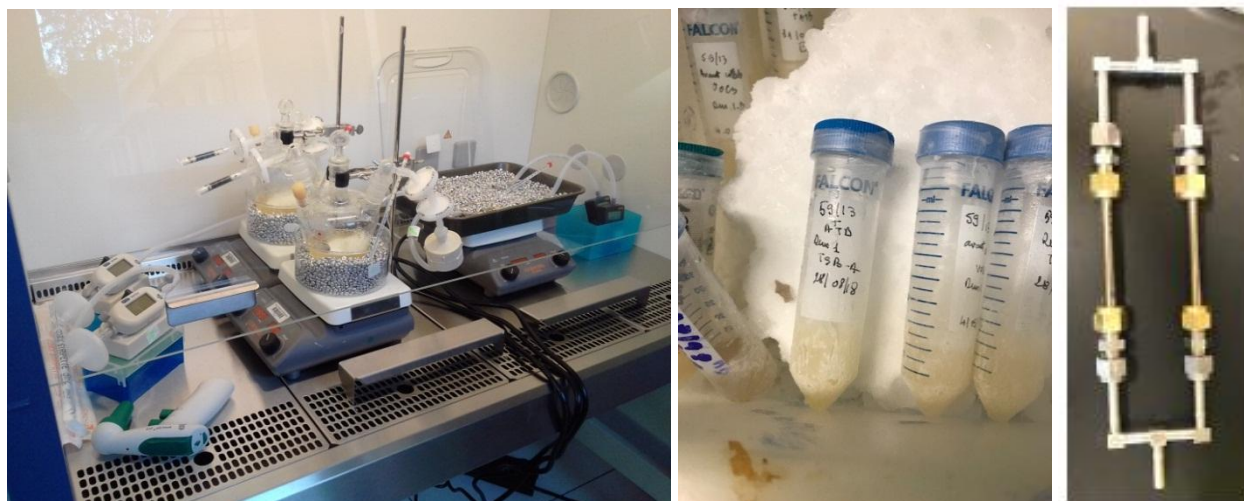


Figure 1 : Collecte des VOCs de *Y. pestis* AMR à partir d'une culture sur TCS sous PSM2+ (Unité Peste- IPM) (à gauche), les biomasses destinées aux analyses protéomiques (au milieu) et les sorbent tubes contenant les VOCs (à droite)

IV. Résultats et discussion

- La 3^{ème} réunion annuelle s'est tenue du 26/07 au 07/08/2019 à Flagstaff (Arizona, USA) avec partage sur les avancements du projet entre IPM, NAU et PNNL et autres projets en cours ainsi qu'une formation sur l'analyse protéomique dispensée par PNNL.
- Avancement de l'analyse d'échantillons de NAU: l'analyse des VOCS selon la phase de collecte (exponentielle vs. tardive) n'a pas montré de différence particulière. Concernant l'analyse protéomique, une différence d'expression des protéines selon les phases de collecte (exponentielle vs. tardive) a été observée. La présence d'antibiotique dans le milieu de culture a eu un impact sur l'expression des protéines associées à la résistance aux antibiotiques.
- Les analyses des VOCs et biomasses collectés à l'IPM se feront ultérieurement et seront comparés à celles déjà effectuées par NAU.

V. Impact

Ce projet de recherche apportera une meilleure connaissance et compréhension des VOCs de *Y. pestis*, avec pour objectif de pouvoir discriminer les souches AMR / MDR en fonction des profils des VOCs. Une description des VOCs produits et les protéines contenues dans les biomasses feront l'objet de deux articles scientifiques 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 profitera de l'expertise et plateau technique existant au sein de l'Unité.

VI. Productions scientifiques

- Néant

RISE-Program		Research, Innovation, Surveillance, and Evaluation (RISE) Program	
Correspondants : Voahangy RASOLOFO Nicole PRADA		Email : vrasolof@pasteur.mg , nicole.prada@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 04/08/2020 Lieux des travaux Madagascar Budget total 7 500 000 USD
Responsables des activités : - Laurence BARIL , Unité EPI-RC, CoP RISE jusqu’au 31 août 2019 - Voahangy RASOLOFO , DS, CoP-RISE à compter de 1 ^{er} septembre 2019			
Collaborateurs hors IPM : Ministère de la santé publique (PNLP, DVSSE-R, DPEV, ...), Fondation Mérieux, Institut Pasteur (Paris), PMI, ACCESS, MAHEFA, IMPACT, VectorLink, CIRAD, IRD, Epiconcept, Université d’Antananarivo, Université de Bordeaux, Université de Montréal, University College London			
Date début : 18/07/2019	Date fin : 30/09/2024	Durée (mois) : 60 mois	
Financements : USAID/PMI : Cooperative Agreement no. 72068719CA00001			
Mots-clés : paludisme, santé maternelle et infantile, maladies infectieuses, formation			

I. Contexte et justification

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a débuté sa collaboration avec l'Agence des Etats-Unis pour le développement International (USAID) et l'Initiative Présidentielle des E.U. Contre le Paludisme (PMI) en octobre 2013, dans le cadre du projet « Surveillance and Data for Management » (SDM), qui s'est clôturé le 30 septembre 2019. En continuité avec le programme SDM, l'IPM et l'USAID ont signé en juillet 2019 un Accord de coopération pour le projet Recherche, Innovation, Surveillance et Évaluation (RISE).

Le projet RISE a pour but de susciter à Madagascar une prise de décision en santé publique basée sur les données scientifiques. Il porte sur 3 thématiques : le paludisme, la santé maternelle et infantile (SMI), avec une composante sur l'eau potable (WASH) et le contrôle des maladies infectieuses dont la peste.

Le projet RISE a comme objectif d'appuyer le Ministère de la Santé Publique de Madagascar (MinSanP) à travers la mise en œuvre de recherches opérationnelles (RO) et de formation sur les 3 thématiques citées plus haut. Les objectifs spécifiques du projet RISE sont :

- Renforcer la capacité du MinSanP à mener des RO ;
- Effectuer des RO, sur la base des priorités identifiées, pour faire progresser la compréhension des maladies à Madagascar : prévention ; transmission, détection et réponse ;
- Faciliter la diffusion des résultats de recherche et de la surveillance vers le MinSanP afin d'orienter la prise de décision en santé publique ;
- Renforcer les capacités des laboratoires, au niveau régional et national, pour le diagnostic et la surveillance des maladies.

Plusieurs entités de l'IPM sont impliquées dans ce projet (figure 1) : Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, Unité d'Immunologie des maladies infectieuses, Unité d'Entomologie médicale, Unité Virologie, Unité Peste, Unité de recherche sur le paludisme et Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement.

Le projet RISE sera mené en étroite collaboration avec plusieurs directions et programmes du MinSanP, le personnel de l'USAID basé à Madagascar, les partenaires de l'USAID, les universités et d'autres acteurs de la santé publique présents à Madagascar.

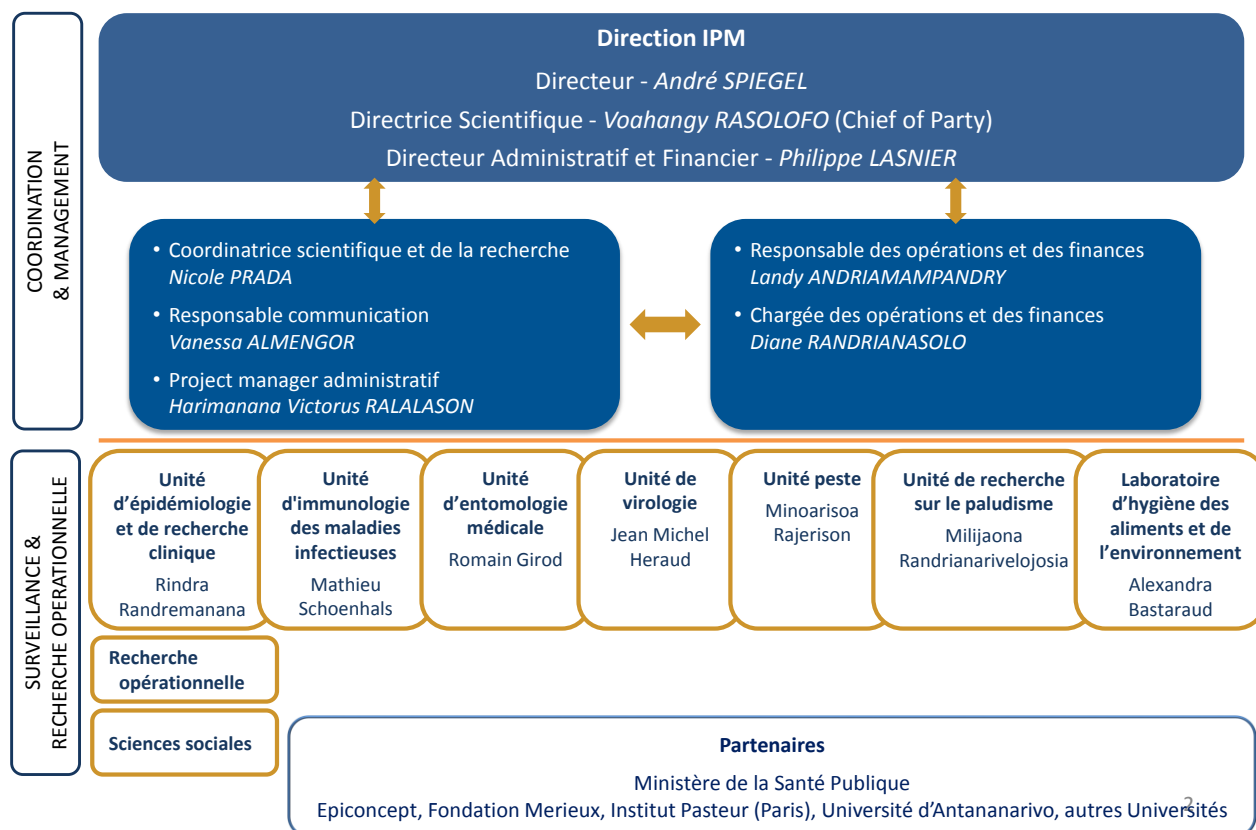


Figure 1 Organigramme du projet RISE

II. Méthodes

Pour atteindre ces objectifs, différentes activités seront mises en œuvre :

- 21 formations pour les professionnels de la santé publique, sur des pathogènes spécifiques (paludisme et peste), sur les méthodes de recherche, ou sur le renforcement du diagnostic en laboratoire ;
- 9 RO (3 sur le paludisme et 7 sur la SMI) ;
- Activités de surveillance, évaluation et riposte, dont le soutien au réseau de surveillance sentinelle biologique (CSB_R), le renforcement de la capacité de diagnostic du réseau régional de laboratoires (RESAMAD), et une activité d'évaluation de la qualité chimique et microbiologique des sources d'eau ;
- Soutien de 2 plateformes :

MUHRAM : observatoire démographique de la santé de la population de Moramanga ;

Plateforme paludisme : groupe de travail sur les activités de contrôle et de surveillance du paludisme, en partenariat avec le PNLP ;

- Partage des connaissances entre les parties prenantes (conférences, réunions virtuelles, webinaires, etc.).

III. Faits marquants de l'année

- Mai-juillet : rédaction du projet RISE sous la coordination du Dr Laurence BARIL (chef d'unité EPI-RC jusqu'au 31 août 2019).
- 18 juillet : signature du "Cooperative Agreement" entre IPM et USAID.
- 12 septembre : présentation du projet RISE au MinSanP et aux partenaires.
- 25 octobre : réunion de lancement à l'IPM du projet RISE.

- Démarrage de plusieurs activités :
 - o mCCM : évaluation de la faisabilité et efficacité de l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme non compliqué à tout âge (Farafangana) : fiche **EPI-RC-mCCM**
 - o BSS_INV : réseau de surveillance biologique référent (CSB_R) à Madagascar et participation aux investigations d'épidémies (fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**) ;
 - o LLIN : suite de l'évaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action (fiche **Entomo-moustiquaires-bioefficacité**).
- Préparation/organisation de plusieurs activités prévues pour 2020 :
 - o Formation « Transfert de connaissances », réunions de préparation avec les différents partenaires de cette activité : MinSanP, USAID, autres partenaires techniques et financiers, Université de Montréal ;
 - o Formation « Système d'information géographique appliqué à l'épidémiologie et aux recherches opérationnelles » ;
 - o Activité TES : « Etude d'efficacité des thérapeutiques antipaludiques », réunions de préparatona vec les partenaires du PNLP/MinSanP et de PMI/USAID ;
 - o Activité PREG-EVAL : « Perception de la qualité des soins obstétricaux par les femmes. Etude dans trois zones appuyées par l'USAID à Madagascar », réunion avec les partenaires (MinSanP) pour la préparation du protocole (fiche **EPI-RC-PREG EVAL**).

IV. Impact

Mis en œuvre par l'IPM, le projet RISE souhaite promouvoir un modèle de collaboration fondé sur le partage d'information, des connaissances et des données scientifiques, afin de renforcer les capacités d'intervention et répondre aux priorités de santé publique des populations de Madagascar.

La mise à disposition des résultats des RO au MinSanPet aux partenaires permettront d'orienter la prise de décision en santé publique et le partage d'informations, grâce à des outils innovants (webinar...).

TB-APRECIT		Evaluation de stratégies pour améliorer le dépistage et la prise en charge globale de l'infection tuberculeuse latente au Cameroun et à Madagascar	
Correspondants : - Perlinot HERINDRAINY - Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : perlinot@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 30/09/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Yaoundé, Cameroun Budget total 990.000€ dont 156.000 € pour l'IPM
Co-investigateurs de l'IPM : - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON, CNRM , Unité des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Crisca RAZAFIMAHATRATRA , Unité des Mycobactéries, crisca@pasteur.mg - Mame Diarra Bousso NDIAYE , Unité des Mycobactéries, ndiayemame@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH , Unité des Mycobactéries, astrid.knoblauch@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Jonathan HOFFMANN , Fondation Mérieux, Lyon, France. - Laurent RASKINE , Fondation Mérieux, Lyon, France. - Luciana RAKOTOARISOA , Fondation Mérieux, Antananarivo, Madagascar. - Sara EYANGO , Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroun. - Turibio RAZAFINDRANAIVO , Programme National de la Lutte contre la Tuberculose, MSANP. - Rondro Nirina RAHARIMANANA , Service Pneumo Phtisiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Fenoarivo. - Antso Hasina RAHERINANDRASANA , Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Santé Publique d'Analakely, CHUSSPA.			
Date début : 01/09/2019	Date fin : 31/10/2022	Durée (mois) : 36	
Financements : Initiative 5%			
Mots-clés : Infection tuberculeuse, contacts intradomiciliaires, Quantiferon-TB Gold plus, IDR			

I. Contexte et justification

La détection et la prise en charge des infections à tuberculose latente (ITL) sont actuellement des objectifs des programmes de lutte contre la tuberculose (PNLT) au Cameroun et à Madagascar : la mise en œuvre de la stratégie de dépistage des ITL est mal définie, aussi très peu de personnes bénéficient d'une prise en charge. Dans ses nouvelles directives 2018, l'OMS recommande, dans un contexte de forte incidence à la tuberculose maladie, d'une part d'organiser le dépistage des ITL et le suivi du traitement préventif associé à des agents communautaires et d'agents de santé spécifiquement formés au niveau communautaire ; et d'autre part, ne se prononce pas sur la stratégie du diagnostic, car il est dépendant du contexte pays.

II. Objectifs

L'objectif du projet APRECIT est d'évaluer différentes stratégies pour améliorer la prise en charge globale des ITL par les programmes nationaux. Il s'agira :

- D'établir un modèle d'intervention communautaire pour le dépistage et la prise en charge de l'ITL,
- D'évaluer les valeurs diagnostiques et pronostiques de tests utilisés pour ITL : les tests IGRA (Quantiféron et T-SpotTB) et HBHA ("heparin-binding hemagglutinin adhesin") en comparaison avec le test d'intra-dermo réaction à la tuberculine (IDR) pour prédire l'infection TB, la progression vers la TB

maladie et évaluer l'efficacité du traitement préventif chez les contacts intra-domiciliaires de cas index de tuberculose maladie.

III. Méthodes

Le protocole APRECIT implique un suivi longitudinal sur 2 cohortes par pays : une première cohorte (A, n=250) de cas index de tuberculose, composée de tout individu atteint d'une TB pulmonaire confirmée, une seconde cohorte (B) de sujets contacts intradomiciliaires (CIDs, n=1250) de cas index de TB pulmonaire identifiés dans la cohorte A. Trois tests immunologiques seront évalués à partir des participants de la Cohorte B: l'IDR, le QuantiFERON-TB Gold Plus et le T-Spot TB. Ces tests immunologiques servent au dépistage de l'ITL et seront également considérés comme outils prédictifs d'une progression de l'ITL vers une TB maladie. En plus des 3 tests mentionnés ci-dessus, la valeur ajoutée d'un test utilisant l'antigène HBHA non commercial complémentaire au QuantiFERON-TB Gold Plus sera évalué. Les ITL seront prédites à partir de la population IDR et IGRA négatifs au dépistage et un suivi de manière prospective et séquentiel sur 24 mois. Les sujets ayant une ITL qui progressent vers une TB maladie seront identifiés à partir de la population IDR et/ou IGRA positifs au dépistage et de manière prospective et séquentielle sur 24 mois.

L'efficacité du traitement préventif de l'ITL avec l'isoniazide à partir des populations à risque sera étudiée de manière prospective et séquentielle sur les 6 mois de traitement selon le résultat IDR/IGRA.

IV. Résultats et discussion

Le projet a obtenu l'approbation du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale auprès du Ministère de la Santé Publique de Madagascar le 24 juillet 2019 (Autorisation N 057-MSANP/CERBM). Les Inclusions sont prévues pour le mois de mars 2020. Les visites de courtoisie, les formations des équipes de terrains et le kick off meeting avec les sites collaborateurs sont en cours de préparation.

V. Impact

Les données collectées permettront d'améliorer le dépistage de l'infection tuberculeuse latente. Les résultats de l'étude APRECIT fourniront des arguments pour la définition d'une stratégie pérenne et efficace de dépistage et de prise en charge de la TB au niveau communautaire. Les résultats permettront également d'avoir une meilleure connaissance de la prévalence de la co-infection TB/VIH afin de développer une stratégie de prise en charge de ces patients.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- Néant

TB-DROP-GCA		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 - Paulo RANAIVOMANANA, Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Crisca RAZAFIMAHATRATRA, Unité des Mycobactéries, crisca@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Julio RAKOTONIRINA, CHU de Soins et de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA), Antananarivo, Madagascar. - Antso Raherinandrasana, 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. - Purvesh KHATRI, Institute for Immunity, Transplantation and Infection Stanford University Department of Medecine. - Cassidy RIST, Center for Public & Corporate Veterinary Medecine Virginia-Maryland College of Veterinary Medecine.			
Date début : 20/11/2017		Date fin : 31/03/2020	
		Durée (mois) : 28	
Financements : African Academy of Sciences: Grand Challenge Africa			
Mots-clés : Tuberculose pulmonaire, femmes enceintes, papier buvard			

Date de rédaction
08/02/2020

Lieux des travaux
Antananarivo
Renivohitra,
Antananarivo
Atsimondrano.
Madagascar

Budget total
93 893,12 €

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 pouvant affecter la mère et affecter l'enfant à naître. Le diagnostic clinique de la TB chez les femmes enceintes est plus difficile en raison des symptômes non spécifiques liés à la grossesse. Par ailleurs, les outils de diagnostic de TB disponibles manquent d'efficacité ou 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 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. Nous proposons ici 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 recrutant de 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 Ambohimananarina, 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-Gold 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

Sur chaque prélèvement pulmonaire, la microscopie, la culture bactérienne et les tests de sensibilité aux antituberculeux sont réalisés avec les méthodes conventionnelles. La culture sur milieu de Loewenstein-Jensen a été choisie comme référence. Le test de 3G-qPCR est réalisé sur un thermocycleur en temps réel à partir d'extrait d'ARN sanguin veineux ou capillaire.

IV. Résultats et discussion

IV.1. Caractéristiques de la population d'étude

L'inclusion s'est déroulée du 3 avril 2018 au 31 juillet 2019 (soit 15 mois) pour avoir un objectif de 250 femmes enceintes présentant une suspicion de TB pulmonaire. A la fin de la période de recrutement, 271 femmes enceintes avec une suspicion de TB ont été incluses (Figure 1).

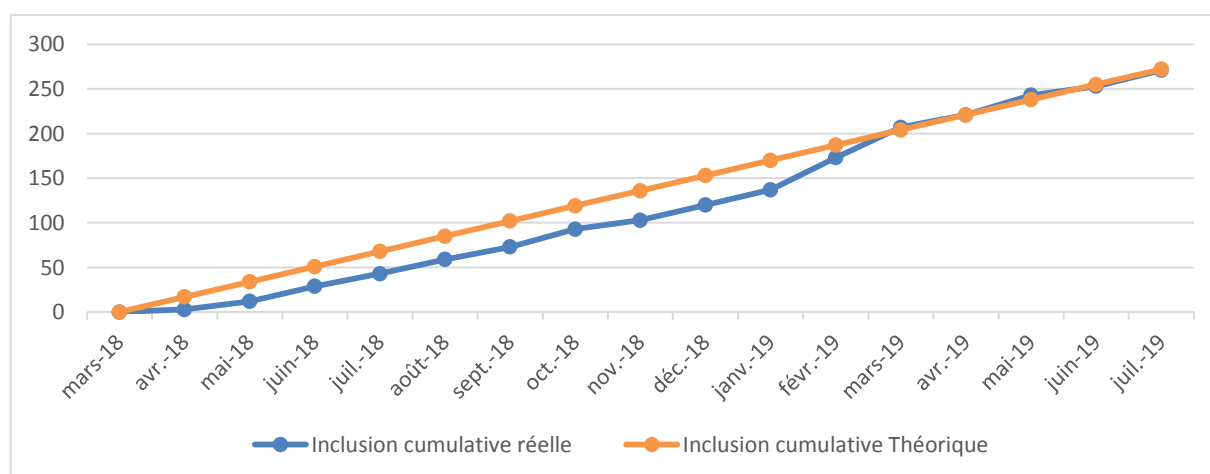


Figure 1 : Rythme d'inclusion des femmes enceintes dans le projet TB-DROP

IV.2. 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 techniciens d'études cliniques spécifiquement recrutés pour projet. Depuis octobre 2018 (6 mois après la première inclusion) jusqu'à la fin de janvier 2020, 208 visites au sixième mois (M6) sur les 271 prévues ont été effectuées. Cinquante neuf visites n'ont pas pu être effectuées pour cause de déménagement, de changement de localités, de refus ou de décès.

V. Perspectives

Le suivi à M6 de la dernière femme incluse s'achèvera à la fin du mois de janvier 2020. La phase d'analyse statistique des résultats est en cours. Une restitution de fin de projet est prévue pour septembre 2020.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **DROP-TB: Dried blood spot tests to assess tuberculosis (TB) in Pregnant women.**
Rakotosamimanana N. Grand Challenges Africa MNCH Grantees meeting. 24-26 juin 2019, Nairobi, Kenya.

VI.3. Communications affichées

- Néant

TB-HINTT		Evaluation du QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-P) en combinaison avec HBHA comme un outil de suivi de l'efficacité du traitement antituberculeux.	
Correspondants : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Paulo RANAIVOMANANA, Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Crisca RAZAFIMAHATRATRA, Unité des Mycobactéries, crisca@pasteur.mg - Perlinot HERINDRAINNY, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, perlinot@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg		Date de rédaction 28/01/2020 Lieux des travaux Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Sante Publique Analakely (CHUSSPA) Antananarivo Budget total 14000,00 €	
Co-investigateur hors IPM : - Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA), Antananarivo, Madagascar. - Jonathan HOFFMANN, Laboratoire des Pathogènes Emergents, Fondation Mérieux, Lyon, France			
Date début : 08/2018	Date fin : 08/2020		
Financements : Fondation Mérieux (Lyon, France)			
Mots-clés : Infection tuberculeuse, QuantiFERON-TB Gold Plus, enfant, Moramanga			

I. Contexte et justification

La majorité des patients atteints de tuberculose (TB) peuvent être guéris lorsque les antituberculeux sont fournis et pris correctement. Une surveillance clinique régulière permet, d'une part de s'assurer que les patients complètent leur traitement et, d'autre part d'identifier et de gérer les réactions indésirables aux antibiotiques antituberculeux. Ce suivi régulier pourrait être réalisé avec des tests immunologiques pour identifier rapidement la réponse des patients TB au traitement. Des tests sanguins, tels que les tests IGRA, mesurent la production d'IFN- γ en réponse à une stimulation avec les antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Récemment, une combinaison d'un test IGRA commercial (QuantiFERON-TB Gold Plus ou QFT) avec un autre test non-commercial basé sur la réponse à la HBHA ("*heparin-binding hemagglutinin adhesin*") a révélé un potentiel de stratification des stades TB et représente 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 de 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. Les patients avec une TB maladie confirmée bactériologiquement sont recrutés au Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Sante Publique d'Analakely (CHUSSPA). Tous les nouveaux patients de plus de 4 ans avec une TB pulmonaire confirmée, VIH séronégatifs et n'ayant pas encore commencé un traitement antituberculeux sont inclus. Une prise de sang pour les tests QFT et HBHA ainsi que le l'hémoglobine glyquée (HbA1C) pour détecter le diabète est effectuée pour toute personne incluse ainsi qu'au 2ème mois de traitement, à la fin du traitement et deux mois après la fin du traitement.

IV. Résultats et discussion

Le projet a obtenu l'approbation du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale (CERBM) auprès du Ministère de la santé publique de Madagascar le 27 août 2018 (Autorisation N°099-MSANP/CERBM).

Du 25 janvier 2019 jusqu'au 23 août 2019, 82 patients diagnostiqués TB pulmonaire ont été inclus, dont 58 ont terminé le suivi. Parmi les patients inclus, 30 ont eu une élévation du HbA1C. Les visites de suivi se poursuivront jusqu'au mois de mars 2020.

V. Impact

Actuellement, il n'existe pas d'outil pronostique permettant de prédire l'issue du traitement de la TB. La mise au point d'un outil pronostique pourrait améliorer le suivi évolutif de la TB maladie en validant la guérison des patients, avec à la clé une meilleure gestion du traitement, tout en optimisant le contrôle de l'émergence de la résistance.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Preliminary results from HINTT Madagascar.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Hoffman J, Rakotosamimanana N. 10^{ème} Meeting du réseau GABRIEL. 17 au 20 juin 2019, Beyrouth, Liban.

VI.3. Communications affichées

- Néant

TB-INTENSE		Traitement Intensifié de la tuberculose pour réduire la mortalité élevée de méningite tuberculeuse chez les patients infectés et non infectés par le VIH	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Paulo RANAIVOMANANA, Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Simon GRANDJEAN LAPIERRE, Unité des Mycobactéries, IPM; Global Health Institute, Stony Brook University, New York, USA; CHU de Montréal, Canada - Marie Sylvianne RABODOARIVELO, Unité des Mycobactéries		Date de rédaction 30/09/2019 Lieux des travaux Antananarivo, Tamatave, Fianarantsoa Madagascar Côte d'Ivoire, Afrique du Sud, Ouganda Budget total 9.255.810 € dont 440. 414 € pour l'IPM	
Co-investigateurs hors IPM : - Dr Mihaja RABERAHONA, Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) ; Centre Hospitalo-Universitaire J. Raseta de Befelatanana, Madagascar - Dr José MIRÓ, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Spain - Dr Maryline BONNET, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), France - Prof Alexandra CALMY, Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Switzerland - Dr Conrad MUZOORA, Medecins Sans Frontières- Epicentre, Uganda - Prof Robert WILKINSON, Université of Cape Town (UCT), South Africa - Prof Serge EHOLIE, Programme PACCI, Cote d'Ivoire - Prof Fabrice BONNET, Université de Bordeaux, France			
Date début : 01/01/2019	Date fin : 31/12/2024		
Financements : European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) , Grant RIA2017T-2019 INTENSE TBM			
Mots-clés : Tuberculose méningée, diagnostic, renforcement de capacité, essai thérapeutique, Aspirine			

I. Contexte et justification

La mortalité par méningite tuberculeuse (TBM) atteint les 30% chez les personnes séronégatives pour le VIH et jusqu'à 70% chez les personnes séropositives porteuses du VIH, dont le décès survient plus souvent dans les deux semaines suivant le diagnostic. Parmi les survivants des TBM, 50% resteront handicapés en raison de séquelles neurologiques. Le traitement des TBM est resté inchangé depuis des décennies malgré ce taux élevé de mortalité.

II. Objectifs

- Evaluer l'impact d'un schéma thérapeutique intensifié comprenant l'administration de médicaments par voie intraveineuse : la rifampicine à haute dose et le linézolide (une nouvelle stratégie) sur la mortalité par TBM chez les patients VIH séropositifs par rapport au traitement standard de l'OMS par le biais d'un essai randomisé de phase III.
- Evaluer l'impact de l'ajout de l'aspirine, un nouveau médicament dans le traitement TBM, sur les schémas thérapeutiques standard et intensifiés, sur la mortalité par TBM chez les patients VIH +/- à travers une phase III de conception factorielle randomisée, contrôlée contre placebo.

Pour l'IPM il s'agira spécifiquement de 1) renforcer les capacités de diagnostic de la TB méningée à partir de LCR au niveau des laboratoires partenaires et 2) Être le référent national dans la détection des résistances aux antituberculeux en laboratoire lors des essais cliniques.

III. Méthodes

Un essai contrôlé randomisé multicentres sera réalisé dans 4 pays d'Afrique (Côte d'Ivoire, Ouganda, Afrique du Sud et Madagascar). A Madagascar, trois sites cliniques à Antananarivo, Tamatave et Fianarantsoa participeront aux essais cliniques. Les patients chez lesquels une TBM est suspectée seront randomisés 1: 1: 1 selon le traitement TBM standard de l'OMS, par rapport à un traitement intensifié INTENSE-TBM, et à un traitement par 150 mg d'aspirine par jour comparé à un traitement par placebo. Les patients co-infectés par le VIH commenceront une formulation générique de ténofovir, de lamivudine et de dolutégravir quatre semaines après le début du traitement par TBM, et poursuivront avec la dexaméthasone. L'incidence et les facteurs de risque du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire grave seront déterminés, et la pharmacocinétique des interactions médicamenteuses entre la rifampicine standard et la dose élevée avec le dolutégravir sera analysée.

Dans son paquet d'activités, l'Unité des Mycobactéries de l'IPM sera d'abord chargée de mettre en place les procédures de laboratoire et de participer à la standardisation des procédures de diagnostic de la TBM dans les laboratoires participant à l'essai clinique. Puis, l'IPM servira de centre de référence pour la détection de la résistance aux anti-TB lors des essais cliniques à Madagascar.

IV. Résultats et discussion

Le projet a été lancé en 2019 par un kickoff meeting en Côte d'Ivoire.

De mars 2019 à octobre 2019, 2 missions internationales et 2 nationales ont été effectuées pour l'évaluation des capacités et des procédures aux laboratoires des sites cliniques :

- 23 mars au 2 avril 2019 : CEDRES en Côte d'Ivoire par le Dr Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Mme Holy ANDRIAMAMONJISOA (IPM) et Mme Eva Ariza Vioque (IDIBAPS).
- 24 juillet au 2 août 2019 : Mbarara et Kabane en Ouganda par Mme Holy ANDRIAMAMONJISOA (IPM) et Mme Eva Ariza Vioque (IDIBAPS).
- 27 juillet au 30 août 2019 : CHU Morafeno Toamasina par Mme Holy ANDRIAMAMONJISOA (IPM) et Mme Eva Ariza Vioque (IDIBAPS)
- 22 au 24 octobre 2019 : visite CHU Tambohobe et laboratoire de CHU Andrainjato par Mme Holy ANDRIAMAMONJISOA (IPM) et Mme Eva Ariza Vioque (IDIBAPS)

Les procédures opérationnelles standardisées sont en cours de montage. Une autorisation a été déposée auprès du CERBM en 2019 et les premiers recrutements de patients prévus pour juin 2020.

V. Impact

Si la supériorité de ce bras expérimental est démontrée en termes de réduction de la mortalité, INTENSE-TBM deviendra la première étude de phase III à démontrer les bénéfices en termes de survie d'un traitement par TBM intensifié.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **Capacity building in 4 African countries in INTENSE-TBM: Intensified anti-TB regimen to reduce tuberculous meningitis mortality in patients with/without HIV infection.** Ariza E, Miró JM, González-Martin J, Rakotosamimanana N, Andriamamonjisoa HN, Davis AG, Ello F, Eholié S, Ouassa T, Muzoora C, Sendagire I, Orikiriza P, Raberahona MN, Razafindrakoto HA, Bonnet M, Calmy A, Machault V, Anglaret X, Bonnet F, Ambrosioni J Spanish National Conference for AIDS. 12-13 décembre 2019, Toledo, Espagne.

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 : yrasolof@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs IPM : - Dr Rindra RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), rrendrem@pasteur.mg - Dr Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Dr Aina HARIMANANA, Unité EPI-RC, aina@pasteur.mg - Gwenaelle CARN, Unité EPI-RC, gwenaelle@pasteur.mg - Dr Mamy Serge RAHERISON, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg		Date de rédaction 11/08/2019 Lieux des travaux CHUMET, CHUJRB, CHUMEA Madagascar Budget total 522 480€ dont 182 780€ pour IPM	
Co-investigateurs hors IPM : - Kathleen VICTOIR, coordinateur, Institut Pasteur-Division International - 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 : - 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 : 06/2014	Date fin : 31/12/2020	Durée (mois) : 78	
Financement : 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 dans le monde, en particulier chez les enfants. 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. 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™ (Cepheid) et les méthodes alternatives de recueil d'échantillons bactériologiques sont des alternatives intéressantes d'une part à la culture de *Mycobacterium 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

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, menée dans les hôpitaux pédiatriques des capitales de trois pays : Abidjan (Côte d'Ivoire), Yaoundé (Cameroun) et Antananarivo (Madagascar).

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.

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.

IV. Résultats et discussion

Cinq-cent patients ont été inclus à Madagascar, parmi lesquels 145 ont été traités par un traitement antituberculeux ; 1 patient infecté par le VIH est décédé avant sa sortie de l'hôpital. Trois cent cinquante-quatre enfants ont pu être suivis, cent quarante-six n'ayant pas pu être retrouvés.

Parmi les sujets inclus, 489 ont eu des échantillons standards (crachats ou tubage gastrique), avec au moins une bactériologie confirmée chez 67 d'entre eux (par microscopie et/ou culture et/ou Genexpert). Sur 57 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 clichés radiographiques pulmonaires de 304 patients ayant eu une interprétation finale, (selon 2 interprétations concordantes de 2 radiologues différents, ou l'interprétation d'un troisième radiologue en cas de discordance des deux premières interprétations), quatre-vingt-douze patients ont eu une radiographie pulmonaire avec des images en faveur de TB.

Quatre-vingt-quatre sujets ont présenté des Evénements Indésirables Graves (EIG) dont 81 cas de décès. Cinquante-quatre EIGs ont été déclarés durant leur hospitalisation et 30 au cours de leur suivi.

V. Impact

- 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. Productions scientifiques

- Néant

TB-MTBVAC		Le test Quantiferon TB Gold + 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		Emails : rila@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Paulo RANAIVOMANANA, Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Harizaka Emmanuel ANDRIAMASY, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, mano@pasteur.mg - Maheniny RAKOTONDRAINIPIANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, r.maheniny@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH, Unité des Mycobactéries, astrid.knoblauch@pasteur.mg - Laurence BARIL, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, lbaril@pasteur.mg		Date de rédaction 12/09/2019 Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Saint Louis, Sénégal Budget total 5 537 092,87€ dont 375 444 € pour l'IPM	
Co-investigateurs hors IPM : - Todisoa ANDRIATAHINA, Centre Hospitalier de Référence du District niveau II, Moramanga, Madagascar - Jaona RALAIVAO, Centre Hospitalier de Référence du District niveau II, Moramanga, Madagascar - Gilles RIVEAU, Centre de Recherche Biomédicale Espoir Pour la Santé (CRB-EPLS), Sénégal - Mark HATHERILL, South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI) University of Cape Town, Afrique du Sud - Ingrid MURILLO, Biofabri, Espagne			
Date début : 01/01/2018	Date fin : 31/12/2020		
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

La plupart des personnes vivant avec le VIH et des enfants de moins de 5 ans (groupes à risque) n'ont pas accès au traitement préventif de la tuberculose (TB). 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. 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 (IPM).

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 : Renforcer les capacités et transférer les technologies pour la réalisation de tests immunologiques permettant la détection des réponses des cellules T du sang total dirigées contre des antigènes spécifiques du candidat-vaccin MTBVAC.

Volet 2 : estimer 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 CapeTown (UCT) sur le QFT et les tests immunologiques usuels (Intracullular staining -ICS- et Whole blood assays –WBA-) pour les tests vaccinaux TB, ii) rédaction des procédures standardisées pour ces méthodes (SOP), iii) mise en place des techniques à Madagascar, iv) validation des protocoles et du transfert de technologie à l'IPM à partir de prélèvements sanguins d'un panel de donneurs sains (n=20).

Volet 2 : Etude transversale de l'infection TB complétée par une étude rétrospective des registres des centres de diagnostic et de traitement de TB (CDT) pour en déduire la prévalence de l'infection TB chez les enfants de moins de 12ans. Le pourcentage de QFT positif auprès d'un échantillon d'enfants âgés de 1, 2, 5 et 12 ans (n = 125 dans chaque groupe ; 500 enfants au total) a été étudié. Les enquêtes sur TB ont été basées sur les 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 *M. tuberculosis*

IV. Résultats et discussion

Volet 1 : Deux personnes de l'IPM ont été formées à l'UCT pour le QFT, ICS et WBA. Ces tests ont été mis en place 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 : La prévalence de l'infection tuberculeuse latente à partir du QFT était de 4,6% (IC_{95%} : 2,9 – 6,8) dans le site d'étude. Elle était significativement plus élevée chez les enfants de 12 ans (13,4% ; IC_{95%} : 8,0 – 20,1) par rapport aux autres enfants. Les enfants ayant un retard de croissance avaient 3,5 fois plus de risque d'être infectés. Les parents des enfants qui ont participé étaient majoritairement favorables à un essai vaccinal de phase III chez les enfants à Moramanga.

V. Impact

Cette étude a permis de préparer la conduite d'un essai vaccinal de phase III. Elle a également servi à obtenir des informations plus actualisées sur les infections TB chez les enfants. Cette étude contribuera à l'amélioration globale des pratiques cliniques et de laboratoire pour l'évaluation de l'efficacité de nouveaux vaccins contre la 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. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Infection tuberculeuse latente chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 12 ans dans la Commune Urbaine de Moramanga, Madagascar.** Maheninasy RAKOTONDRAINIMPIANA. Soutenance de mémoire en Master 2. Le 18 décembre 2019, CNAM Paris , France.

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; CHU de Montréal, Canada, simon.grandjean-lapierre.chum@ssss.gouv.qc.ca - Marie Sylvianne RABODOARIVELO , Unité des Mycobactéries , IPM, msylvianne@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH , Unité des Mycobactéries, IPM; Swiss Tropical and Public Health Institute, Suisse, astrid.knoblauch@unibas.ch			
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 : 01/12/2020	Durée (mois) : 35	
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 et plus précis 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 nanopore*.

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

1. Les génomes des souches MDR-TB sont séquencés avec l'appareil *MinION* ainsi que sur d'autres plateformes WGS : l'Illumina, le PacBio et le Deeplex. Les résultats de la culture bactérienne (dont les antibiogrammes) sont pris comme référence. La détection de la résistance aux anti-tuberculeux à partir des séquences génomiques est réalisée avec la pipeline informatique *Mykrobe*.

- différentes plateformes WGS sont comparées pour le séquençage de génome de *MTB*.
- la sensibilité et la spécificité du WGS pour la détection de la résistance aux anti-tuberculeux sont comparées à celles des tests moléculaires (Genotype MTBDR_{plus} et Xpert MTB/RIF).
- Les clusters de *MTB* circulants sont évalués à partir d'une analyse phylogénétique bayésienne et étudiés selon les schémas thérapeutiques individuels.

2. Une méthode d'extraction de l'ADN directement à partir d'expectorations est réalisée afin d'optimiser le séquençage sur le séquenceur *MinION* pour une utilisation dans un laboratoire périphérique.

IV. Résultat et discussion

- Les ADN de souches cliniques provenant de 118 patients TB en échec thérapeutique (n=54 MDR et n=54 sensibles) et ceux obtenus des patients MDR en cours de traitement (n= 10) ont été typés par MIRU-VNTR et séquencés par les technologies Minion, Illumina, PacBio et Deeplex. Avec l'EMBL-EBI, e-catalogue de l'outil informatique de prédiction de la résistance Mykrobe est en cours d'amélioration. Par ailleurs, l'analyse comparative des différentes plate-formes WGS est en cours.
- L'identification des mutations liées à la discordance des tests Xpert MTB/RIF et Genotype MTBDR*plus* est en cours.
- La méthode d'extraction d'ADN et le séquençage à partir d'échantillons d'expectoration est en cours d'optimisation à partir de souches avec des bacilloscopies variées (n=30, 1+,2+,3+);

V. Perspectives

Evaluation de la performance du séquençage d'ADN sur le *MinION* à partir d'expectorations.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **WGS nanopore: fighting TB in Madagascar with real time portable DNA sequencing.** [Rabodoarivelo MS](#). Orale presentation. World Tuberculosis day 2019- International TB conference. 21 mars 2019, Bruxelles, Belgique

VI.3. Communications affichées

- **Case study 1 Investigating drug-resistant TB in Madagascar| Rapid and affordable antimicrobial resistance profiling of tuberculosis samples.** [Rakotosamimanana N](#), [Grandjean Lapierre S](#), [Rabodoarivelo MS](#), George S. White paper. Oxford Nanopore Technologies MT_W1009_v3_revA_.

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	Date de rédaction 27/02/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 13 500 €
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			
Co-investigateurs hors IPM : Antananarivo : Hôpital CENHOSOA Océan Indien : Seychelles (P Palmyre) ; Maurice (M Issack) ; Réunion (O Belmonte).			
Date début : 16/10/2017	Date fin : 30/09/2019	Durée (mois) : 24	
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. Ces travaux postdoctoraux 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 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 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. Cependant, le manque d'un appui financier a constitué un frein à la réalisation de ces travaux.

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 3ème 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 et 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 la caractérisation phénotypique des 50 souches prévues pour Madagascar sont achevées et les souches ont été envoyées pour un contrôle de qualité au CHU Félix-Guyon (Saint-Denis, La Réunion). La caractérisation moléculaire d'un sous-ensemble de souches sera effectuée par l'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. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Phenotypic and molecular characterizations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar.** Simo Tchuente PL, Rabenandrasana MAN, Kowalewicz C, Andrianoelina V, Rakotondrasoa A, Enouf V, Hariniaina ER, Randrianirina F, Collard JM. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2019; 8:31 doi.org/10.1186/s13756-019-0491-9. IF: 3,224
- **Genome-based insights into the resistome and mobilome of two clinical wound-pathogens *Providencia rettgeri* strains isolated in Madagascar.** Tchuente PLS, Rabenandrasana MAN, Ramparany L, Ratsima E, Enouf V, Randrianirina F, Collard JM. *J Glob Antimicrob Resist*. (sous presse)

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- Néant

UBE-BIRDY 2		Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low income countries - BIRDY 2	
Correspondants : - Jean Marc COLLARD - Perlinot HERINDRAINY , Unité d'Epidémiologie et Recherche clinique, perlinot@pasteur.mg		Email : jmcollard@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
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 Joseph Raseta Befelatanana (Service de Pédiatrie), Hôpital Mère-Enfant de Tsaralàlana, Hôpital CENHOSOA, Hôpital de Gynécologie et Obstétrique de Befelatanana, Clinique Fidy Ambatomainity, Echographie Fidy Anjanahary, Clinique Ste Fleur, Dispensaire Fanasina. - Moramanga : CHDII, CSBU, CSB Ambohibary, Dispensaire Isalama CRENAM, CSMI, SMIMO, Dispensaire des sœurs Anosimasina, CTV Ambohimandroso.			
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 un des pays où le taux de mortalité néonatale est très élevé (21,4‰ naissances vivantes (NV) (versus 2,3‰ NV en France)). La réduction de cette mortalité constitue l'un des Objectifs de Développement Durable (ODD4) 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 à un des deux 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

Population de l'étude et recrutement

Cohorte prospective materno-pédiatrique (600 couples mère-enfant) dans trois quartiers du 3ème arrondissement de la Commune Urbaine d'Antananarivo et dans 6 quartiers de la Commune Urbaine de Moramanga avec une sous-étude transversale exploratoire au sein des foyers (« One Health ») qui inclura jusqu'à 114 foyers (57 de milieu rural et 57 de milieu urbain), soit jusqu'à 700 personnes maximum.

IV. Réalisations du projet BIRDY 2 en 2019

L'année 2019 a été pour BIRDY2, une année d'inclusion et de suivi des couples mères-enfants. Il y a aussi eu la reprise des conventions de collaboration avec les anciens collaborateurs de BIRDY 1 en début d'année.

Résumé des inclusions

<i>Femmes enceintes</i>	Total	Antananarivo	Moramanga
	N (%)		
Inclusion	627 (100)	318 (50,7)	309 (49,3)
Arrêt avant la fin des suivis	81	39	42
<i>Bébés BIRDY</i>			
Inclusion	479 (100)	219 (45,7)	260 (54,3)
Arrêt avant la fin des suivis	53 (11,1)	26	27
En cours de suivi	426 (88,9)	193	233
Prématurité (évaluée par échographie)	74 (15,4)	34	40
Volet "One Health" (foyers inclus)	21	8	13

Résultats préliminaires de l'étude « OneHealth »

- Nous avons inclus 21 foyers sur les deux sites dont 8 à Antananarivo et 13 à Moramanga. Nous avons pu isoler 105 souches bactériennes résistantes aux céphalosporines de troisièmes générations (C3G) qui se répartissent comme suit : *Escherichia coli* (n=44), *Klebsiella pneumoniae* (n=12), *Acinetobacter sp* (n=16), *Citrobacter sp* (n=3), *Enterobacter sp* (n=2), autres gram négatif (n=4), non identifiés (n=22) et exceptionnellement deux souches appartenant aux genres *Chromobacterium*.

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 locaux, 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. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia.** Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E, Sreng N, Le Hello S; Members of the BIRDY study group. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(2):342-348. PMID:30376113. IF: 5,113
- **Meat and Fish as Sources of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, Cambodia.** Nadimpalli M, Vuthy Y, de Lauzanne A, Fabre L, Criscuolo A, Gouali M, Huynh BT, Naas T, Phe T, Borand L, Jacobs J, Kerléguer A, Piola P, Guillemot D, Le Hello S, Delarocque-Astagneau E; BIRDY study group. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25(1). PMID:30561323. IF 2017: 7,42.

VI.2. Communications orales

- **Antimicrobial resistance: Emergence and diffusion of antibiotic resistance genes (Keynote presentation).** Collard JM. The BIRDY program restitution day. April 3rd, 2019. Phnom Penh, Cambodia.
- **Transmission rate, duration of carriage, resistance and virulence profiles, and phylogeny of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from a mother-child community cohort.** Rakotondrasoa A, Passet V, Herindrainy P, Garin B, Kermorvant E, Delarocque-Astagneau E, Huynh BT, Brisse S, Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM. Du 04 au 06 Septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.

VI.3. Communications affichées

- **Neonatal sepsis and antibiotic-resistance in low-income countries: incidence, etiology, outcome and risk factors-Evidence from a multicentric community-based cohort in Madagascar, Senegal and Cambodia.** Bich-Tram HUYNH, Kermorvant E, de Lauzanne A, Herindrainy P, Borand L, Kerleguer A, Piola P, Seck A, Tarantaola A, Randrianirina F, Vray M, Collard JM, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Apr 13 - 16, 2019, Amsterdam RAI Exhibition and Convention Centre, Amsterdam, Netherlands. <http://www.eccmid.org/>

UBE-JHU		Serologie coqueluche	
Correspondant : Jean-Marc COLLARD		Email : jmcollard@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité de la Bactériologie Expérimentale, solohery@pasteur.mg Lala RAFETRARIVONY , Unité de la Bactériologie Expérimentale, fetra@pasteur.mg Aina HARIMANANA , Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique, aharim@pasteur.mg Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg Sandratana Jonhson RAHARINANTOANINA , Unité de Virologie, jonhson@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : C. Jessica E. Metcalf , Department of Ecology and Evolutionary Biology and Woodrow Wilson School of Public Affairs, Princeton University, Princeton, NJ, USA Amy Wesolowski , Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA Forrest K Jones , Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA			
Date début : 28/06/2018	Date fin : 31/10/2020	Durée (mois) : 12	
Financements : Institution : supported by Wellcome trust			
Mots-clés : Immunity ; anti-Pertussis toxin IgG; seroprevalence			

Date de rédaction
18/02/2020

Lieux des travaux
Antananarivo,
Madagascar

Budget total
\$ 25 000

I. Contexte et justification

La coqueluche est une maladie hautement contagieuse des voies respiratoires chez l'Homme causée par une bactérie appelée *Bordetella pertussis*. La bactérie circule toujours dans la population et peut même provoquer la mort chez des nourrissons malgré un vaccin efficace contre la maladie. Les jeunes enfants en particulier, qui ne sont pas protégés ou pour qui l'immunité vaccinale a très vite décliné, sont vulnérables. Dans de nombreux pays aux ressources limitées, les données précises sur la couverture vaccinale au niveau individuel ne sont pas disponibles; et les estimations de la mortalité et de la morbidité sont rares et incertaines, car les personnes infectées par la coqueluche sont difficiles à identifier eu égard la difficulté de confirmation de l'infection par analyse PCR. La coqueluche est une maladie difficile à surveiller, mais des analyses sérologiques dans des études transversales peuvent permettre d'évaluer la durée de protection du vaccin utilisé, de sonder la dynamique et le poids de l'infection.

II. Objectifs

Analyser le profil sérologique en IgG anti-toxine pertussique (IgG anti-PT) des enfants malgaches afin d'évaluer l'efficacité du programme de vaccination actuel et la circulation des infections naturelles.

III. Méthodes

Les analyses ont été faites sur des sera prélevés de mai à septembre 2016 dans le cadre de l'étude réalisé par l'unité de virologie, Institut Pasteur de Madagascar, sur la séroprévalence des anticorps anti-poliovirus.

Au total, nous avons testé 1078 sera provenant de cinq districts (255 échantillons de Midongy Atsimo, 224 échantillons de la commune urbaine d'Antananarivo, 207 échantillons d'Antsalova, 206 échantillons de Toliary I et 186 échantillons de la commune urbaine de Majunga). Les groupes d'âge suivants ont été analysés séparément: 6 à 11 mois, 3 à 4 ans, 5 à 6 ans, 7 à 8 ans, 9 ans, 10 ans, 11 ans, 12 à 13 ans et 14 à 15 ans.

IV. Résultats et discussion

Au total, 45,36% de la population testée ont montré des titres d'IgG anti-PT <5 UI / ml (considérés comme séronégatifs ou non immunisés) (voir figure 1). Étonnamment, le pourcentage le plus élevé de séronégativité par groupe d'âge était retrouvé chez les enfants de 6 à 11 mois à 68% (IC à 95% 61,67-73,69%; 155/228; $P < 0,0001$ vs total). La majorité 90% (IC 95% 69,90-98,22%; 18/20; $P < 0,0430$ vs total) des enfants de 6 à 11 mois recrutés à Toliary étaient séronégatifs (titre IgG anti-PT <5 UI / ml). Le pourcentage de la population présentant des taux d'IgG anti-PT compatibles avec une infection aiguë (taux d'IgG anti-PT ≥ 100 UI / ml) était faible, à 4,17% (IC à 95% 3,13-5,53%; 45/1078) pour l'ensemble de la population testée.

Nous avons constaté que de nombreux enfants, en particulier ceux du groupe d'âge à haut risque de 6 à 11 mois, dans les 5 districts étudiés à Madagascar, n'étaient pas protégés. Les programmes de vaccination dans le pays devraient être renforcés pour améliorer la proportion d'enfants protégés.

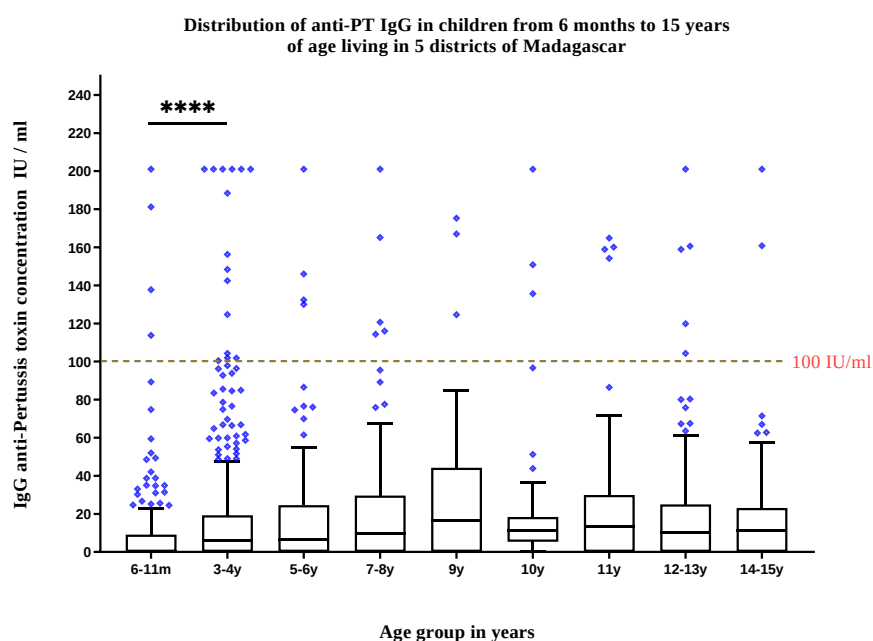


Figure 1 : Distribution des IgG anti-PT dans les huit groupes d'âge. Le test de Mann Whitney montre des différences statistiquement significatives entre les enfants de 6-11 mois vs 3-4 ans ($p < 0,0001$).

V. Impact

Cette étude démontre l'importance de la surveillance séroépidémiologique de la coqueluche et encourage sa mise en œuvre à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-Kpn		Etude et caractérisation de souches de <i>Klebsiella pneumoniae</i> multirésistantes et hypervirulentes en portage humain chez la femme enceinte	
Correspondants : - Jean-Marc COLLARD - Andriniaaina RAKOTONDRAO		Email : jmcollard@pasteur.mg aina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/01/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Moramanga. Madagascar Budget total 15 298 €
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 : 01/10/2015	Date fin : 30/09/2017	Durée (mois) : 24	
Financements : - Institut Pasteur , France, ACIP A-014-2014 - Bourse du Gouvernement Français , 2016 - RIIP Affiliate program , 2017-2018			
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 un abcès pyogènes au foie, une pneumonie sévère, une septicémie ou une méningite.

Ces deux types (résistant [MDR] et hypervirulent [HV]) d'infections dues aux Kp sont causés par un nombre restreint de groupes clonaux (GC), qui sont considérés «à haut risque».

II. Objectifs

- Quantifier le portage asymptomatique des Kp-MDR et Kp-HV dits à haut risque chez les femmes enceintes.
- Etudier les facteurs de risques de portage des Kp chez les femmes enceintes, et en particulier pour les clones virulents.
- Déterminer la diversité phylogénétique des Kp trouvés en portage.

III. Méthodes

Cette étude transversale a été intégrée au programme BIRDY. En bref, elle consiste en une cohorte de femmes enceintes et de leurs nouveau-nés à Madagascar, au Sénégal et au Cambodge avec un site urbain et rural dans chaque pays. Toutes les femmes enceintes inscrites au programme BIRDY entre 2015 et 2016 ont été invitées à participer à la présente étude sur le portage de *Klebsiella*. Un échantillon de selles de la femme enceinte a été prélevé à l'accouchement ou, en cas d'accouchement à domicile, peu de temps après l'accouchement. Au moment de la collecte des selles, des questionnaires ont été remplis sur les caractéristiques sociodémographiques maternelles, les antécédents médicaux et les expositions environnementales, y compris les habitudes alimentaires, la consommation d'antibiotiques et les contacts avec les animaux.

Des 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 (étude nichée sur le projet BIRDY).

Les écouvillons ou selles ont été inoculés pour pré-enrichissement dans du bouillon additionné d'amoxicilline à 10mg/l. Après 24h d'incubation, 100µl du bouillon pré-enrichi a été ensemencé sur gélose de Simmons citrate inositol (SCAI). Après incubation, 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 pour séquençage. L'analyse phylogénétique sur génome entier a été réalisée par une étudiante doctorante malgache en stage à Paris à partir de la base des distances MASH. iTOL a été utilisé pour visualiser l'arbre et les métadonnées. Le logiciel BIGSdb a été utilisé pour déterminer la variation allélique au niveau des 5073 gènes codant les protéines des souches.

Les analyses des facteurs de risque ont été effectuées en utilisant Stata version 15 (Stata Corp., College Station, TX). Un test exact du chi carré ou de Fisher a été utilisé pour comparer la prévalence des sous-ensembles de Kp (tous, MDR, BLSE) et les profils de résistance aux antibiotiques entre les pays. Une analyse des facteurs de risque a été effectuée séparément pour chaque pays compte tenu de la variation inter-pays des caractéristiques des femmes enceintes.

IV. Résultats et discussion

Des femmes enceintes de Madagascar (n = 423), du Cambodge (n = 152) et du Sénégal (n = 336) ont été inscrites à cette étude. Pour 874 d'entre eux (95,9%), des données épidémiologiques et un échantillon fécal ont été obtenus. Les femmes inscrites dans les sites urbains représentaient respectivement 32,6%, 55,5% et 35,2% du total à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal (Figure 1). Une prédominance des souches appartenant au phylogroupe Kp1 est observée dans les trois pays.

Pour Madagascar, les analyses du génome ont montré qu'une grande diversité génétique a été observée parmi les souches analysées, mais avec néanmoins plusieurs souches appartenant au même ST connus

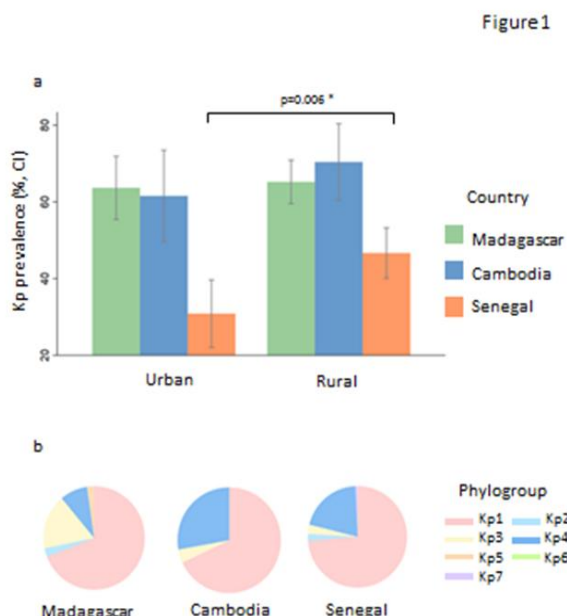


Figure 1 : Taux de distribution de Kp et de phylogroupes.

a. Prévalence du portage en Kp par pays.

b. Répartition des phylogroupes par pays.

A Madagascar, 5 espèces ont été identifiées (Figure 2): 70% (n=182) des souches étaient des *K. pneumoniae* (Kp1), 9% (n=23) des *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* (Kp2), 3% (n=8) des *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae* (Kp4), 15% (n=39) des *K. variicola* subsp. *variicola* (Kp3), et 3% (n=8) étaient des *Klebsiella* nouvellement caractérisés grâce à ce projet; cette nouvelle espèce a été dénommée *Klebsiella variicola* subsp. *tropicana* (Kp5).

mondialement comme MDR dont ST 14, ST17, ST37, ST45, ST48, ST101. Huit souches avaient des ST connus pour être virulents, dont ST25-KL2 (n=2), ST65-KL2 (n=1), ST375KL-2 (n=3) et ST380-KL2(KL30) (n=2). Bien que ces souches sont connues pour leur virulence, l'absence de certains gènes tels que *mpaA* (sauf pour 4 souches appartenant aux ST25 (n=2), ST375 (n=1) et ST380 (n=1)) et les gènes qui codent pour l'aérobactine ne leur permet pas de se classer dans la catégorie des souches hypervirulentes. Toutes ces souches ont le gène *iuc* qui code pour une des aérobactines.

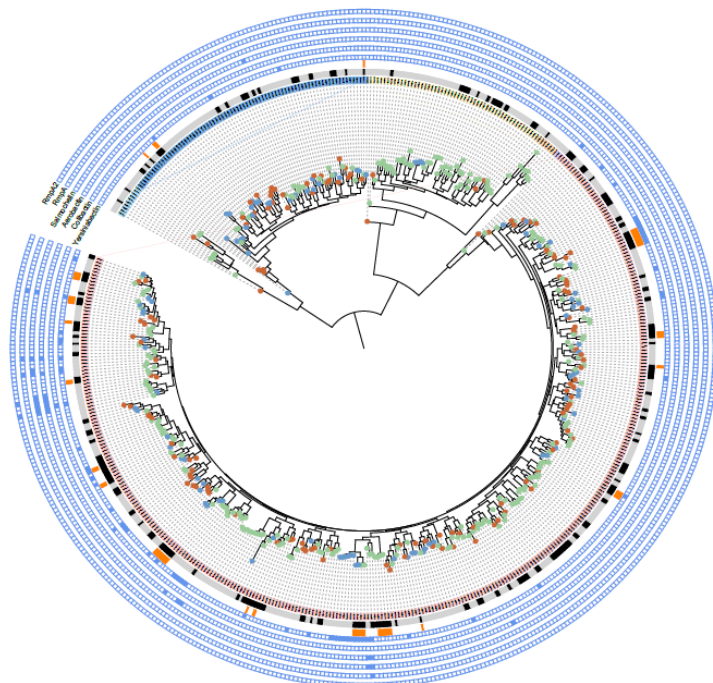
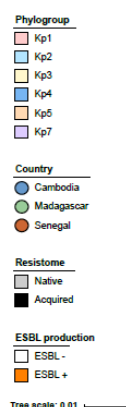


Figure 2 : Arbre phylogénétique des 496 souches isolées des trois pays.

A Madagascar, les gènes BLSE détectés étaient *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} et le gène *bla*_{DHA-1}.

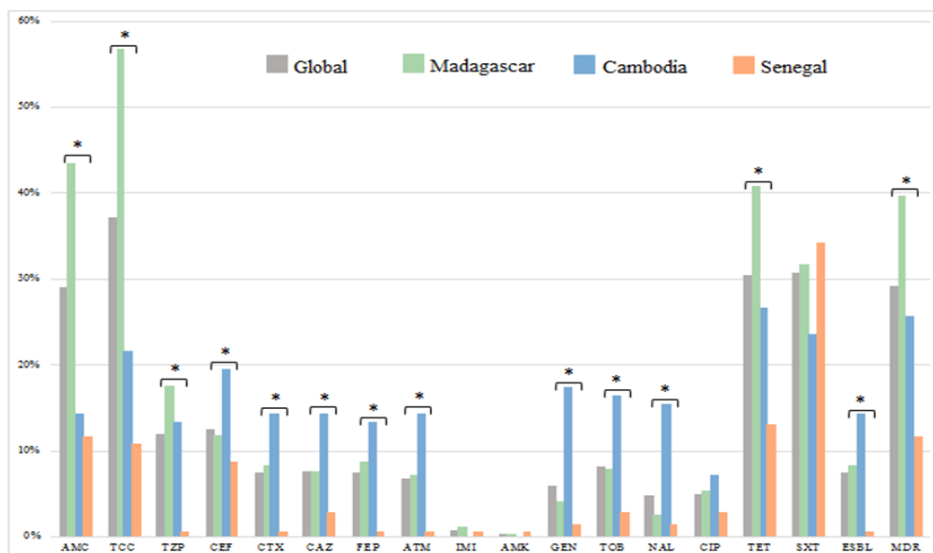


Figure 3 : Taux de résistance aux antibiotiques par pays.

*Différence significative entre pays ($p < 0,05$)

Les analyses uni et multivariées ont montré que l'utilisation d'antibiotiques, les conditions d'hygiène et environnement constituent les facteurs de risque associés au portage de *K. pneumoniae* chez les femmes enceintes.

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. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Description of *Klebsiella africanensis* sp. nov., *Klebsiella variicola* subsp. *tropicalensis* subsp. nov. and *Klebsiella variicola* subsp. *variicola* subsp. nov.** Rodrigues C, Passet V, [Rakotondrasoa A](#), Diallo TA, Criscuolo A, Brisse S. *Res Microbiol* 2019; 170: 165-170. IF : 2,651
- **Erratum to "Description of *Klebsiella africanensis* sp. nov., *Klebsiella variicola* subsp. *tropicalensis* subsp. nov. and *Klebsiella variicola* subsp. *variicola* subsp. nov."** Rodrigues C, Passet V, [Rakotondrasoa A](#), Diallo TA, Criscuolo A, Brisse S. *Res Microbiol* 2019; 170 (3): 165-170.

VI.2. Communications orales

- **Génomique des populations des pathogènes bactériens et applications en santé publique.** Brisse S. Conférence Institut Pasteur de Madagascar. 29 novembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Transmission rate, duration of carriage, resistance and virulence profiles, phylogeny of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from a mother-child community cohort in Madagascar.** [Rakotondrasoa A](#), Passet V, Herindrainy P, Garin B, Kermorvant-Duchemin E, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Huynh BT, Brisse S, [Collard JM](#). Congrès SPIM-ICAN 4-6 Septembre 2019, Madagascar.

VI.3. Communications affichées

- Néant

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	Date de rédaction 26/02/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Bangui, République Centrafricaine Budget total 2,300M*€ (425 822€ pour Madagascar)
Co-investigateurs de l'IPM : - Lova ANDRIANONIMIADANA et Azimdine HABIB, Unité de Bactériologie expérimentale - Rindra V RANDEMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrandrem@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD, Iony RAZANAJATOVO, Unité de 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, Odysee Re, Institut Pasteur, FNS NF, Fondation Pasteur Suisse, NRF			
Mots-clés: Malnutrition chronique, entéropathie environnementale pédiatrique, biomarqueurs, microbiote intestinal, portage asymptomatique, pathogènes			

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 en 2018, 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. La grande majorité des enfants présentant un retard de croissance avaient 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, une approche métagénomique a montré que *Escherichia coli* / *Shigella* sp. et *Campylobacter* sp. avaient 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 suggéraient que le retard de croissance est associé à un "déclouement" 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.

L'analyse de l'ensemble des prélèvements duodénaux des enfants malgaches malnutris chroniques ont montré que 79,5% (n=122) d'entre eux présentaient une surcroissance bactérienne (SIBO) comprenant principalement des bactéries de la flore oropharyngée. Nous avons également réalisé une analyse des parasites intestinaux par microscopie et réalisé des PCR quantitatives selon des procédures standardisées sur les ADN extraits des selles (N=410: 239 normonutris, 90 malnutris chroniques modérés et 81 malnutris chroniques sévères) pour les parasites et bactéries.

Nous avons également recherché des infections subcliniques (bactéries, virus et parasites) à l'aide de la PCR quantitative et la microscopie (parasites uniquement) chez tous les enfants inclus (y compris les normonutris). La prévalence d'infestation des enfants (microscopie et PCR confondues) était très élevée chez tous les enfants (normonutris et malnutris chroniques): 96,8% avec au moins un parasite et 94,9% avec au moins 2 parasites. Les espèces les plus prévalentes étaient (toujours par les 2 méthodes confondues sauf pour *Trichuris*): *Giardia intestinalis* (82,5%), *Ascaris lumbricoides* (70,9%), *Trichuris trichiura* (70,6%) et *Enterocytozoon bienewisi* (34,4%). Les associations polyparasitaires les plus fréquentes étaient respectivement: *Ascaris+Trichuris+Giardia* (44,1%), *Ascaris+Giardia* (17,9%), *Trichuris+Giardia* (14,7%) et *Ascaris+Trichuris* (8,6%). La prévalence des parasites opportunistes déterminée uniquement par qPCR était de 34,4% pour *Enterocytozoon bienewisi*, 22,0% pour *Isospora belli*, 20,0% pour *Cryptosporidium parvum* et 15,9% pour *Encephalitozoon* spp.

Pour le portage bactérien, les fèces de tous les enfants étaient très hautement contaminés (>80%) par des shigelles. On retrouvait aussi de fortes proportions des pathotypes d'*E. coli* (ETEC, EAEC, EPEC) et de *Campylobacter coli/jejuni* mais pas de souche de choléra.

Il n'y avait pas de différence significative quant à l'infestation ou le portage des entérobactéries recherchées chez les enfants selon leur statut nutritionnel.

Quant à la recherche de virus enteropathogènes, nous avons observé une abondance d'Adénovirus dans les selles (41,55%) dont 10% adénovirus gastroentériques HAdV type 40/41 et 90% adénovirus de conjonctivites et de rhynopharyngées (HAdV E type4 ; HAdV D type 15, 69 ; HAdV D type 56, 29). Chez les normo-nutris la proportion d'Adénovirus type 40/41 et de Rotavirus est deux fois plus élevée par rapport aux malnutris modérés et sévères. Nous avons retrouvé des Astrovirus chez les malnutris modérés (7,6%) et aucun Norovirus GII.

Au final, nous avons observé dans les 2 populations d'enfants (normo-nutris et malnutris chroniques) des taux importants d'entéropathogènes sans réelle manifestation clinique.

V. Impact

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

VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-PERICILIC		Pertussis Immunization programs in Low Income Countries	
Correspondant : Jean-Marc COLLARD		Email : jmcollard@pasteur.mg Tél : +261 20 22 590 19	Date de rédaction 07/02/2020 Lieux des travaux WP1a : CHUMET, CHUJRB WP1b : Foyers des contacts des cas de nourrissons positifs WP2 : Ecoles Budget total 147.422 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), aharim@pasteur.mg - Gwenaëlle CARN , EPI-RC, Gwenaëlle@pasteur.mg - Tsinjo RASAOANAIVO , EPI-RC, fehizoro@pasteur.mg			
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 de Befelatanana (CHUJRB), 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 jusqu'à présent n'a évalué la durée de protection des vaccins utilisés 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 atteint 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 inspiratoire difficile chez 29 nourrissons (80,55%). Par contre, les signes cliniques observés à l'inclusion étaient une reprise inspiratoire 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 contact 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, 1038 enfants de 3 à 15 ans ont été inclus à Antananarivo, dont 1011 avaient une preuve de vaccination contre la coqueluche. Les analyses des résultats sérologiques par ELISA (dosage des anticorps anti-toxine de pertussis (anti-PT ; Kit Euroimmune) sont terminées et les interprétations des résultats sont en cours.

V. Impact

- **Intérêt pour la personne participant à l'étude** : diagnostic et traitement adéquat en cas de diagnostic positif.
- **Intérêt en santé publique** :
 - Evaluation de l'efficacité des programmes de vaccination
 - Formation, transfert de technologie et extension du réseau de surveillance ;
 - Possibilité de créer un Centre National de Référence pour Madagascar ;
 - Meilleure connaissance du tableau clinique sur des cas confirmés dans le contexte local ;
 - Recommandations sur l'importance de prendre en compte des contacts lors de la prise en charge de la coqueluche à Madagascar ;
 - Possibilité de recherche d'autres agents pathogènes respiratoires sur les cas négatifs.

VI. Productions scientifiques

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>

UBE-Parasitologie FSP MALINEA		Malnutrition et Infections parasitaires chez l'enfant en Afrique		
Correspondant : Jean-Marc COLLARD		Email : jmcollard@pasteur.mg Tél : +261 20 22 590 19		
Co-investigateurs de l'IPM : - Azimdine HABIB , Unité de Bactériologie expérimentale, a.habib@pasteur.mg - Rindra V RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, rrandrem@pasteur.mg		Date de rédaction 26/02/2020 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar BIOMICS, Institut Pasteur, Paris Budget total Budget : WP1 du FSP MALINEA = 38 385 €		
Co-investigateurs hors IPM : - Ronan JAMBOU , Institut Pasteur de Côte d'Ivoire - Catherine DAUGA , Institut Pasteur, Paris - Muriel VRAY , Institut Pasteur Dakar				
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

En zone intertropicale, la malnutrition de l'enfant est un problème majeur de santé publique. Bien que celle-ci est due principalement à une insuffisance alimentaire, divers facteurs de risque notamment l'exposition répétitive des pathogènes intestinaux comme les parasites peuvent y contribuer et peu d'études ont porté sur leur rôle quant à la survenue de la malnutrition chez l'enfant. Les enfants, surtout ceux des pays défavorisés comme Madagascar, sont souvent exposés à ces parasites avant la stabilisation de leur microbiote ce qui augmenterait le risque de perturbation à vie du développement microbien de l'intestin pouvant mener à une dysbiose à long terme et ainsi à la malnutrition. Le projet vise à investiguer la relation entre la présence de ces parasites intestinaux, la composition du microbiote et la malnutrition, ce qui fournira des informations importantes sur les interactions des paramètres étudiés afin qu'à l'avenir on parvienne à mieux appréhender cette triangulation et ainsi, à proposer des moyens thérapeutiques efficaces contre la malnutrition.

II. Objectifs

- Déterminer les interactions entre la présence des parasites intestinaux, la composition du microbiote intestinal et la malnutrition.

III. Méthodes

L'étude porte sur les échantillons de selles des enfants inclus dans le projet FSP MALINEA. Des enfants de 6-24 mois, présentant une malnutrition aiguë modérée (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. L'objectif de recrutement pour Madagascar a été de 310 enfants : 210 MAM et 100 normonutris (NN) témoins âgés de 18-24 mois. Les échantillons de selles ont été collectés pendant l'inclusion chez tous les enfants (NN et MAM) et au 3^{ème} mois et au 6^{ème} mois pour les MAM uniquement.

IV. Résultats et discussion

Examen parasitologique

Des recherches de parasites par microscopie (technique MIFc (Merthiolate-Iode-Formol concentration) et par la technique Kato-katz (recherche des helminthes, protozoaires) ont été réalisées sur 269 des 340 échantillons (240 provenant d'enfant MAM et 100 d'enfant NN) de selles recueillis à l'inclusion.

A M0, sur les 269 échantillons de selles analysés, 110 étaient positifs avec au moins un parasite (40,9%). Deux espèces ont été identifiées : *Ascaris lumbricoides* à 21,2% (n=57) et *Trichuris trichiura* 14,5% (n=39). 64 (23,8%) échantillons de selles parmi les 269 analysés étaient positifs pour les deux espèces.

A M3, 208 nouveaux échantillons de selles des enfants inclus ont été reçus dont 143 ont pu être analysés (les autres ne contenaient pas suffisamment de matériel pour analyse microscopique).

Parmi les 143 échantillons de selles analysés, 59 soit 41,3% des échantillons étaient positifs avec au moins un parasite. Des *Ascaris lumbricoides* étaient retrouvés dans 30.1% (n=43) des échantillons, *Trichuris trichiura* dans 17.5% (n=25) et l'association *Ascaris*+*Trichuris* dans 6.3% (n=9) des cas.

A M6, 165 échantillons de selles des enfants inclus ont été reçu dont 117 échantillons analysés.

Parmi les 117 échantillons de selles analysés, 69 (58.9%) étaient positifs avec au moins un parasite et 18 (15.4%) pour les deux parasites associés. Les *Ascaris lumbricoides* étaient retrouvés dans 39.1% (n=43) des échantillons analysés et *Trichuris trichiura* dans 38.5% (n=45) et l'association *Ascaris*+*Trichuris* dans 15.4% (n=18) des cas.

Analyse moléculaire

En plus de l'analyse microscopique, une analyse moléculaire (par qPCR) ciblant 7 espèces parasitaires (*Ascaris lumbricoides*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Iso spor a belli*, *Cryptosporidium parvum*, *Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalitozoon spp*) est en cours sur un nombre réduit d'échantillons (130 dont 99 MAM ainsi que leur suivi M3-M6 et 31 NN) afin de pouvoir les apparier aux analyses métagénomiques. Jusqu'ici, 88 MAM ainsi que leur suivi M3-M6 et 18 NN ont été analysés.

A M0, sur les 88 MAM analysés, 81,8% (n=72) échantillons étaient positifs pour au moins un parasite et 55,7% (n=49) pour au moins deux parasites. Les espèces les plus rencontrées étaient *Giardia intestinalis* 70,5% (n=62), *Enterocytozoon bieneusi* 31,8% (n=28), *Ascaris lumbricoides* 27,3% (n=24) et *Cryptosporidium parvum* 26,1% (n=23).

A M3, parmi les 88 échantillons de selles analysés, 82,9%(n=73) des échantillons étaient positifs à au moins un parasite et 56,8% (n=50) polyparasités. *Giardia*, *Ascaris*, *Enterocytozoon bieneusi* et *Cryptosporidium parvum* ont été retrouvés respectivement à 64,8% (n=57), 42,0% (n=37), 31,8% (n=28) et 13,6% (n=12).

A M6, parmi les 88 échantillons de selles analysés, 89,8% (n=79) été observés positifs à au moins un parasite et 63,6% (n=56) pour au moins deux parasites. *Giardia*, *Ascaris*, *Enterocytozoon bieneusi* et *Cryptosporidium parvum* ont été retrouvés respectivement à 75,0% (n=66), 45,5% (n=40), 31,8% (n=28) et 22,7% (n=20)

Sur les 18 NN analysés, 14 (77,8%) étaient infestés par au moins un parasite et 6 (3,3%) par au moins deux parasites. *Giardia*, *Enterocytozoon bieneusi* et *Ascaris* respectivement 72,2%, 27,5% et 22,2% étaient les espèces les plus prévalentes.

La figure 1 montre que les enfants issus de la zone d'étude, quel que soit leur statut nutritionnel (NN ou MAM), sont en grande majorité infestés par au moins un parasite et ce malgré l'administration d'antiparasitaire (1 dose d'albendazole) à l'inclusion (MAM uniquement). Trois et six mois plus tard, l'infestation reste élevée suggérant une ré-infestation et une immunité non protectrice contre ces parasites. Ceci confirme les résultats de l'étude faite par l'équipe de Luis Marcos (Université de Stony

Brook, USA) à Ranomafana (*Pathog Glob Health* 2019;113(2):94-100) où après l'administration de l'albendazole, un phénomène de ré-infestation a été observé après un mois.

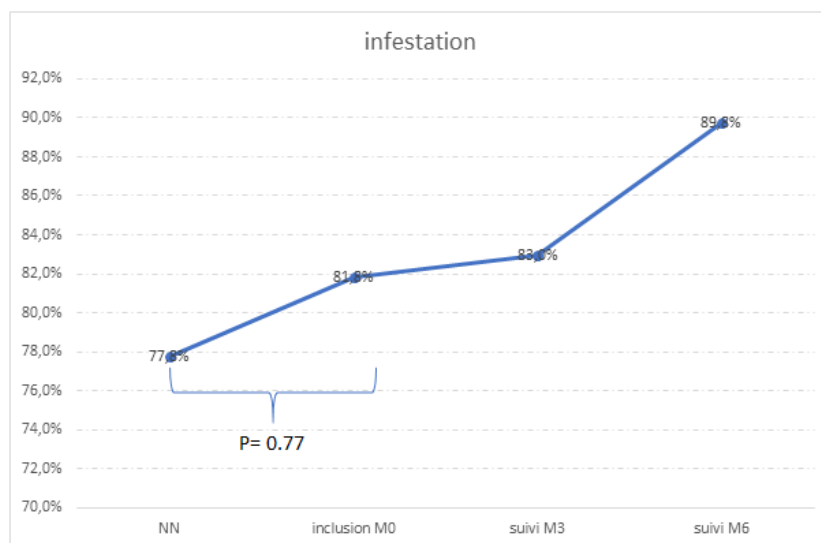


Figure 1 : Proportion d'enfants infestés par des parasites

Examen métagénomique

Entre juillet et décembre 2019, 330 extraits d'ADN issus de 99 échantillons de selles provenant des enfants MAM et de leur suivi M3-M6 et 31 NN ont été séquencés (séquençage 16S et 18S rRNA) à Biomix à l'Institut Pasteur à Paris. Les analyses bioinformatiques débuteront au 2^{ème} semestre 2020.

V. Impact

A terme, les résultats de l'étude permettront de mieux comprendre la relation qui peut exister entre la composition du microbiote intestinal et la présence d'infections parasitaires lors de la malnutrition afin de proposer des solutions efficaces pour l'amélioration rapide du statut nutritionnel des enfants malnutris.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- Néant

UBE-TROI AMR		Application du concept One Health pour caractériser le entérobactéries prodructrices de BLSE et leur circulation intra-domiciliaire chez des petits éleveurs de la région d’Analamanga, Madagascar	
Correspondant : Jean-Marc COLLARD		Email : jmcollard@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 10/02/2020 Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar Budget total : 17816€ + 43000€
Co-investigateur de l’IPM : - Mamitiana Alain Noah RABENANDRASANA, Unité de Bactériologie expérimentale, rnoah@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Eric CARDINALE, Noellie GAY, et en bioinformatique Adrien Rieux et Etienne Loire, CIRAD - Ilo TsimokHaja RAMAHATAFANDRY, Direction des Services Vétérinaires, Madagascar - Vincent ENOUF, Pasteur International Bioresources network (PIBnet), Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M), Institut Pasteur, Paris, France.			
Date début : 04/2018	Date fin : 30/06/2020	Durée (mois) : 27	
Financements : - TROI Résistance aux antibiotiques dans l'Océan Indien			
Mots-clés: Résistance aux antibiotiques, céphalosporine de 3 ^{ème} génération, betalactamase à spectre étendu (BLSE), One Health, éleveurs.			

I. Contexte et justification

A l'échelle planétaire, la résistance aux antibiotiques a été reconnue comme une problématique majeure pour la santé humaine, animale et l'agriculture. Il s'agit d'une priorité de santé publique et vétérinaire qui fait l'objet d'un plan mondial de lutte de l'OMS. Elle menace notre capacité à soigner les maladies infectieuses courantes et met donc en danger les progrès de la médecine moderne avec l'émergence de bactéries pathogènes multi-résistantes réduisant l'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les infections. L'Océan Indien n'est pas épargné par cette problématique avec un fardeau sanitaire majeur lié aux entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE) et de carbapénèmases chez l'homme et l'animal. L'étude de la résistance aux antibiotiques dans l'Océan Indien est pertinente en raison de sa position géographique à la croisée des chemins entre l'Afrique continentale et l'Inde qui constituent des sources inépuisables de bactéries multi-résistantes. Les résultats préliminaires d'études sur l'animal de rente réalisées par le CIRAD ont pointé un fardeau sanitaire majeur des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu dans les élevages de porcs et de volailles à Madagascar et à Mayotte (prévalence de plus de 50%). Cette première étude a ouvert la voie au présent projet de recherche visant à étudier la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques entre l'homme et l'animal dans la région d'Analamanga.

II. Objectifs

Ce projet mené en collaboration entre l'IPM, le CIRAD et la DSV (Direction des Services Vétérinaires) de Madagascar vise à i) étudier la fréquence de transfert de bactéries multi-résistantes entre l'homme et l'animal domestique et d'élevage, ii) estimer la prévalence de bactéries multi-résistantes chez chaque espèce animale et chez les hommes en communauté, iii) identifier les types d'interactions homme-animal favorables à la transmission de bactéries multi-résistantes entre animal et homme.

III. Méthodes

Etude transversale : Période de terrain : avril à octobre 2018.

Sites d'étude : La commune d'Andoharanofotsy dans la région d'Analamanga a été sélectionnée pour permettre les déplacements entre l'Institut Pasteur de Madagascar et le terrain en vue de garantir la conservation des prélèvements.

Au total de 390 personnes (67 foyers) ont été incluses dans l'étude après avoir été informées des motifs de l'étude et avoir signé un formulaire de consentement éclairé. En outre, un accord écrit a été obtenu pour pouvoir prélever les animaux appartenant aux membres du foyer.

Les critères d'inclusion d'un foyer : Foyer possédant au moins trois types d'animaux différents. Accord écrit consentement pour participer à l'étude et acceptation de prélèvement des animaux.

Exclusion individu : enfant de moins de 2 ans.

Prélèvements : Le participant à l'étude a réalisé un auto-écouvillonnage rectal. Pour les élevages en bande (nombre d'individus important dans surface réduite), un unique prélèvement par pédichiffonnette était réalisé. Les prélèvements effectués ont été acheminés le jour même (évite biais méthodologique de détection) vers l'IPM en vue d'analyses microbiologiques permettant l'identification des EBLSE.

Pour les animaux, un écouvillonnage rectal était réalisé après contention de l'animal (chiens, chats, ovins, caprins). Devant l'impossibilité de contenir l'animal, les fèces fraîches étaient collectées directement au sol puis placées dans des pots à coproculture. L'ensemble des prélèvements ont été analysés sous 24h.

Analyses bactériologiques : Les prélèvements ont été mis en culture sur une gélose sélective chromogène (CHROMagar ESBL), après une étape de revivification pendant une nuit à 35 ± 2 ° C dans du bouillon Luria Bertani. Les échantillons d'eau (500 ml) sont filtrés sur une membrane de 0,45 µm et directement cultivés sur des milieux chromogènes sélectifs. Chaque morphotype présumé de producteurs de BLSE est sous-cultivé individuellement sur de la gélose LB et l'identification des espèces bactériennes a été réalisée à l'aide de la spectrométrie de masse MALDI-TOF (Bruker). Des tests de sensibilité aux antimicrobiens ont été effectués sur un isolat d'*E. Coli* selon les méthodes de disque standard décrites dans les directives 2015 du CASFM-EUCAST.

Séquençage : Le séquençage des souches a été réalisé sur la plateforme P2M de l'Institut Pasteur à Paris avec la technologie Illumina et les génomes reconstruits avec le logiciel Spades.

IV. Résultats et discussion

Au total, 1352 prélèvements ont été réalisés dans 67 foyers et incluaient 350 personnes. Les résultats présentés dans le tableau 1 montrent que la prévalence chez l'homme est élevée (33,3%) comparativement aux études antérieures (entre 6,9 et 18,5% en communautaire) et que certains animaux ont des valeurs extrêmement élevées (5 espèces animales $\geq$ à 50%).

Tableau 1. Prévalence et nombre d'*E. coli* productrices de BLSE collectées dans le cadre de cette étude

Réservoirs	n	EBLSE détectées	Prévalence estimée avec un effet aléatoire lié au foyer [IC95%]
Dindes	14	11	78,6% [49,8%-98,1%]
Porcs	88	66	74,6% [57,8%-87,9%]
Oies	51	32	61,6% [39,3%-77,8%]
Canards	85	51	60,0% [49,4%-72,4%]
Chiens	95	47	49,9% [37,0%-63,5%]
Homme	350	118	33,3% [27,7%-38,8%]
Poules	411	143	32,1% [24,3%-40,1%]
Chevaux	10	3	30,0% [07,5%-71,1%]
Vaches	88	22	25,8% [13,1%-41,8%]
Chats	73	17	20,6% [04,8%-33,2%]
Eau de consommation animal ^a	70	16	22,9% [14,1%-33,6%]
Eau de consommation homme	70	8	11,4% [05,4%-20,2%]
Hôtes vertébrés	1352	511	36,6% [31,9%-41,4%]

Un total de 511 *E. coli* productrices de BLSE ont été identifiées. Un isolat de chaque morphotype a été séquencé à la plateforme de séquençage de l'Institut Pasteur de Paris en vue d'estimer la similarité des séquences d'*E. coli* producteurs de BLSE entre homme et animal, mais aussi pour réaliser la phylogénie des *E. coli* producteurs de BLSE.

V. Impact

Meilleures connaissances sur la prévalence et la transmission intra-domiciliaire d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- En préparation

VI.2. Communications orales

- Défense de thèse

VI.3. Communications affichées

- **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. Du 5 au 7 décembre 2018, Phnom Penh, Cambodia. <https://www.antibiotic-resistance-2018.org/>.

Viro-DiarETIO		Etiologie des diarrhées fébriles chez les enfants de moins 5 ans à Madagascar	
Correspondant : Iony Manitra RAZANAJATOVO		Email : ionyr@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Jean-Michel HERAUD, Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Laurence ANDRIANASOLO, Unité EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Jean-Marc COLLARD, Unité de Bactériologie Expérimentale, jmcollard@pasteur.mg - Azimidine HABIB, Unité de Bactériologie Expérimentale, a.habib@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - ND			
Date début : 01/09/2018	Date fin : 30/09/2019	Durée (mois) : 12	
Financements : USAID MCH SDM-Grant AID-687-G-13-00003			
Mots-clés : Diarrhées fébriles, surveillance, étiologies			

Date de rédaction
28/02/2020

Lieux des travaux
Antananarivo,
Antsirabe, Mahajanga,
Toliara, Madagascar

Budget total
-

I. Contexte et justification

D'après les données collectées par le réseau de la Surveillance sentinelle des fièvres 2014-2017 (SDM-Etiologie des fièvres), le tiers des patients sont des enfants de moins de cinq ans. L'étude a montré que 12% des syndromes fébriles sont des diarrhées (3ème rang des causes de fièvre après les syndromes grippaux et le paludisme). Pourtant, les données sur les étiologies des diarrhées sont quasi-inexistantes à Madagascar. Avec la mise en place de la surveillance intégrée des maladies et riposte (SIMR) par la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique (DVSSE) (**Fiche SP Viro-SurvDiarrhée**), une étude sur les principales étiologies des diarrhées fébriles a été conduite sur 4 sites (Antsirabe, Antananarivo, Mahajanga et Toliara).

II. Objectifs

- Identifier les principales étiologies des diarrhées fébriles chez les enfants de moins de 5 ans.
- Etudier la saisonnalité de la circulation des pathogènes associés aux diarrhées fébriles
- Mettre en place un outil de surveillance des diarrhées fébriles et aiguës.

III. Méthodes

Quatre sites d'étude ont été choisis (Antsirabe, Antananarivo, Mahajanga et Toliara), représentatifs de différentes zones géographiques avec des facilités d'acheminement des prélèvements. L'étude prospective s'est déroulée d'août 2018 à septembre 2019. L'étude concernait les enfants de moins de 5 ans, fébriles ($T^{\circ} \geq 37,5^{\circ}C$) consultant l'un des 4 centres de santé de base identifié (CSB_R) pour des symptômes diarrhéiques. La définition des cas de diarrhées était l'émission de 3 selles molles en moins de 24 h (critère de l'OMS). Les 5 premiers patients de chaque semaine ont été prélevés (selles ou écouillons rectaux). Les selles ou écouillons rectaux ont été acheminés à l'Unité de Virologie. Pour le diagnostic moléculaire, les kits Fast-Track Diagnostics Bacterial gastroenteritis et Fast-Track Diagnostics Viral gastroenteritis ont été utilisés. Pour les parasites *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium parvum* et *Entamoeba histolytica*, des PCR temps-réel mises au point par l'Unité de Bactériologie Expérimentale ont été utilisées.

IV. Résultats et discussion

Au total, 321 prélèvements ont été collectés. L'Age médian des cas inclus était de 1,3 ans. Le pourcentage de positivité était de 83,2% (267/321). Une étiologie virale, bactérienne ou parasitaire a été identifiée respectivement dans 17,2% (46/267), 13,1% (35/267) et 6,7% (18/267) des prélèvements testés. Des co-infections ont été observées et représentaient 62,9% (168/267) des prélèvements positifs. En termes de pathogènes détectés, une prédominance du rotavirus, de *Shigella spp.* et de *Giardia intestinalis* a été observée (Figure 1). Par rapport à la saisonnalité, nous avons observé une prévalence plus élevée des diarrhées infectieuses au début de la saison des pluies (Novembre-Janvier) (Figure 2). Bien que non exhaustive, cette première étude a permis d'identifier le profil des étiologies des diarrhées fébriles et de leur modèle de circulation durant l'année. Un certain nombre d'étiologies (18,6% n'a pu être identifié, et pourrait être liée à des pathogènes non testés ou d'autres causes telles la malnutrition chronique, la prise d'antibiotiques.

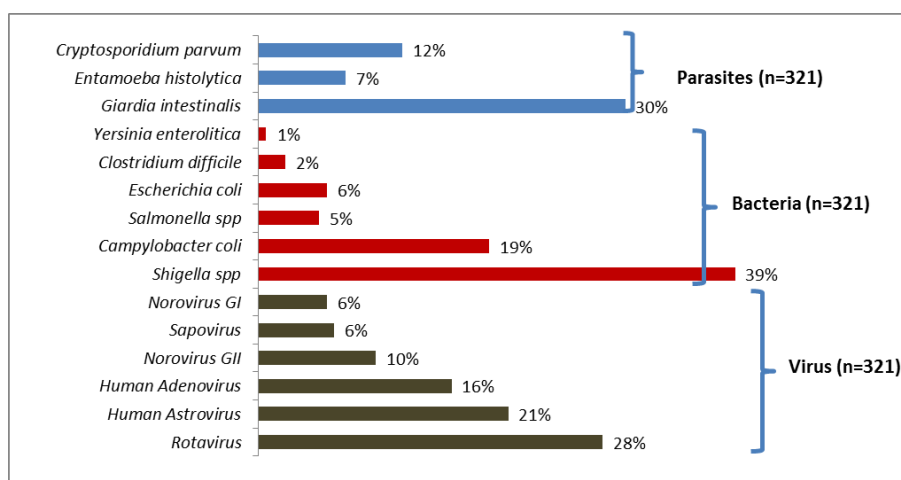


Figure 1 : Prévalence des pathogènes circulants détectés d'août 2018 à septembre 2019

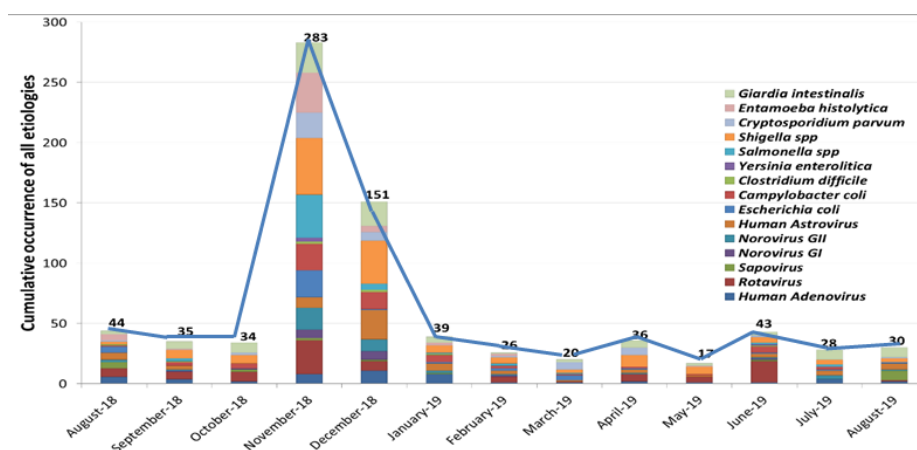


Figure 2 : Saisonnalité des étiologies des diarrhées

V. Impact

Une meilleure description des causes infectieuses associées aux diarrhées fébriles chez l'enfant ainsi que la saisonnalité de la circulation de ces agents étiologiques permettrait de mieux informer les autorités de santé sur les stratégies adaptées pour une réduction de la charge des diarrhées chez l'enfant. Une stratégie vaccinale contre le rotavirus et certaines bactéries pourrait ainsi être mise en place.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Etiology of diarrhea in children under five years in Madagascar.** Razanajatovo IM, Randrianasolo L, Raharinandrasana C, Razafimanjato H, Kapesa L, Razafindrakoto J, Al Rashid A, Randriamampionona L, Baril L, Heraud JM. The 1st SPIM-ICAN Conference on “Infection Prevention and Control/WASH”, 4-10 Septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.

VI.3. Communications affichées

- 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	Date de rédaction 02/2020 Lieux des travaux Manjakandriana, Moramanga, Ambatondrazaka, Ambilobe, Makira et Morondava, Madagascar Budget total 686 986 USD
Co-investigateurs de l'IPM : 1. Christian RANAIVOSON , Unité Virologie, rchristian@pasteur.mg 2. Vololoniaina RAHARINOSY , Unité Virologie, ainarnosy@pasteur.mg			
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 : 30/05/2022	Durée (mois) : 60	
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 Marburg), les hénipavirus (Hendra et Nipah) et les coronavirus (SARS-CoV). Pour ces virus, des pics de transmission entre chauves-souris et, entre chauves-souris vers des hôtes secondaires, ont pu être montré durant les saisons sèches, pauvres en ressources naturelles. Les facteurs saisonniers jouent un rôle important au cours des cycles épidémiques de certaines maladies infectieuses tant pour les humains que pour la faune, mais ils 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 leur réservoir, pendant toute la durée de vie de l'animal et être excrété périodiquement. 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 regroupe une équipe multidisciplinaire venant de différents pays.

Les objectifs de notre étude sont :

- L'identification des anticorps dirigés contre les henipa/filo/corona/lyssavirus à partir d'échantillons de chauve-souris frugivores de Madagascar, et établissement des séroprévalences.
- La construction d'un modèle de transmission afin de tester les différentes hypothèses proposées
- L'évaluation du modèle développé dans l'objectif 2 en utilisant les données sérologiques et moléculaires.
- L'identification moléculaire des éventuels agents pathogènes afin d'évaluer les risques que représentent les chauves-souris de Madagascar pour la population humaine et animale.

III. Méthodes

Les chauves-souris sont capturées à l'aide des filets de confection locale dans différents sites répartis dans six districts de la grande île (Manjakandriana, Moramanga, Ambatondrazaka, Maroantsetra, Ambilobe et Morondava). Pour chaque individu capturé, des prélèvements de sang, des écouvillons de gorge, de fèces et d'urine ont été collectés. L'âge des chauves-souris est estimé à partir des coupes histologiques de la prémolaire prélevée sur quelques individus.

Les anticorps dirigés contre 4 familles de virus (Filo/henipa/corona/Lyssavirus) ont été détectés à l'aide de la technologie "Luminex".

Des modèles statistiques ont été utilisés pour vérifier la saisonnalité des séroprévalences. Ainsi différents modèles mathématiques ont été construits pour tester les différentes hypothèses sur le mécanisme de transmission. Nous avons ensuite utilisé les données sérologiques, combinées avec les données sur l'âge, pour évaluer le ou les modèle(s) qui représentent au mieux les observations.

Par ailleurs nous avons aussi testé la présence des virus ainsi que d'autres type d'agents potentiellement pathogéniques, par des techniques moléculaires (pan-PCR et Séquençage de Nouvel Génération) à partir des prélèvements de sang, urines, et fèces.

IV. Résultats et discussion

Les analyses sérologiques ont montré une exposition des chauves-souris frugivores de Madagascar à différents pathogènes viraux. Ces animaux ont été testés séropositifs pour des henipavirus (Nipah/Hendra/Cedar), et des filovirus de la famille du virus Ebola. Les séroprévalences ont montré une saisonnalité, avec un pic durant la période de gestation des femelles. La comparaison des modèles de transmissions suggère une diminution progressive à l'âge adulte du taux d'anticorps mais une immunité maintenue.

La détection par pan-PCR de quelques échantillons n'a pas donné de résultats positifs mais le Séquençage Nouvelle Génération (NGS) a montré la présence de différents types de virus incluant des henipavirus. Les détections moléculaires ont aussi montré, pour la première fois, que ces chauves-souris peuvent aussi héberger dans leur sang, d'autres types d'agents potentiellement zoonotiques (protozoaires et 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. Elle a montré le rôle des chauves-souris de Madagascar en tant que réservoir d'agent pathogènes. La technique NGS représente un réel avantage pour l'identification de nouveaux pathogènes et servira à construire des amorces plus spécifiques pour la détection par PCR. Ces résultats ont ainsi un intérêt considérable, non seulement vis-à-vis de la recherche mais aussi pour la santé humaine et animale.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Disentangling serology to elucidate henipa- and filovirus transmission in Madagascar fruit bats.** Brook CE, Ranaivoson HC, Broder CC, Cunningham AA, Héraud JM, Peel AJ, Gibson L, Wood JLN, C. Metcalf J, Dobson AP. *Journal of Animal Ecology* 2019; doi :10.1111/1365-2656.12985. IF :4.46
- **Babesial infection in the Madagascar flying fox, *Pteropus rufus* É. Geoffroy, 1803.** Ranaivoson HC, Héraud JM, Goethert HK, Telford III SR, Rabetafika L, Brook CE. *Parasites & Vectors* 2019;12(51):1-13. IF :3.163

- **Population trends for two Malagasy fruit bats.** Brook CE, Ranaivoson HV, Andriafidison D, Ralisata M, Razafimanahaka J, Héraud JM, Dobson AP, Metcal JC. *Biological Conservation* 2019 ; 234 :165–171. IF:4.66

Viro-SDM-IRA		Etiologie des infections respiratoires aiguës chez les enfants moins de 5 ans 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 - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, laurence@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM :			
Date début : 01/01/2018	Date fin : 31/08/2019	Durée (mois) : 20	
Financement : Centers for Disease Control and Prevention CDC , Atlanta, US, Cooperative Agreement N° U51/IP000812. USAID , Grant N° AID-687-G-13-003, Surveillance and Data for Management (SDM) Project.			
Mots-clés : Etiologie, infection respiratoire aiguës, enfants moins de 5 ans, Madagascar			

Date de rédaction
25/02/2019

Lieux des travaux
Madagascar

Budget total
60 000 €

I. Contexte et justification

La pneumonie figure parmi les premières causes de décès infantiles dans le monde. D'après les données de la surveillance des fièvres à Madagascar, la part des infections respiratoires parmi les motifs des consultations fébriles est de 52%. Cette étude entre dans le cadre du projet SDM de l'USAID dont l'objectif global est de renforcer la surveillance et la gestion des données sur les maladies infectieuses à Madagascar. L'objectif spécifique pour notre unité était d'identifier les principales étiologies des infections respiratoires aiguës (IRA) chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

II. Objectifs

Les objectifs de ce travail sont :

1. Identifier les étiologies des IRA chez les enfants âgés de moins de 5 ans
2. Etablir les facteurs de risque associés aux IRA chez cette population d'âge

III. Méthodes

Des échantillons nasopharyngés provenant des enfants âgés de moins de 5 ans qui ont consulté 8 sites sentinelles des fièvres pour une suspicion d'IRA étaient inclus. Les échantillons reçus entre janvier 2018 et décembre 2018 ont été testés en 21 pathogènes par PCR en temps réel avec le kit commercial «*FTIyo Respiratory pathogens 21 plus*» du *Fast Track Diagnostics* qui inclut à la fois des virus et des bactéries fréquemment retrouvés au niveau du tractus respiratoire. Les échantillons reçus de janvier 2019 à août 2019 ont été analysés uniquement en virus respiratoire syncytial (VRS) et rhinovirus en utilisant une technique PCR «*fais maison*». Dans le cadre de la surveillance de la grippe en routine, tous les échantillons ont été diagnostiqués en virus grippaux.

IV. Résultats et discussion

Entre janvier 2018 et décembre 2018, au total 475 échantillons ont été testés. Le ratio M/F était de 1.1 (250/225). L'âge médian des patients inclus était de 15 mois dont 46% (218/475) âgés entre 6-23 mois. Environ 87.4% (415/475) des cas ont été détectés positif pour au moins un pathogène. La figure 1 résume les principaux pathogènes identifiés. Le groupe d'âge 16-30 mois étaient significativement à risque d'être

infecté par un pathogène (OR=2.6). En effet, le rhinovirus et le métapneumovirus ont été détectés chez les enfants âgés de moins de 6 mois tandis que le RSV et *Mycoplasma pneumoniae* prédominaient chez le groupe d'âge 6-23 mois. Les virus grippaux ont été fréquemment retrouvés chez le groupe d'âge plus de 24 mois.

De janvier 2019 à août 2019, 469 prélèvements nasopharyngés ont été analysés par PCR « fait maison ». Le ratio M/F est de 1.03 (237/229). L'âge médian des inclusions était de 13 mois dont 40% (185/469) âgés entre 6-23 mois. Le taux de positivité en virus respiratoires est de 56.0% (263/469). Les virus grippaux ont été détectés chez 32.4% (152/469) des cas suivi du VRS (23.5%; 110/469) et du rhinovirus (6.0%; 28/469). Le VRS prédominait chez les enfants âgés moins de 24 mois tandis que les virus grippaux étaient majoritairement retrouvés chez les plus de 24 mois.

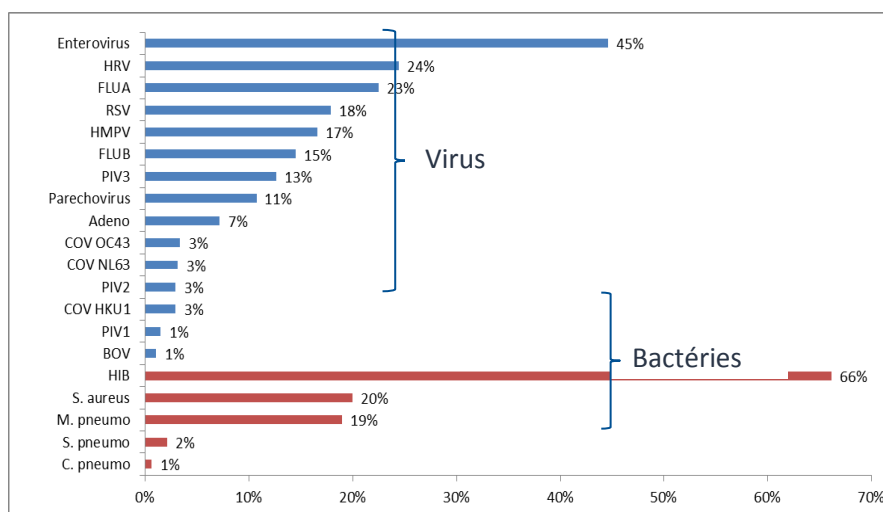


Figure 1: Proportion des pathogènes détectés chez des enfants souffrant d'IRA de janvier 2018 à décembre 2018 avec le kit «FTIyo Respiratory pathogens 21 plus».

V. Impact

Combinées aux données issues des études antérieures, l'intérêt de cette étude est de fournir des outils pour les cliniciens afin de mieux orienter le diagnostic face à une IRA. En effet, sur la base du profil de circulation de certains pathogènes, ces données pourront être utiles pour une utilisation appropriée des antibiotiques afin de réduire le risque d'émergence de résistance aux antibiotiques, par une utilisation mesurée. Les informations mettent en lumière la nécessité de mettre en place des techniques de diagnostic rapide afin de prendre en charge rapidement les patients mais également de favoriser la vaccination contre les maladies qui en sont évitables.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **The prevalence of influenza-associated co-infections in children under 5 years with acute respiratory infections in Madagascar, 2018.** Razanajatovo N, Randrianasolo L, Randriambolamanantsoa TH, Ratovoarisoa P, Rabarison J, Laurence Baril L, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. 28 Août-01 Septembre 2019, Singapore.

Viro-ViReSy		Dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar			
Correspondant : Noroso RAZANAJATOVO		Email : noroso@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 , <u>Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique</u> , fanja@pasteur.mg	
				Co-investigateur hors IPM :	
				Date début : 01/05/2018	Date fin : 31/12/2020
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, circulation, génétique, Madagascar					

Date de rédaction 25/02/2020
Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar
Budget total 26 000 €

I. Contexte et justification

A Madagascar, le virus respiratoire syncytial (VRS) constitue la première étiologie associée aux 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 donnée n'est disponible pour expliquer l'origine des épidémies répétitives causées par ce virus à Madagascar.

II. Objectifs

Les objectifs de ce travail sont de :

- 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. Différents paramètres météorologiques ont été corrélés avec la prévalence du VRS en utilisant une méthode statistique linéaire et une méthode appelée « *General Additive Measures* » (GAM). L'étude génétique du VRS a été basée sur des séquences génomiques complètes obtenues par NGS. Des analyses phylogénétiques s'appuyant sur 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 sont utilisés pour étudier le mécanisme d'introduction et la diffusion à travers le pays. Des séquences de VRS isolés dans d'autres pays incluant ceux qui sont connectés à Madagascar ont été incluses dans l'analyse.

IV. Résultats et discussion

Sur 2752 échantillons nasopharyngés testés, 1 069 (38.8%) étaient détectés positifs en VRS. L'analyse préliminaire des paramètres météorologiques a montré un effet positif significatif de la pluviométrie (80 à 100 mm), de l'humidité (87.5-90%) et de la température (24-30°C) sur l'activité du VRS ($p < 0.001$). En effet,

45% de l'activité du VRS ont été expliqués par les modèles utilisés. Sur 30 souches de VRS présélectionnées et séquencées en NGS, 20 souches ont donné des séquences génomiques complètes. Les résultats ont montré la prédominance des génotypes ON1 et BA9 dans les différentes zones de Madagascar à partir de 2014. Ces deux génotypes sont caractérisés par la présence d'une duplication de petite portion de nucléotides au niveau de la région C-terminale du gène G. Selon les résultats bayésiens, les souches de VRS A ayant circulé pendant une épidémie étaient probablement issues d'une évolution des souches locales tandis que celles du VRS B semblaient provenir de multiples introductions.

V. Impact

Les données obtenues ici pourront être utiles aux cliniciens pour prévoir l'apparition d'une épidémie afin de prendre en charge rapidement les patients et réduire le nombre d'hospitalisation. Comme Madagascar participera à la surveillance du VRS phase 2 qui est coordonnée par l'OMS, les données cumulées pourraient être utiles dans le cadre d'une analyse comparative avec les souches mondiales pour concevoir des stratégies nationales de vaccination qui incluent la formulation du meilleur moment pour la vaccination une fois qu'un vaccin approprié sera disponible.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Global Circulation of Respiratory Viruses: from monthly observations to global predictions.** Heraud JM, Razanajatovo NH, Viboud C. *The Lancet Global Health* 2019; 7(8): e982-e983. IF:

VI.2. Communications orales

- **Surveillance of RSV-Related SARI in Madagascar.** Heraud JM, Randriamampionona JLB, Razanajatovo NH. WHO Meeting to Launch Phase-2 of the RSV Surveillance Based on the Influenza Platform. 10-12 Avril 2019, Kathmandu, Nepal.

VI.3. Communications affichées

- **Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in Antananarivo, Madagascar, 2011-2018: mechanism of seasonality and genetic profile.** Razanajatovo N, Randriambolamanantsoa T, Rybkina K, Ratovoarisoa P, Rabarison J, Heraud JM. 5th ReSViNET conference. 12 au 14 novembre. Accra, Ghana.
- **The prevalence of influenza-associated co-infections in children under 5 years with acute respiratory infections in Madagascar, 2018.** Razanajatovo N, Randrianasolo L, Randriambolamanantsoa TH, Ratovoarisoa P, Rabarison JH, Baril L, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. 28 Août-01 Septembre 2019, Singapour, Singapour.
- **Assessing impact of respiratory syncytial virus in Madagascar: insight from biological surveillance to mortality data.** Rabarison JH, Razanajatovo N, Rasoanomenjanahary A, Harimanana A, Ratovoarisoa P, Andrianirina Z, Ankasitrahina FM, Randriamampionona L, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. 5th RESVINET Conference. 12 Novembre 2019. Accra, Ghana.

3. Activités de Santé Publique

Entomo-moustiquaires-bioefficacité		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 : 29/01/2020
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 reste endémique dans plusieurs districts de Madagascar, 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. Les principales méthodes de lutte à Madagascar sont la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticide à effet rémanent et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD). Selon les lignes directrices de l'OMS, les MILD devraient présenter une activité insecticide encore satisfaisante jusqu'à 20 lavages standards et trois années d'utilisation en routine sur le terrain. L'IPM, en collaboration avec PSI Madagascar (Population Services International) conduit des suivis de la bio-efficacité des MILD distribuées à Madagascar selon le protocole de l'OMS. Ces suivis doivent permettre de faire des recommandations d'utilisation aux bailleurs de fonds, aux ONG et au Ministère de la santé publique.

II. Faits marquants de l'année

En septembre 2018, une nouvelle campagne de distribution de MILD a été mise en oeuvre sur le territoire malgache. Deux marques de moustiquaires ont été testées avant leur distribution sur le terrain : DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0. Le suivi a été continué avec DawaPlus® 2.0 après un mois d'utilisation sur le terrain (districts de Bekily, Maintirano et Farafangana) puis avec les deux marques à 12 mois d'utilisation sur le terrain (trois mêmes districts + district de Taolagnaro).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le Tableau 1 résume les informations sur les moustiquaires et présente les résultats des études de bio-efficacité. Pour les moustiquaires neuves, les taux de mortalité de la souche sensible, *Anopheles arabiensis*, étaient supérieurs au seuil d'efficacité établi par l'OMS (% de mortalité > 80%). De même, après un mois d'utilisation, les taux de mortalité étaient encore supérieurs au seuil de l'OMS dans tous les districts. Par contre, après 12 mois d'utilisation, la mortalité observée avec la souche sensible, *An. arabiensis*, était en dessous du seuil de l'OMS.

Des tests de bio-efficacité des moustiquaires à 12 mois d'utilisation sont planifiés avec des souches de vecteurs sauvages courant l'année 2020.

Tableau 1 : Résultat des tests de bio-efficacité des moustiquaires avec la souche sensible de laboratoire *An. arabiensis*.

Age de moustiquaire	Marques de moustiquaire	Districts de collecte	Effectifs	Mortalité moyenne (%)	Erreur standard
0 mois	DawaPlus® 2.0	—	30	86,4	10,5
	PermaNet® 2.0	—	30	83,9	12,4
1 mois	DawaPlus® 2.0	Bekily	30	84,0	11,9
		Farafangana	30	84,5	12,5
		Maintirano	22	84,9	9,6

12 mois	DawaPlus® 2.0	Bekily	30	45,8	25,3
		Farafangana	30	43,3	18,4
		Maintirano	22	50,8	21,9
	PermaNet® 2.0	Taolagnaro	30	44,5	25,2

IV. Impact

Les résultats issus de cette étude permettront de faire des recommandations au Ministère de la santé publique pour le choix des modèles de MILD à privilégier lors de la réalisation des prochaines campagnes de distribution de masse des moustiquaires.

V. Productions scientifiques

Néant

EPI-RC-SENTFI BIO		Réseau de surveillance biologique référent (CSB_R) à Madagascar	
Correspondant : Laurence RANDRIANASOLO		Email : laurence@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 27/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Jean Michel HERAUD, Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Laurence BARIL, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), lbaril@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), rrandrem@pasteur.mg - Léa RANDRIAMAMPIONONA, DVSSER, Ministère de la Santé Publique, leabnirina@gmail.com			Lieux des travaux Antananarivo Renivohitra, Toamasina I, Fianarantsoa, Mahajanga I, Antsiranana I, Toliara I, Antsirabe I, Nosy Be, Antsohihy et Morondava, Madagascar
Mots-clés: Centres de santé de base, Sentinelle, Surveillance biologique, investigation épidémique, Madagascar			

I. Contexte et justification

Le Ministère de la Santé Publique s'est engagé dans des réformes institutionnelles et stratégiques pour améliorer la performance du système d'information sanitaire et des services de santé à Madagascar. Dans ce cadre, la Direction de Veille Sanitaire, de la Surveillance Epidémiologique et de la Riposte (DVSSER) a mis en œuvre la surveillance intégrée des maladies et riposte (SIMR) avec une composante biologique capable de détecter et de confirmer les cas de maladies à potentiel épidémique. Pour ce faire, un réseau de centre de surveillance biologique référent (CSB_R) a été mis en place en janvier 2019 (Figure 1).

Le réseau de surveillance biologique est un système de surveillance spécifique et hebdomadaire faisant appel aux expertises des différents laboratoires de référence nationale pour le diagnostic, contrôle qualité et formation des techniciens. Le principe de la surveillance est sentinelle reposant sur la collecte des échantillons biologiques appropriés chez des patients présentant des signes d'infections respiratoires ou de syndrome grippal, de la diarrhée fébrile, de suspicion d'arbovirose, de paludisme confirmé par le test de diagnostic rapide, de paralysie flasque aiguë (PFA) et de suspicion de la rougeole au niveau des centres de santé de base nommé « centre de surveillance biologique référent, CSB_R ».

En cas d'alerte ou identification d'agent pathogène circulant, l'investigation épidémique était réalisée par l'équipe du Ministère de la Santé Publique. L'appui de l'équipe de l'IPM aux investigations épidémiques dépendait de la sollicitation de l'équipe de la DVSSER.

II. Faits marquants de l'année

Aucun arbovirus n'a été détecté par les méthodes directes (isolement viral et RT-PCR en temps réel), par contre des traces sérologiques (présence d'anticorps IgM) d'infection par l'un des virus appartenant à la famille des *Flaviviridae* ont été mises en évidence à partir des échantillons de sang reçus des CSB_R de Toamasina en S37/2019, de Morondava en S42/2019 et de Fianarantsoa en S48/2019.

Une prédominance de la circulation du virus grippal B était constatée de S19/2019 à S48/2019.

Les trois principaux agents pathogènes de diarrhées identifiés étaient : *Rotavirus* (26%), *Shigella spp* (28%) et *Giardia intestinalis* (17%). Aucun poliovirus ni entérovirus non-polio n'étaient mis en évidence à partir des échantillons biologiques testés.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Durant l'année 2019, les syndromes fébriles représentaient 71,7% (16699/142247) des consultants au niveau des CSB_R. Le taux d'utilisation du test de diagnostic rapide du paludisme était de 95,1%

(15887/16699) parmi les cas de fièvre. Parmi les fièvres, 42,9% étaient des syndromes grippaux, 39,6% avaient eu des diarrhées, 27,4% de suspicion de rougeole, 4,7% du paludisme, 1,6% de suspicion d'arboviroses et 0,1% de PFA. La moyenne de complétude des données était de 93,2% et de la promptitude était de 80,1%.

Une équipe multidisciplinaire de l'IPM a participé à l'investigation de recrudescence du paludisme qui avait commencé à S52/2018 à Farafangana du 6 au 14 Avril 2019.

Au cours de l'année 2019, 2130 échantillons biologiques étaient collectés par les CSB_R et les districts sanitaires de rattachement de ces CSB_R :

1 098 échantillons naso-pharyngés de patients présentant un syndrome grippal

404 échantillons de selles des enfants âgés de moins de 5 ans présentant de diarrhées

377 échantillons (260 sang et 117 gingivaux) de patients suspects de rougeole

242 échantillons de sang de patients suspects d'arboviroses

9 échantillons de selles des cas de PFA.

III. Impact

Ce réseau avait permis le suivi de l'évolution de l'épidémie de rougeole due par le virus de génotype B3 à Madagascar (de S35/2018 à S38/2019), l'épidémie de bronchiolite à *Virus respiratoire syncytial* (VRS) à Antananarivo Renivohitra (de S08/2019 à S21/2019) et l'épidémie de diarrhée chez les enfants âgés de moins de 5 ans à Antsirabe I (de S23/2019 à S34/2019). Au total, 10 alertes ont été identifiées par le système de surveillance biologique en 2019 dont 4 confirmées (2 par *Flavivirus* à Toamasina I et Fianarantsoa I, 1 par VRS à Antananarivo Renivohitra et 1 par co-infection *Rotavirus*, *Campylobacter*, *Shigella spp* et *Giardia* à Antsirabe I). Toutes ces alertes étaient contrôlées au niveau local par l'équipe du district sanitaire et par la sensibilisation de la population aux mesures de préventions.

IV. Productions scientifiques

IV.1. Publications

- Néant

IV.2. Communications orales

- **Les défis et enjeux de la mise en œuvre de la surveillance du paludisme dans une zone en pré-élimination du paludisme à Madagascar : retour d'expérience.** Rakotoarisoa H, Razanadrazanina B, Ravaonandrasana I, Voahangimalala H, Rahajaharimanitriaina C, Harimanana A, Vigan-Womas I, Andriamananjara M, Randrianasolo L. Journée scientifique sur le paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.

IV.3. Communications affichées

- **Evaluation 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 T, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Randrianasolo S, Bernardson B, Ramarokoto C, Rakotondramanga JM, Piola P, Baril L. Journée scientifique sur le paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.

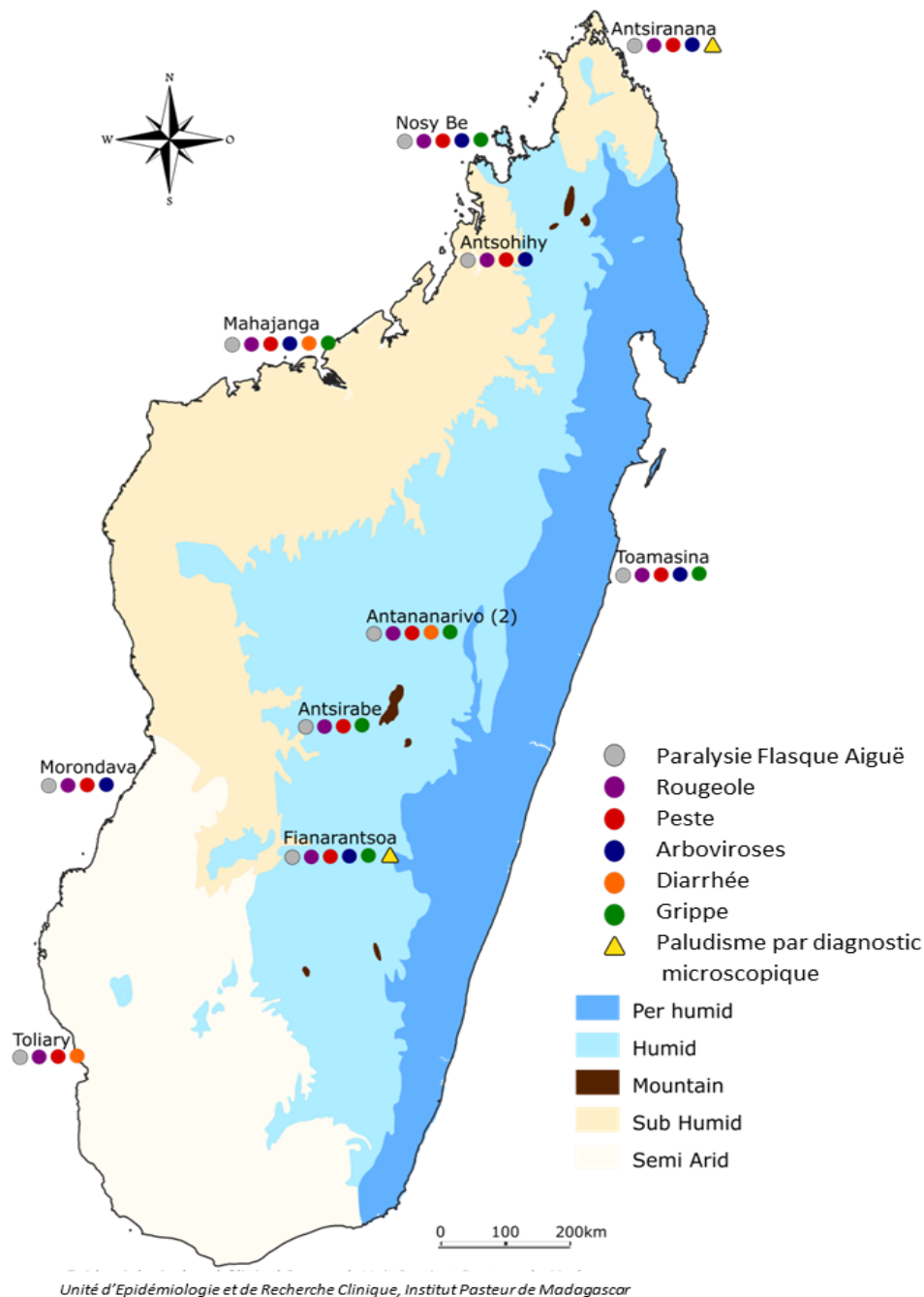


Figure 1 : Centres de surveillance biologique référents (CSB_R) : localisation géographique et type de surveillance effectuée. Madagascar, 2019

Helm-LCB		Laboratoire Central Bilharziose - Unité Helminthiases	
Correspondant : Iharilanto Patricia RAKOTOMANGA		Email : patricia@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction Janvier 2020
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, 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 contre les Maladies Endémo-Epidémiques et Tropicales Négligées (SMEETN), ex-SLMEN de la Direction Générale de la Médecine Préventive (DGMP), est sous la responsabilité technique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) selon 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 d'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'IPM ;
- 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'acheminement des médicaments avant traitement de masse médicamenteux (TMM), 4 au 15 mars 2019, Régions Analamanga, Itasy, Melaky et Anosy ;
- Participation à la mission de formation des formateurs dans le cadre du TMM contre la bilharziose, 14 au 22 avril 2019, Régions Atsimo Andrefana et Ihorombe ;

Participation à la mission de supervision de la campagne de TMM, 12 au 19 mai 2019, Région Atsimo Andrefana

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le tableau 1 suivant présente les examens de diagnostic parasitologique réalisés par le LCB en 2019, en dehors des enquêtes épidémiologiques (IFANADIANA).

Tableau 1 : Examens parasitologiques réalisés par le LCB en 2019

Examens effectués	Nombre d'échantillons testés
Examen parasitologique des patients particuliers	5
Examen parasitologique des eaux et sols (collaboration avec le LHAE)	72
Surveillance sentinelle - Réseau des diarrhées fébriles	95

Le tableau 2 suivant montre la proportion de positivité des examens de diagnostic parasitologique réalisés par le Laboratoire Central de la Bilharziose (en dehors de toutes études en communauté).

Tableau 2 : Taux de positivité des examens parasitologiques réalisés par le LCB en 2019

Examens	Nombre de positifs (pourcentage)
Selles Positives en <i>Schistosoma mansoni</i>	0 (0,0%)
Urines Positives en <i>S. haematobium</i>	0 (0,0%)
Eaux et Sols positifs en parasites	32 (44,4%)
Surveillance sentinelle (<i>S.mansoni</i>)	(0,0%)

IV. Impact

Amélioration de la prise en charge des malades et de la connaissance des données parasitologiques des eaux et sols testés à travers l'expertise parasitologique du LCB.

V. Productions scientifiques

- Néant

PALU-non falciparum		Détection des injections plasmodiales à non-P. falciparum	
Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA		Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 01/04/2020
Responsable(s) de l'activité : - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , Unité Paludisme, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité Paludisme, seheno@pasteur.mg - Elie Noro RAHOLIMALALA , Unité Paludisme, elienoro@pasteur.mg - Harisoa TSEHENO , Unité Paludisme, harisoa@pasteur.mg		Lieux des travaux Différents districts de santé, Madagascar Coût de réalisation (IPM) 30,000 USD	
Mots-clés: Paludisme – TDR - Plasmodium - P.falciparum - détection			

I. Contexte et justification

La variation saisonnière de la transmission marque l'histoire naturelle du paludisme à Madagascar où coexistent les espèces plasmodiales infectant l'homme sauf *Plasmodium knowlesi*. Pendant l'hiver austral (juin à Septembre), une baisse de la transmission plus marquée est attendue habituellement dans les zones de faible transmission situées à plus de 600 m d'altitude (les hautes terres et les marges des hautes terres). Pourtant, force est de constater en 2019 la persistance de la transmission du paludisme avec émergence de foyers d'épidémie de paludisme dans ces zones et aussi dans les zones de forte transmission en plein hiver selon les rapports du Ministère de la santé publique. La rupture de stock de test de diagnostic rapide du paludisme (TDR) ne facilite pas la gestion de ces épidémies. Pour des raisons économiques, des partenaires financiers ont proposé au comité Roll Back Madagascar l'utilisation de TDR détectant uniquement *P. falciparum* (détection de pfHRP2) sachant que cette espèce est l'espèce prédominante à Madagascar. Nous ne partageons pas cet avis pour ne pas déstabiliser la stratégie nationale qui vise l'élimination du paludisme en tant que problème de santé publique à Madagascar. Pour asseoir le choix stratégique sur l'évidence, nous voulions générer des données complémentaires et fiables indiquant la circulation de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* à Madagascar.

II. Faits marquants de l'année

Nos résultats ont démontré la circulation à bas bruit de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* dans différentes régions de l'île de Madagascar éloignées les unes des autres. Le paludisme à *P. vivax* persiste dans le district de Maevatanana – en monoinfection ou en infection mixte avec *P. falciparum*.

III. Méthodes et résultats

Nous avons analysé par PCR en temps réelle des échantillons de sang sur buvard collectés chez des enfants de 6 mois à 15 ans lors des enquêtes nationales sur les indicateurs épidémiologiques du paludisme (projet MIS) en 2011, 2013 et 2016 (n = 2894) entre mars et juillet selon les années; et d'autre part des échantillons de sang provenant des malades vus en consultation au centre de santé de base de Maevatanana (n = 67) en juin, septembre et décembre 2019.

Sur les 67 patients symptomatiques de Maevatanana, les résultats de PCR ont montré que 36 (53,7% ; IC95% : 41,9 – 65,1%) ont été impaludés. Ont été mis en évidence 31 cas de monoinfection à *P. falciparum* et six portages de non-*P. falciparum* dont 2 *P. vivax*, 1 *P. ovale*, 2 *P. falciparum* + *P. vivax*, et 1 *P. falciparum* + *P. malariae*.

Quant au portage de plasmodies chez les enfants asymptomatique (incluant tous ceux qui avaient des résultats en microscopie positive selon la base de données et près de 20% de ceux qui avaient de microscopie négative), les résultats de PCR ont permis de mettre en évidence 1124 cas de monoinfection à *P. falciparum* et 9 portages de non-*P. falciparum* dont 1 *P. vivax*, 4 *P. ovale*, 3 *P. falciparum* + *P. malariae*, et 1 *P. falciparum* + *P. ovale*.

IV. Impact

Nos résultats suggèrent l'importance d'utiliser des TDR détectant à la fois *P. falciparum* et non-*P. falciparum*.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- Néant

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- Néant

Peste-CCOMS		Centre collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON	Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 30/01/2020
Responsable(s) de l'activité : - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Unité Peste, kekely@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA, Unité Peste, raheli@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA, Unité Peste, rbeza@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar
Mots-clés: Peste, lutte, recherche		

I. Contexte et justification

Le LCP-Unité Peste de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a été désigné 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 répondant aux mêmes termes de références (TDRs). Une re-orientation des TDRs a été proposée pour la 4^{ème} désignation de juin 2014 à juin 2018 ; ils ont été principalement axés sur les activités avec intérêt pour la santé publique nationale et régionale.

Le processus de redésignation (MAD-5) a été initié au mois de janvier 2018 et a été poursuivi jusqu'au mois de janvier 2019.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2019 a été marquée par la proposition du bureau OMS Région Afrique de désigner l'Unité Peste de l'IPM comme CCOMS pour la lutte contre la peste et la recherche (désignation MAD-6) après l'abandon de la redésignation (MAD-5) qui n'a pas été achevée à temps. Le responsable a ainsi proposé les TDRs suivants :

- 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 (TDR1),
- Contribuer à l'élaboration ou actualisation des guides pour le diagnostic biologique de la peste (TDR2),
- 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 (TDR3).

La soumission du dossier de désignation, incluant les activités relatives, a été faite le mois de février 2019. Cette proposition a été soumise par le responsable OMS régional à Monsieur le Ministre de la Santé Publique de Madagascar qui à son tour a émis un avis favorable.

La désignation officielle de l'Unité Peste en tant que CCOMS est encore en attente à la date de ce rapport. Néanmoins, certaines activités relatives aux TDRs proposés ont été prises en compte durant l'année 2019 malgré la notification de la fin du mandat (juin 2018).

Dans le cadre du TDR2, le CCOMS a participé à deux ateliers, deux réunions et une formation :

Atelier 1 : «Revue et mise en œuvre des activités durant l'intersaison et la période de haute transmission pour la prévention et le contrôle de la peste à Madagascar » 2-3 mai 2019, à l'Hotel Carlton avec la participation de 5 scientifiques de l'IPM dont 2 du CCOMS.

Atelier 2 : " WHO Plague Surveillance And Diagnostic" au National Institute for Communicable Diseases, Johannesburg, SA, du 24 au 28 juin 2019. Participation de deux scientifiques de l'IPM dont un du CCOMS en tant que Facilitateur. Le CCOMS a aussi un produit de référence pour l'atelier.

Reunion 1 : Réunion de groupe d'Experts sur « A new approach to rodent control to better protect human health », Lima, Perou du 20 -21 mars 2019 avec la participation d'une scientifique du CCOMS, IPM.

Réunion 2: Réunion de groupe d'Experts sur "Operational guidelines on plague", à l'IPM, Antananarivo, Madagascar, du 20 au 21 septembre 2019 : Organisation de la réunion (Unité Peste et Cabinet de Direction), avec 15 participants dont 2 scientifiques de l'IPM (Unités EPI-RC et Peste).

Formation : « Diagnostic moléculaire de la peste » à l'IPM, Antananarivo, Madagascar, du 7 au 18 octobre 2019 à l'attention de 12 techniciens de laboratoire, 4 médecins et 1 biochimiste venant des 13 Régions. Pendant cette formation, une session dédiée à la bio-sûreté et bio-sécurité a été dispensée. La formation a été possible grâce au support financier de l'OMS et l'appui du RESAMAD et du Service HSQE de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le CCOMS a assuré l'organisation et a prodigué la formation théorique et pratique.

Dans le cadre du TDR3, le CCOMS a fourni des TDR et son kit de prélèvement à la demande de l'OMS pour le niveau régional et pour le diagnostique en périphérie et la confirmation pour le pays (tableau 1).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1: Mise à disposition des tests de diagnostic rapide (TDR) produits par le CCOMS

Utilisation	TDR	Kit de prélèvement	Remarques
Au niveau régional			
Johannesburg (NICD)	30	10	Formation
RD Congo	200	200	Diagnostic
A Madagascar	2495	749	Surveillance, Diagnostic & Recherche

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. Productions scientifiques

V.1. Publications

- Néant

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- **Effective molecular detection of *Yersinia pestis* in biological samples using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) technique.** Randriantseheno LN, Rahantamalala A, Randrianierenana AL, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V. 13th International Symposium on *Yersinia*. 16 au 19 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.

Peste-EpiRC- Surveillance		Surveillance de la peste humaine à Madagascar	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 11/02/2020 Lieux des travaux Foyers des Hautes Terres Centrales, Toamasina, Madagascar
Responsable(s) de l'activité :			
- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Unité Peste, kekely@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA, Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Jerry Silvio RAKOTONIAINA, Laboratoire Central de la Peste (LCP), jerrysylvio@pasteur.mg - Hantalalao RAMAMIARISOA, LCP, rhantalalao@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité Epidémiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), rrandrem@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA, Unité EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Perlinot HERINDRAINNY, Unité EPI-RC, perlinot@pasteur.mg - Reziky MANGAHASIMBOLA, Unité EPI-RC, mreziky@pasteur.mg - Anjasoa RANDRIANARIJAONA, Unité EPI-RC, anjasoa@pasteur.mg - Andriniaina Parfait RAKOTONINDRAINNY, LCP, rparfait@pasteur.mg - Soloandry RAHAJANDRAINBE, LCP, soloandry@pasteur.mg			
Mots-clés: Yersinia pestis , Peste , humaine , Madagascar , 2019			

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 centrales en 1921. La surveillance de cette maladie transmissible, partie du Programme National de Lutte contre la Peste (PNLP), est assurée par le Laboratoire Central de la Peste (LCP) sous la supervision technique de l'Unité Peste de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et s'inscrit plus largement dans la surveillance internationale prescrite par le Règlement Sanitaire International (RSI). Tous les cas suspects de peste observés dans les centres sanitaires périphériques doivent être prélevés et envoyés au LCP pour confirmation. Toutes les informations de la fiche de déclaration de cas de peste humaine sont saisies dans une base de données informatisée pour permettre une analyse de la situation épidémiologique de la peste à Madagascar.

II. Faits marquants de l'année

En se référant à la situation des cinq dernières années, la situation de la peste à Madagascar en 2019 reste en dessous du seuil épidémique avec 214 cas notifiés par 20 Services de Santé de District (SSD) (Figure 1). Selon la forme clinique, 14% (N=30) sont de forme pulmonaire (PP) et 84,6% (N=181) de forme bubonique (PB). La proportion de cas confirmés et probables est de 33,3% pour la PP et de 49,7% pour la PB (Tableau 1). Le taux de létalité est de 22,4% (48/214) toutes formes confondues, 63,3% (19/30) pour la PP et 14,4% (26/181) pour la PB. Le taux de confirmation s'est légèrement amélioré (41,1% en 2018 vs 47,2% en 2019). Le taux d'isolement de souche de *Yersinia pestis* est de 63,4% parmi les cas confirmés et sur les 64 souches isolées, aucun phénomène de résistance aux antibiotiques n'a été détecté sur les différentes molécules testées (Streptomycine (Sm), Sulfamides (Sxt), Tétracycline (Tet), Ciprofloxacine (Cip), Chloramphénicol (Chl)).

Tableau 1 : Cas notifiés du 01/01 au 31/12/2019 selon la forme clinique et la définition de cas (N=214)

	P Pulmonaire		P Bubonique		Non Précisé		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Confirmés	9	30	91	50,3	1	33,3	101	47,2
Probables	1	3,3	9	5,0	0	0	10	4,7
Suspects	20	66,7	81	44,7	2	66,7	103	48,1
Total	30	100,0	181	100,0	3	100,0	214	100,0

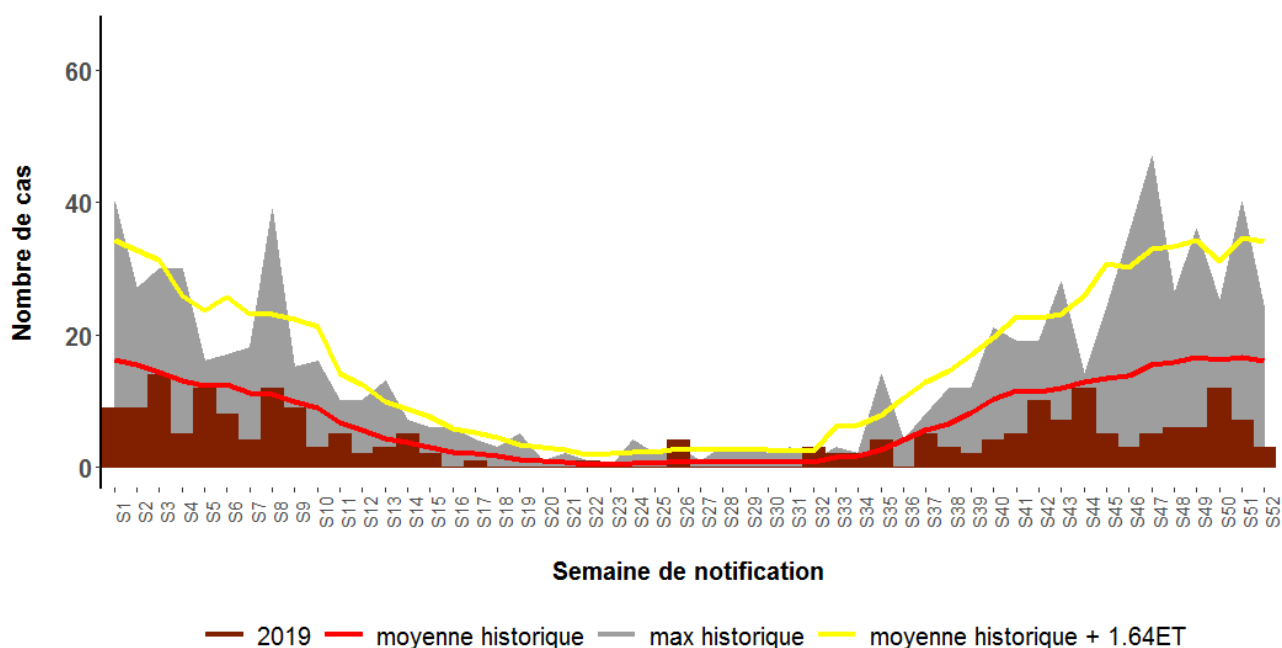


Figure 1 : Evolution hebdomadaire du nombre de cas notifiés de peste en 2019 par rapport à la situation de 2013 à 2016 et 2018. En effet, 221 cas igure 3a: Evolution hebdomadaire du donnéesistance n'a été détectée.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Parmi les cas notifiés, 111 sont des cas confirmés et/ou probables provenant de 13 SSD (Tableau 2).

Tableau 2 : Districts d'origine des cas de peste confirmés et/ou probables (C+P).

Districts	C+P
Ambalavao	5
Ambatofinandrahana	3
Ambohimahaso	7
Ambositra	18
Anjozorobe	2
Ankazobe	10
Antananarivo Avaradrano	1
Arivonimamo	6
Manandriana	19
Manjakandriana	3
Midongy-Atsimo	5

Moramanga	2
Tsiroanomandidy	30
Total	111

Devant des situations particulières ou inhabituelles, des investigations ont été menées en fonction des moyens disponibles. En 2019, les unités de recherches ont mené des investigations épidémiologiques et / ou rodento-entomologiques dans huit districts (Tableau 3).

Tableau 3 : Récapitulation des investigations réalisées en 2019

Lieu	Date	Nature de l'intervention
Moramanga	21 - 28 janvier 2018	Investigation d'épidémie
	08 au 18 Avril 2019	Mission surveillance et de recherche « optimisation de l'application de la boîte de kartman »
Manjakandriana	28 - 30 Janvier 2019	Investigation d'épidémie
Antananarivo	04 - 15 février 2019	Mission de surveillance et de recherche « optimisation de l'application de la boîte de Kartman »
Manandriana	04 - 14 mars 2019	Investigation d'épidémie
Antsirabe	25 mars 2019	Mission de surveillance des réservoirs et vecteurs
Miandrivazo	17 au 22 juin 2019	Mission de surveillance des réservoirs et vecteurs
Ankazobe	24 mai au 12 août 2019	Mission de surveillance des réservoirs et vecteurs et de recherche
Tsiroanomandidy	09 - 13 août 2019	Mission de surveillance des réservoirs et vecteurs

IV. Impact

Des bulletins épidémiologiques hebdomadaires ont été élaborés afin de nous permettre de suivre l'évolution de la situation de la peste dans le pays.

Les interventions sont nécessaires pour confirmer l'épidémie ou le cas, pour déterminer l'indicateur de circulation de la peste chez les réservoirs et les vecteurs. Des recommandations ont été formulées à partir de ces diverses interventions, puis adressées aux autorités sanitaires nationales.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August-November, 2017: an outbreak report.** Randremanana R, [Andrianaivoarimanana V](#), Nikolay B, [Ramasindrazana B](#), Paireau J, Ten Bosch QA, Rakotondramanga JM, [Rahajandraibe S](#), [Rahelinirina S](#), Rakotomanana F, Rakotoarimanana FM, Randriamampionona LB, Razafimbiana V, De Dieu Randria MJ, Raberahona M, Mikaty G, Le Guern AS, Rakotonjanabelo LA, Ndiaye CF, Rasolofo V, Bertherat E, Ratsitorahina M, Cauchemez S, Baril L, Spiegel A, [Rajerison M](#). *Lancet Infect Dis* 2019;19(5):537-545. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30730-8. IF: 27,516.

- **Trends of Human Plague, Madagascar, 1998-2016.** Andrianaivoarimanana V, Piola P, Wagner DM, Rakotomanana F, Maheriniaina V, Andrianalimanana S, Chanteau S, Rahalison L, Ratsitorahina M, Rajerison M. *Emerg Infect Dis* 2019;25(2):220-228. doi: 10.3201/eid2502.171974. IF: 7,185.

Peste-Symposium		13 ^{ème} Symposium International sur <i>Yersinia</i>	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-organisateurs de l'IPM : André SPIEGEL ; Anthéa RAKOTOARISOA ; Beza RAMASINDRAZANA ; Faniriana HARINARINDRA ; Hantalalao RAMAMIARISOA ; Hasina MANALINTSOA ; Jerry Silvio RAKOTONIAINA ; Maherisoa RATSITORAHINA ; Mamy Tiana ANDRIAMANANDRAIBE ; Marie Chrystine SOLOFOHARIVELO ; Miantsa RAKOTOALISOA ; Mirana RANDRIAMALALA ; Philippe LASNIER ; Princy RAKOTOARISON ; Rado J.L. RAKOTONANAHARY ; Romain GIROD ; Soanandrasana RAHELINIRINA ; Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA ; Voahangy RASOLOFO.			
Co-organisateurs hors IPM : Jean de Dieu Marie RAKOTOMANGA ; Zely Arivelo RANDRIAMANANTANY ; Solofohery B.A. RANDRIANANDRASANA ; Vaoary RAZAFIMBIA ; Andrisoa LANTOHARIVONY ; Lantoniaina RAMANAMAHEFA.			
Date début : 01/01/2019	Date fin : 31/12/2019	Durée (mois) : 12	
Financements : Alpha Lab, BioMérieux, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), Division Internationale de l'Institut Pasteur, Expertise France, Ambassade de France, United States Agency for International Development (USAID), Wellcome Trust et Organisation Mondiale de la Santé			
Mots-clés : <i>Yersinia</i>, Symposium, International, Madagascar			

Date de rédaction
16/01/2020

Lieux des travaux
Antananarivo,
Madagascar

Budget total
110 191.10€

I. Contexte et justification

L'infection à *Yersinia* (Yersiniosis) est une maladie infectieuse causée par des bactéries entériques du genre *Yersinia*. La peste, une zoonose due à *Yersinia pestis* et transmise par les puces, est responsable de trois pandémies. Elle reste une préoccupation majeure à Madagascar qui est, selon l'OMS, le pays le plus touché par cette maladie infectieuse et a connu de fréquentes flambées de peste depuis son introduction en 1898.

Dans cette optique, Madagascar a été sélectionné pour accueillir et organiser la 13^{ème} Symposium International sur *Yersinia*, décision prise lors de la 12^{ème} édition qui a eu lieu en Georgie. Le Symposium International sur *Yersinia* est un événement important réunissant d'éminents scientifiques du monde entier pour partager les différents travaux de recherches sur le genre *Yersinia*. Il a lieu tous les trois ans dans un pays différent. Ce 13^{ème} Symposium a été le premier symposium à se tenir dans la Région africaine. Il a été organisé conjointement par le Ministère Malgache de la Santé et l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et avait pour objectifs :

- Réunir des scientifiques du monde entier qui mènent des recherches sur *Yersinia* pour partager à travers des présentations (orales, affichées) les connaissances développées les 3 dernières années,
- Donner l'opportunité aux scientifiques issus des pays à faibles et moyens revenus de participer à cette réunion par l'attribution de subventions,
- Favoriser la création de lien entre scientifiques travaillant sur *Yersinia* à travers un dîner de gala,
- Faire découvrir Madagascar aux participants à travers des animations et une visite de la capitale Antananarivo et ses environs.

II. Faits marquants

Le 13^{ème} Symposium International sur *Yersinia* était présidé conjointement par le Pr Jean de Dieu Marie Rakotomanga, Directeur général de l'Institut National de la Santé Publique Communautaire, Ministère de la Santé Publique Malgache et le Dr Minoarisoa Rajerison, chef de l'Unité Peste, IPM. Ils ont été assistés par un comité national d'organisation (N=25) et un comité scientifique international (N=13). Des réunions régulières avec les membres du comité d'organisation ont été organisées (mensuellement puis plus fréquemment) pour suivre l'avancement de l'organisation de l'événement.

Le programme scientifique du 13^{ème} symposium couvre un large éventail de sujets sur *Yersinia*, notamment : bactériologie, infection et immunité, génomique et évolution, pathogenèse, diagnostic, surveillance épidémiologique et contrôle des maladies causées par *Yersinia*. Le programme a été élaboré à partir des abstracts reçus et validés par les membres du comité scientifique.

Les deux comités ont déployé des efforts considérables pour le succès du 13^{ème} Symposium International à Madagascar. Les commentaires des participants lors de la conférence s'avèrent positifs. D'après les informations dont on dispose, les objectifs du colloque ont été atteints. Ceci est justifié par le nombre de participants qui ont assistés au Symposium malgré l'emplacement relativement éloigné du 13^{ème} Symposium (Figure 1).

Cependant, nous tenons à exposer que l'organisation de cet événement n'aurait pas été possible sans le soutien financier de différents partenaires que nous tenons à remercier.

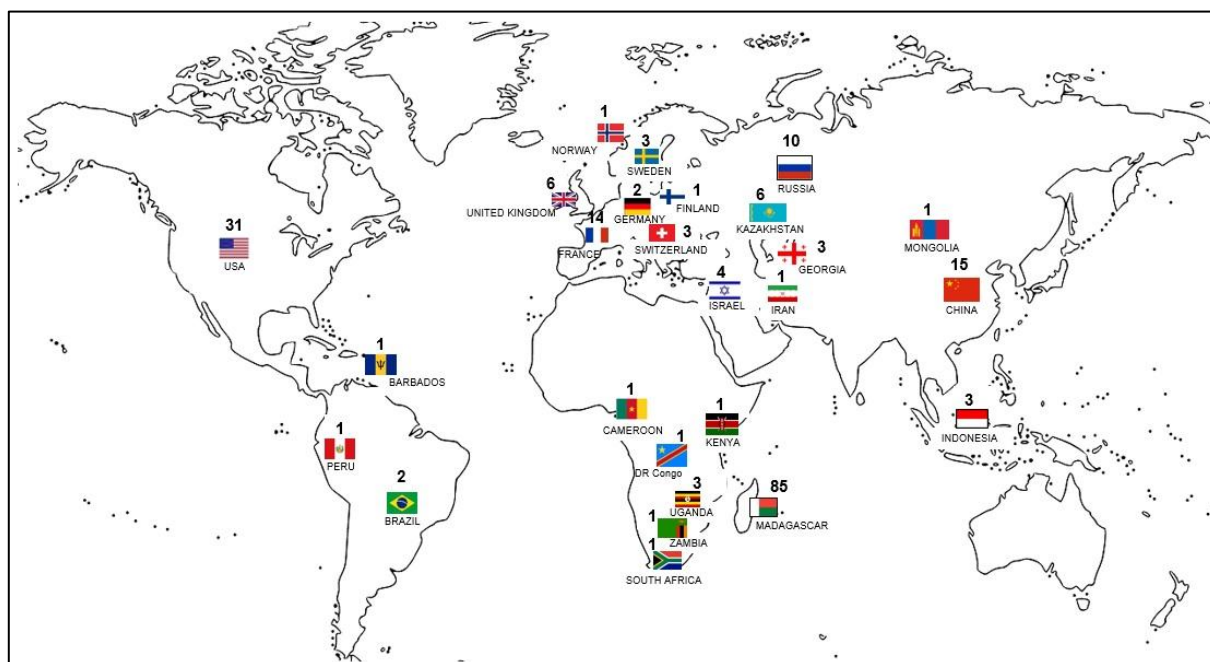


Figure 1 : Pays d'origine et nombre des participants du 13^{ème} Symposium International sur *Yersinia*

III. Impact

Le symposium a été une opportunité sans précédent pour Madagascar et d'autres pays africains de partager leurs expériences, dans la gestion et le contrôle de la peste, et les leçons apprises des enquêtes sur le terrain pour améliorer la préparation et la gestion des futures flambées, d'une part et de découvrir les avancées de la science à travers les présentations des scientifiques des autres pays, d'autre part.

La 14^{ème} édition du Symposium se tiendra à Saint-Petersbourg, en Russie, en 2022.

SM-CTAR		Centre de Traitement Antirabique	
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA		Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 29/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Prisca ANDRIANTSALAMA, Service Médical, pandriatsalam@pasteur.mg - Fanirihaina ANDRIANANDRASANA RALAVAO, Service Médical, fanirihaina@pasteur.mg - Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA, Service Médical, rmirado@pasteur.mg - Zo Narindra RANDRIANARIVELO, Service Médical, zonarindra@pasteur.mg			Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar
Mots-clés: Rage, vaccination, post-exposition,			

V. Contexte et justification

Suivant la convention de 1961, entre l'Etat Malagasy et l'Institut Pasteur à Paris, le Centre de Traitement antirabique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) traite à titre gratuit les personnes exposées à la rage. De plus, le CTAR approvisionne gratuitement en vaccin antirabique les 30 centres de traitement antirabique (CTAR) de Madagascar.

VI. Faits marquants de l'année

La fréquentation du CTAR de l'IPM a connu une hausse de 10,1% (6334 patients traités en 2019 vs 2752 en 2018). Une baisse de 5,9% est à noter pour la fourniture de flacons de vaccin antirabique aux 30 autres CTAR de Madagascar (19 180 vs 20 308).

VII. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le protocole vaccinal de prophylaxie post-exposition reposant à « 3 passages » est appliqué depuis le mois de novembre 2018 :

- 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

Tableau 1 : Répartition des patients selon le type de traitement et l'application de sérothérapie lors de la consultation initiale

	Patients traités		Patients non traités		Total patients reçus
	Protocole Thaïlandais Intra dermique	Protocole OMS Intra musculaire			
Avec sérothérapie	1 985	1	0		1 986
Sans sérothérapie	4 308	0	40		4 348
Total	6 293	1	40		6 334

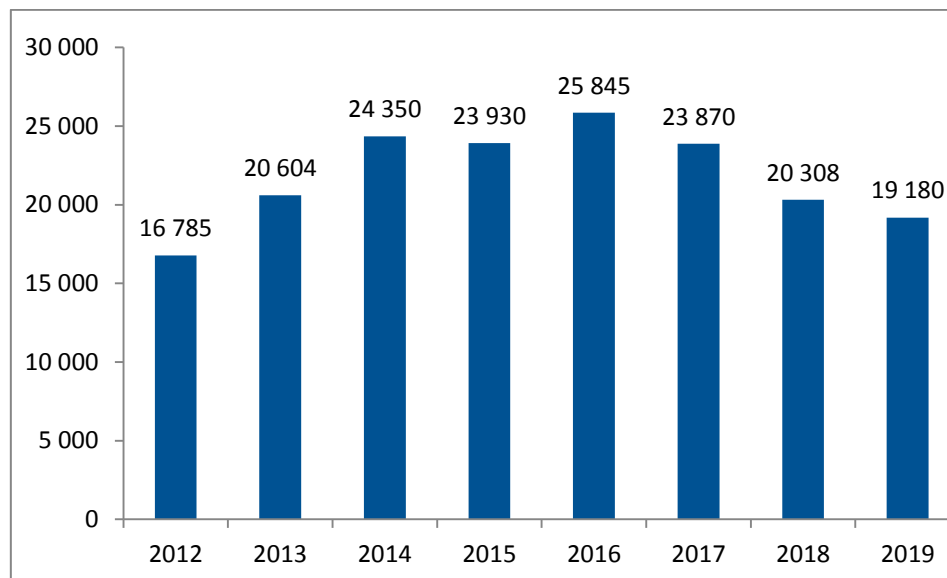
Tableau 2 : Répartition des caractéristiques des animaux mordeurs

Caractéristique de l'animal mordeur	Nombre	%
Sauvage	81	1,28
Errant ou disparu	2 675	42,25
Domestique propriétaire connu	3 294	52,02
Domestique abattu ou mort par « maladie »	282	4,45
Total	6 332	100

Tableau 3 : Nombre de flacons de vaccins fournis aux centres de traitement anti rabique de Madagascar

Centres de traitement anti rabique	2018	2019
IPM	9 158	8 652
Autres CTAR	20 308	19 180
Total	29 466	27 832

Figure 1 : Nombre de flacons de vaccin antirabique fournis par l'IPM aux centres de traitement anti rabique du MSP (2012 – 2019) 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 21/02/2020
Responsable(s) 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) rattaché au Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) 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 PNLT, (ii) les activités de surveillance de la résistance aux antituberculeux pour le PNLT (voir fiche TB-MR) et (iii) les activités de recherche.

Les derniers chiffres disponibles du PNLT indiquent 34191 cas de tuberculose (TB) dépistés par la bacilloscopie dans tout Madagascar (2018). 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. La culture et le test GeneXpert y sont demandés pour les cas de TB à microscopie négative, de suspicion de TB chez l'enfant, de suspicion de TB extrapulmonaire et de projets de recherche spécifiques à la TB. Pour les patients entrant dans le programme de prise en charge des patients à TB multi-résistante (TB-MR), le test GeneXpert™ (Cepheid) 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).

II. Faits marquants de l'année

- Nomination du nouveau coordonnateur du PNLT du MinSanP
- Doublement des sites collaborateurs du programme TB-MR (101 en 2019)
- Obtention de financement pour deux nouveaux projets de Recherche

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2019, le CNRM a réalisé 4719 tests de diagnostic de la TB, soit une augmentation de 27,74% comparé à la même période en 2018 (Figure 1 et tableau 1).

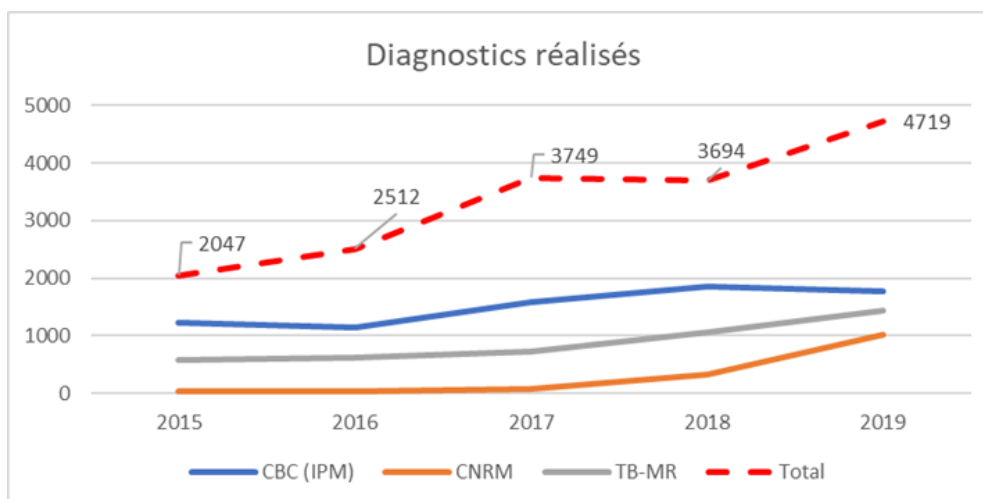


Figure 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB de 2015 à 2019

Tableau 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB en 2019

Organisme demandeur		Nombre	Proportion	Différence % 2018
CBC (IPM)		1771	37,53%	- 4,11 %
PNLT	CNRM	1014	21,49%	+ 67,46 %
	TB-MR*	1443	30,58%	+ 36,13%
RECHERCHE	TB-HINTT*	176	3,73%	na
	TB-KIDS*	1	0,02%	na
	TB-DROP*	168	3,56%	na
	Autres	146	3,09%	na
Total		4719		+ 27,74 %

*Voir fiches correspondantes

IV. Tableaux de résultats annuels

Le tableau 2 donne les résultats de la microscopie selon la forme clinique. A partir de janvier 2019, les prélèvements issus du CBC sont passés uniquement au test GeneXpert qui est plus sensible que la microscopie. La microscopie est réalisée uniquement pour le programme TB-MR et les projets de recherche.

Parmi les 4719 échantillons reçus au laboratoire, 3083 ont été mis en culture sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) ; à ce jour, 1141 (37%) ont une culture positive. Toutes les souches isolées ont été identifiées comme Complexe *Mycobacterium tuberculosis* (tableau 3). La comparaison des résultats de la culture avec ceux de la microscopie est donnée dans le tableau 4.

Tableau 2 : Résultats de la microscopie

Type d'échantillons	Négative	Positive	Total
Extrapulmonaire	516	4	520
Pulmonaire	1810	857	2667
Total	2326	861	3187

Tableau 3 : Cultures réalisées sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ)

Type d'échantillons	Négative	Positive ¹	CJ ²	En cours	Non faite	Total
Extrapulmonaire	397	57	0	70	403	927
Pulmonaire	1208	1084	0	267	1233	3792
Total	1605	1141	0	337	1636	4719

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 2019)

²CJ : Cultures contaminées

Tableau 4 : Résultats de microscopie comparés à ceux des cultures réalisées sur milieu LJ

Microscopie	Culture		
	Négative	Positive	TOTAL
Négative	1529	399	1928
Positive	69	741	810
TOTAL	1605	1141	2738

V. Impact

Les données issues du CNRM ont permis de fournir les données au niveau national, nécessaires pour adapter les stratégies de lutte du PNLT.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Performance and impact of GeneXpert MTB/RIF® and Loopamp MTBC Detection Kit® assays on tuberculosis case detection in Madagascar.** [Rakotosamimanana N](#), [Lapierre SG](#), [Raharimanga V](#), [Raherison MS](#), [Knoblauch AM](#), [Raherinandrasana AH](#), [Rakotoson A](#), [Rakotonirina J](#), [Rasolofo V](#). *BMC Infect Dis.* 2019 ;19(1):542. doi: 10.1186/s12879-019-4198-6. IF: 2,565

VI.2. Communications orales

- Cf. Fiche TB-MR

VI.3. Communications affichées

- Néant

TB-MR		Surveillance de la tuberculose multi-résistante à Madagascar	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 21/02/2019 Lieux des travaux Madagascar
Responsable(s) de l'activité :			
- Mamy Serge RAHERISON, Unité des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH, Unité des Mycobactéries, astrid.knoblauch@pasteur.mg - Simon GRANDJEAN LAPIERRE, Unité des Mycobactéries, sgrandjeanlapierre@pasteur.mg - Programme National de Lutte contre la Tuberculose, Ministère de la santé publique de 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 Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) de Madagascar afin de dépister et surveiller la résistance aux antituberculeux chez les personnes à risque d'une tuberculose (TB) multirésistante (MDR-TB), c'est-à-dire résistante à la fois à la rifampicine (RIF) et à l'isoniazide (INH), incluant les patients déjà traités contre la TB, ceux avec un échec thérapeutique ou les contacts d'un cas confirmé de MDR-TB.

Des sites collaborateurs sélectionnés par le PNLT parmi les centres de diagnostic et de traitement de la TB (CDTs) dans tout Madagascar incluent les patients éligibles dans le programme TB-MR, réalisent un diagnostic de TB par la microscopie et envoient les prélèvements des patients inclus aux CDTs dotés d'un GeneXpert ainsi qu'au centre national de référence pour les mycobactéries (CNRM) pour la culture sur milieux spécifiques et les tests de sensibilité aux antituberculeux de première et de seconde ligne.

II. Faits marquants de l'année

Ce nombre de cas suspects a largement augmenté par rapport aux années précédentes à cause de l'augmentation du nombre des sites collaborateurs du programme TB-MR qui est passé à 101 centres.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2019, 1293 échantillons ont été envoyés par les sites collaborateurs de tout Madagascar pour le programme TB-MR. En combinant culture, Genotype MTBDR™ (HAIN Lifescience, Allemagne) et GeneXpert MTB/RIF™ (Cepheid, USA), 910/1265 (71,9%) des souches appartiennent au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) (80,1% dans la période 2012-2018 ; Figure 1).

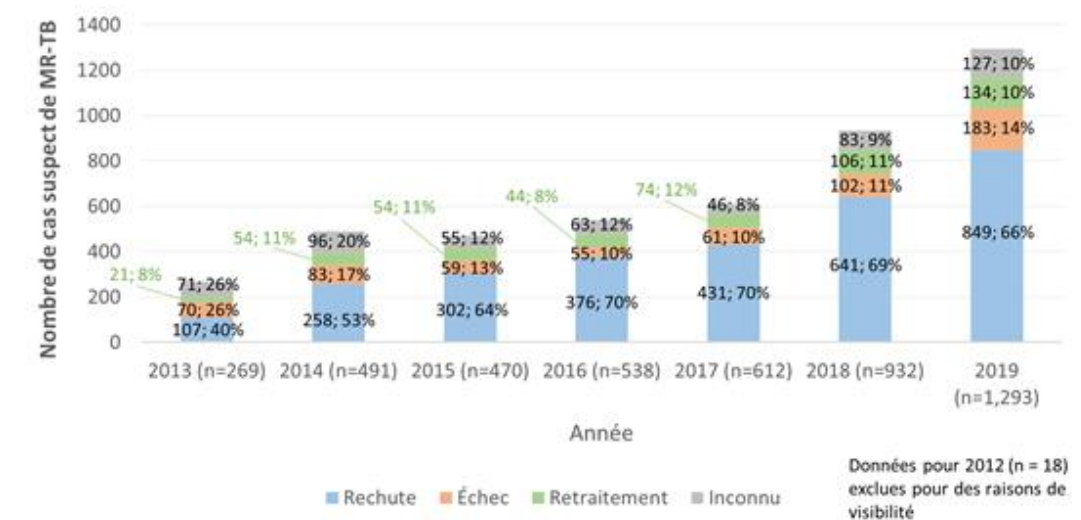


Figure 1: Distribution annuelle des inclusions dans le programme TB-MR

Le Tableau 1 représente les résultats de l'identification bactérienne en 2019 lorsque la culture bactérienne était positive (n=622) et/ou lorsqu'un résultat de test moléculaire (GeneXpert™ (n=1,262) ou HAIN (n=60)) était disponible, respectivement.

Tableau 1: Identification microbienne à l'aide de la culture et des tests moléculaires, 2019

	LJ (n=622)	MGIT (n=0)	HAIN1 (n=0)	HAIN2 (n=60)	GeneXpert™ (n=1262)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
MTBC	602 (96,8)	-	-	60 (100,0)	900 (71,3)
Atypique	0 (0,0)	-	-	-	-
MTB(C) négatif	13 (2,1)	-	-	0 (0,0)	361 (28,6)
Absence de résultat	7 (1,1)	-	-	-	1 (0,1)

LJ, Loewenstein-Jensen; MGIT, Mycobacteria Growth Incubator Tube; MTBC, complexe *Mycobacterium tuberculosis*

En considérant les résultats de la culture comme « gold standard », 782/792 isolats testés positifs pour MTBC sur GeneXpert™ restent positifs pour MTBC et dix isolats sont classifiés comme des faux-positifs.

Le Tableau 2 montre le profil de résistance observé pour tous les isolats de MTBC (n=910 en 2019). Le taux global de pan-susceptibilité est resté relativement stable sur 2017-2019. En 2019, 91,5% des isolats étaient pan-sensibles, c'est-à-dire sensibles à tous les médicaments testés et pour les 8,5% restants, une résistance à au moins un antituberculeux a été observée. La monorésistance la plus fréquente était associée à la RIF qui est passé de 1,7% en 2018 à 6,6% en 2019.

Le taux de résistance à la RIF a augmenté en 2019 par rapport aux années précédentes. Sur la même période, le taux de résistance à l'INH a diminué. Comparé à 2017, un net recul du taux de MDR-TB est observé dans les populations à risque du programme TB-MR. Ainsi, dans l'ensemble, le taux de MDR-TB a été inférieur en 2018 et 2019 par rapport à 2017 et aux années précédentes. Seize isolats (1,8%) étaient MDR en 2019.

Tableau 2: Profils de résistance pour 2017-2019

Profil de résistance	2017 (n=480) n (%)	2018 (n=689) n (%)	2019 (n=910) n (%)
Pan-susceptible	427 (89,0)	651 (94,5)	833 (91,5)
Mono-INH	23 (4,8)	14 (2,0)	1 (0,1)
Mono-RIF	6 (1,3)	12 (1,7)	60 (6,6)
Mono-EMB	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-OFX	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-AMK	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Mono-KAN	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-CAP	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-S	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-AG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MDR	23 (4,8)	10 (1,5)	16 (1,8)
XDR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

IV. Impact

Les données fournies par ce programme de surveillance ont permis d'améliorer l'algorithme de diagnostic des MDR-TB et de mettre en place le guide national de prise en charge des patients atteints d'une TB multi-résistante.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- Néant

V.2. Communications orales

- **Tests moléculaires GeneXpert MTB/RIF vs HAIN pour la détection des multi-résistances aux anti-tuberculeux.** Rakotosamimanana N. Congrès de la SPMAD. Décembre 2019, Académie Malgache, Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- Néant

Viro-Polio-SurvEnv		Surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement	
Correspondant : Jonhson RAHARINANTOANINA		Email : jonhson@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg - Jonhson RAHARINANTOANINA , Unité de Virologie, jonhson@pasteur.mg			Lieux des travaux Antananarivo renivohitra Mahajanga I Toliara I Taolagnaro
Mots-clés: Surveillance environnementale, Entérovirus, Poliovirus, Eaux usées, Madagascar			

I. Contexte et justification

Le 21 Juin 2019, Madagascar a reçu le certificat lui conférant le statut de « Pays libre de Polio ». Le principal objectif de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est d'éradiquer la poliomyélite due aux poliovirus sauvages (PVS) dans le monde entier. En effet, la surveillance des cas de paralyses flasques aiguës (PFA) reste le « gold standard » ou le premier outil de surveillance pour la détection de ces virus.

La mise en place de la surveillance environnementale (SE) complète efficacement les données épidémiologiques de ces virus dans les zones à risque d'importation (ou d'émergence) et de propagation des PVS, de Poliovirus de type 2 (PV2) ou des virus dérivés de poliovirus vaccinal (VDPV).

La SE est effectuée dans 20 sites de prélèvement d'eaux usées répartis dans 4 Régions : 9 sites à Antananarivo renivohitra, 5 sites à Mahajanga I, 3 sites à Toliara I et 3 sites à Taolagnaro.

II. Faits marquants de l'année

Suite à la visite de supervision et d'évaluation de sites de collecte par le Dr. Leila ANES-BOULAHBAL (membre du Réseau International de la Surveillance environnementale « RESWIG ») en novembre 2019, des recommandations ont été émises concernant la SE à Madagascar. Elles concernent notamment l'extension des sites dans la partie Nord et Est de Madagascar et l'implication (appropriation) plus approfondie de l'équipe de la Direction du programme élargi de la vaccination dans la SE.

En 2019, six (06) missions de supervisons semestrielles ont été organisées à Mahajanga, Toliara et Taolagnaro ; et 3 formations sur les règles d'hygiène et de sécurité ont été effectuées avec la démonstration sur site des bonnes pratiques de prélèvement des eaux usées. Tous les 20 sites de la SE ont été géographiquement identifiés par le système « Open Data Kit » ou ODK via le réseau internet.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Pendant les 5 années de surveillance (2015 à 2019), le laboratoire de SE a pu traiter 2 084 échantillons en provenance des 4 zones : 882 pour Antananarivo renivohitra, 704 pour Mahajanga I, 378 pour Toliara I et 120 pour Taolagnaro.

Pour l'année 2019, le laboratoire a traité 520 échantillons d'eaux usées, dont 234 provenaient d'Antananarivo renivohitra ; 130 de Mahajanga I ; 78 de Toliara I et 78 de Taolagnaro.

Le taux d'isolement des entérovirus par district variait de 6,7% à 43,3% (Tableau 1).

Selon la recommandation de l'OMS, la tentative d'isolement des poliovirus (PV) et d'entérovirus (EV) doit s'effectuer dans 5 boîtes de L20B (spécifique des PV) et 1 boîte de RD (permissive aux entérovirus). Ainsi, pour les 520 échantillons de 2019, 3 120 inoculations ont été effectuées. Les résultats sont résumés dans le tableau 2 : 344 (66,1%) entérovirus non poliomyélitiques (ENPV) ; 49 (9,4%) Poliovirus vaccinal de type 3 (PV3-SL) ; 13 (2,5%) Poliovirus vaccinal de type 1 (PV1-SL) et 10 (2,0%) de mélange de souches vaccinales PV1 et PV3-SL (Tableau 2).

Tableau 1 : Résultat de l'isolement sur cellules des prélèvements d'eaux usées par zone en 2019

Zones	Nb. eaux usées collectées	Positif EV (%)	NEV (%)	Négatif (%)
Antananarivo	234	225 (43,3)	4 (0,8)	5 (0,9)
Mahajanga	130	106 (20,4)	4 (0,8)	20 (3,8)
Toliara	78	50 (9,6)	2 (0,4)	26 (5,0)
Taolagnaro	78	35 (6,7)	4 (0,8)	39 (7,5)
Total	520	416 (80,0)	14 (2,8)	90 (17,2)

EV: Entérovirus ; NEV : Non entérovirus

Tableau 2 : Effectif et taux de détection viral en 2019

Zones	Nb. Positif EV	ENPV (%)	PV1-SL (%)	PV3-SL (%)	PV1 + PV3-SL (%)
Antananarivo	225	190 (36,5)	7 (1,3)	25 (4,8)	3 (0,6)
Mahajanga	106	85 (16,3)	4 (0,8)	13 (2,5)	4 (0,8)
Toliara	50	40 (7,7)	1 (0,2)	7 (1,3)	2 (0,4)
Taolagnaro	35	29 (5,6)	1 (0,2)	4 (0,8)	1 (0,2)
Total	416	344 (66,1)	13 (2,5)	49 (9,4)	10 (2,0)

EV : Entérovirus ; ENPV: Entérovirus non-polio ; PV-SL : Poliovirus vaccinal ; NEV : Non entérovirus

IV. Impact

L'étude de la surveillance environnementale (SE) est complémentaire à la surveillance des cas de PFA. Pendant la surveillance de 2019, aucun PVS ni PV2 n'a été détecté dans l'environnement qui est l'une des conditions pour que Madagascar garde son certificat comme un « Pays libre de la Polio ».

V. Productions scientifiques

- Néant

Viro-POLIO-SurvPFA		Surveillance des paralysies flasques aiguës et de la poliomyélite à Madagascar	
Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY		Email : richter@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 27/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg		Lieux des travaux : Tous les districts de Madagascar	
Financement : - Organisation Mondiale de la Santé - Institut Pasteur de Madagascar			
Mots-clés : Surveillance, Poliovirus, 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, dans l'Union des Comores et à Madagascar. Par contre, suite au problème de transport aérien des prélèvements, les Comores n'envoient plus leurs échantillons à Madagascar depuis 2016. Ils les envoient directement au laboratoire du « *Kenya Medical Research Institute* », KEMRI (Nairobi, Kenya).

II. Faits marquants de l'année

A part la surveillance en routine des cas de PFA, nous avons mis en place, depuis avril 2018, l'étude de la circulation des poliovirus chez les enfants sains. Elle est menée dans la Région Melaky. Les districts de cette région ont été choisis à cause de la faible performance en matière de surveillance de PFA (notification de cas de PFA). Pour l'année 2019, le résultat de cette étude est résumé dans la figure 1 (Figure 1). Le taux de détection d'ENPV a été de 21,1% et aucun Poliovirus (PV) de type 2 n'a été détecté.

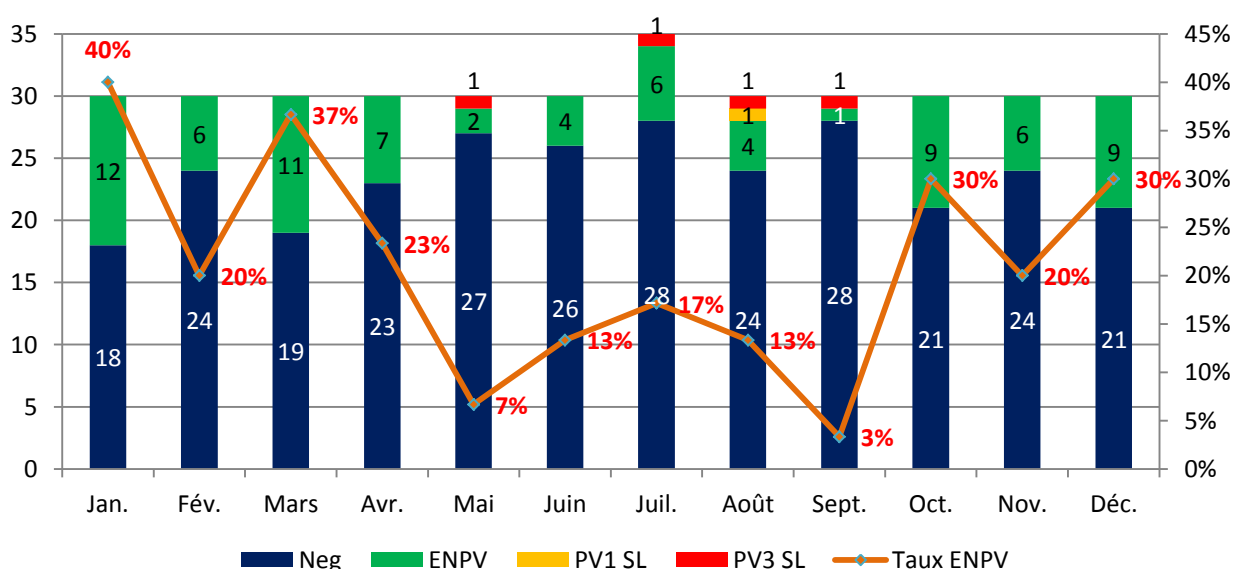


Figure 1 : Effectif des selles prélevées par mois, nombre des virus détectés et taux de détection d'entérovirus non polio dans des selles des enfants sains dans la Région Melaky en 2019

Dans le cadre de l'éradication de la poliomyélite et selon les recommandations nationales, l'IPM a procédé à la destruction des matériels infectés ou potentiellement infectés par les poliovirus de type 2 :

- Destruction des matériels infectés par le Poliovirus type 2 (18 prélèvements de selle et isolats viraux) à l'IPM le 14 Février 2019.
- Destruction des matériels potentiellement infectieux au Poliovirus type 2 (28 298 échantillons de selles, nasopharyngés, ADN, sédiments et eaux usées) à l'Institut Pasteur de Madagascar le 13, 16 et 17 Décembre 2019.

Chaque année, le LNR participe aux tests de capacité (« *Proficiency test* ») organisés par l'OMS. Ces tests concernent 2 techniques : isolement sur cellules des poliovirus et différenciation intratypique (DIT) des poliovirus par la technique RT-PCR en temps réel. Pour l'année 2019, le LNR a réussi à passer ces 2 tests avec les scores de 100% pour l'isolement et 95% pour la DIT.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au cours de l'année 2019, le laboratoire a analysé 2 769 échantillons de selles parmi lesquels 1 235 sont des échantillons de cas de PFA et 1 534 de contacts : 7 cas (14 selles) de l'île Maurice et 612 cas (1 221 selles) de Madagascar. Pour trois (03) cas de PFA, il manquait le deuxième échantillon. (Tableau 1).

Tableau 1 : Nombre des cas de PFA notifiés par pays et les souches isolées en 2019

Pays	Nb. de cas (Nb. de selles)	Contacts	Nb. de selles L20B pos.	Nb. d'isolats identifiés
Madagascar	612 (1 221)	1 534	51	354 ENPV ; 21 PV3 SL ; 11 PV1+3 SL ; 11 PV1 SL ; 4 NEV
Ile Maurice	7 (14)	0	0	0

ENPV: Entérovirus non polio ; NEV : Non entérovirus ; PV SL : Poliovirus Sabin-like

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 (ni PV ni Entérovirus non polio) n'a pu être isolé à partir de ces prélèvements de selles.

En termes de performance de la surveillance, par rapport aux autres années précédentes, nous avons observé une amélioration sur le nombre de prélèvements arrivant au laboratoire en bonnes conditions (adéquation). Par contre, 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, dans certains cas, par les difficultés d'acheminement des prélèvements vers le laboratoire, l'insécurité et l'enclavement de quelques districts.

En 2019, tous les 114 districts sanitaires à Madagascar (100%) ont notifié au moins un cas de PFA : pas de district silencieux. Et le taux d'isolement d'Entérovirus non polio (ENPV) pour les prélèvements de Madagascar était de 12,8% (354/2757) dans l'ensemble (ENPV / échantillons analysés). Il était de 12,7% chez les contacts (195/1534) et 13,0% (159/1221) chez les cas de PFA.

Tableau 2 : Performance de la surveillance des cas de PFA à Madagascar de 2016 à 2019

Critères	Performance attendue	2016	2017	2018	2019
Nombre de cas de PFA	176	791	713	632	612
Nombre d'échantillons analysés	352	3 436	3 277	3 000	2 757
Echantillons adéquats*	$\geq 80\%$	86.8%	93.9%	95.2%	94.5%
Réception au labo ≤ 3 jours	$\geq 80\%$	60.0%	60.9%	75.9%	72.4%
Rendu des résultats ≤ 14 jours	$\geq 80\%$	92.9%	93.9%	98.0%	92.7%
Taux d'Entérovirus non polio isolés	$\geq 10\%$	7.7%	6.4%	12.1%	12.8%
Poliovirus isolés	-	161	134	92	44
Envoi des souches de poliovirus ≤ 7 jours vers le	$\geq 90\%$	NA	NA	NA	NA
Résultat " <i>Proficiency test</i> " isolement	$\geq 90\%$	95%	95%	95%	100%

Résultat "Proficiency test" DIT et VDPV	≥ 90%	85%**	100%	60% [†]	95%

* : 1 cas avec 2 selles collectées dans les 14 jours après le début de la maladie

** : Ce score vient du fait de l'incompréhension de l'algorithme

† : Ce score est le résultat d'une inversion entre 2 échantillons pendant le test VDPV

LRR : Laboratoire Régional de Référence ; NA : non applicable ; DIT : Différenciation intratypique

V. Production scientifique

V.1. Publications

- **High permissiveness for genetic exchanges between enteroviruses of species A, including enterovirus 71, favours evolution through intertypic recombination in Madagascar.** Volle R, Razafindratsimandresy R, Joffret ML, Bessaud M, Rabemanantsoa S, Andriamamonjy S, Raharinantoanina J, Blondel B, Heraud JM, Bailly JL, Delpeyroux F. *J Virol.* 2019. pii: JVI.01667-18. doi: 10.1128/JVI.01667-18. IF: 4,324

V.2. Communications orales

- **Maladies évitables par la vaccination : Polio et Rougeole.** Razafindratsimandresy R. Atelier de formation des Responsables des Centres de Surveillance Biologique de Référence sur les techniques des prélèvements et la remontée des données. 31 Janvier 2019. Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- Néant

Viro-SurvArbo		Surveillance des arboviroses à Madagascar	
Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY Jean-Michel HERAUD		Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/02/2020
Co-investigateurs de l'IPM : - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), laurence@apasteur.mg - Toky RAMAROKOTO , EPI-RC, rtheri@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg			Lieux des travaux Toamasina I, Fianarantsoa, Mahajanga I, Antsiranana I, Nosy Be, Antsohihy et Morondava Madagascar Budget total 17 060 Euros
Co-investigateur hors IPM : - Léa RANDRIAMAMPIONONA , DVSSER, Ministère de la Santé Publique, leabnirina@gmail.com - Miamina FIDY ANKASITRAHANA , DVSSER, Ministère de la Santé Publique, fiidyankas@gmail.com			
Financements : Institution : Institut Pasteur de Madagascar			
Mots-clés: Surveillance, sentinelle, arboviroses, Madagascar			

I. Contexte et justification

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

Afin de répondre aux besoins de diagnostics face à l'émergence de pathogène à potentiel épidémique dans le monde (Ebola, SRAS,...), et d'assurer une capacité diagnostique 7 jours sur 7, une équipe d'Urgence Virologique a été mise en place.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

III.1. Méthodes

Les centres de surveillance biologique référents (CSB_R) de Toamasina I, Antsiranana I, Mahajanga I, Nosy Be, Fianarantsoa I, Antsohihy et Morondava sont censés envoyer hebdomadairement au CNRA les cinq premiers cas de suspicion d'arbovirose rencontrés ayant une évolution de la maladie de moins de 5 jours. Pour chaque patient, deux échantillons de sang (précoce et tardif) sont recommandés à un intervalle de 7 à 21 jours pour pouvoir conclure à une infection ou non par les agents pathogènes recherchés.

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), 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, Fièvre de la vallée de Rift (RVFV).

III. 2. Résumé surveillance

De S01/2019 à S52/2019, 268 cas suspects d'arboviroses ont été notifié par 7 CSB_R à la DVSSER représentant 0,2% des consultations (n=142 247). La majorité des cas suspects étaient déclarés par le

CSB_R de Toamasina I soit 224/268 (83,6%) cas représentant 2,8% (n= 8 086) du nombre total de consultations au niveau de ce centre.

Par ailleurs, le CNRA a reçu et analysé 237 échantillons biologiques de cas suspect d'arboviroses. Ce qui représente 88,4% des cas suspectés. Parmi ces 237 échantillons, 191 prélèvements de sang sont des échantillons précoces en provenance de CSB_R de Toamasina I (n=125), Morondava (n=38), Fianarantsoa (n=20), Nosy Be (n=4) et Mahajanga (n=3) et les 46 des prélèvements tardifs (en provenance de Toamasina, Morondava et Fianarantsoa).

Aucun arbovirus n'a été détecté par les méthodes directes (isolement viral et RT-PCR en temps réel), des traces sérologiques (présence d'anticorps IgM) d'infection par l'un des virus appartenant à la famille des Flaviviridae, probablement du WNV, ont été mise en évidence à partir des échantillons de sang reçus du CSB-R de Morondava en semaine 42-2019 et de Fianarantsoa en semaine 51-2019.

III. 3. Activités d'investigation

Le CNRA a reçu et analysé 17 échantillons de cas suspect d'arboviroses en provenance de l'Union des Comores (S01/2019), de CSB2 Maevatanana (S09/2019), du centre de sante ECAR Anatihazo d'Antananarivo Renivohitra (de S11/2019 à S20/2019), du CBC de l'IPM (S15/2019) et CHUJRB d'Antananarivo (S45/2019) pour lesquels la recherche d'arbovirus était négative.

IV. Impact

La surveillance laboratoire à Madagascar n'a pas montré de circulation d'arbovirus malgré une activité relativement intense du virus de la dengue dans les îles voisines. Ceci soulève des questions sur la sensibilité du système ou bien sur une particularité de Madagascar sur le plan entomologique et humain par rapport à la circulation virale.

V. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-DCDIRA		La surveillance des décès dus aux infections respiratoires aiguës	
Correspondant : Hasina Joelinotahina RABARISON		Email : rjoely@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/02/2020
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 aiguës (IRA) associées aux virus grippaux (saisonniers et/ou pandémique), le Centre National de Référence pour la Grippe était 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 avait mis en place une convention avec la commune urbaine d'Antananarivo visant à collecter toutes les données relatives à la mortalité au sein de cette commune depuis l'année 2016. Ceci était 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. Cependant, les décès enregistrés au niveau de cette direction incluent seulement les décès survenant dans les 5 premiers arrondissements d'Antananarivo. Dans le cadre de ce partenariat, l'IPM avait 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

L'efficacité des améliorations techniques apportées au circuit de surveillance au cours des années précédentes était vérifiée au cours de l'année 2019. Une augmentation de la qualité des données en termes de complétude et promptitude a été observée. Par ailleurs, une étude rétrospective des cas de décès depuis 2016 jusqu'en 2018 au niveau du 6^e arrondissement était effectué en vue de l'évaluation de l'intégration de cet arrondissement dans la surveillance.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2019, nous avons recensé 10 939 décès (toutes causes confondues, décès à l'hôpital et à domicile) au niveau des 5 premiers arrondissements de la commune urbaine d'Antananarivo sous la responsabilité du CUA/DSP.

Le 31 décembre 2019, 10 273 fiches de décès (93,9%) étaient parvenues à l'IPM dont 9 371 (91,2%) 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 (15,5% ; n=1451) suivis de l'insuffisance cardiaque (10,7% ; n=1004) (Tableau 1). Les IRA étaient la troisième cause de décès (5,7% ; n=534) dont 70,2% (n= 375) survenaient à domicile. Cependant, chez les 784 enfants de moins de 5 ans décédés, les IRA représentaient la première cause de décès (14,1% ; n=110).

Tableau 1 : Principales causes de décès dans la Commune Urbaine d'Antananarivo par groupes d'âges, 2018
[Source : 86,5% des 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	9	4	432	1 006	1 451
Insuffisance Cardiaque	32	17	251	704	1 004
Infections Respiratoires Aigues	110	72	121	231	534
Autres	633	376	2 227	3 146	6 382
Toutes causes	784	469	3 031	5 087	9 371

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.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- Néant

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- **Assessing the severity of seasonal influenza in Madagascar through surveillance and death certificates collection in Antananarivo, Madagascar.** Rabarison JH, Razanajatovo N, Rasoanomenjanahary A, Harimanana A, Ratovoarisoa P, Andrianirina Z, Ankasitrahina FM, Randriamampionona L, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. 10th edition of OPTIONS X for the Control of Influenza. 28 août 2019. Singapour.
- **Assessing impact of respiratory syncytial virus in Madagascar: insight from biological surveillance to mortality data.** Rabarison JH, Razanajatovo N, Rasoanomenjanahary A, Harimanana A, Ratovoarisoa P, Andrianirina Z, Ankasitrahina FM, Randriamampionona L, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. 5th RESVINET Conference. 12 novembre 2019. Accra, Ghana.

Viro-SurvDIARRHEES			Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins 5 ans à Madagascar
Correspondant : Iony Manitra RAZANAJATOVO		Email : ionyr@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 27/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Jean-Michel HERAUD, Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Laurence ANDRIANASOLO, Unité EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Jean-Marc COLLARD, Unité de Bactériologie Expérimentale (U-Bex), jmcollard@pasteur.mg - Odile RIVOARILALA, U-BEx, odile@pasteur.mg			Lieux des travaux Antananarivo – Antsirabe – Mahajanga – Toliara, Madagascar
Mots-clés : Diarrhées fébriles, diarrhées aiguës, surveillance			

I. Contexte et justification

La diarrhée reste un problème préoccupant chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays les moins développés. La surveillance des diarrhées fébriles et des diarrhées aiguës chez les enfants de moins de 5 ans a été mise en place à Madagascar, en août 2018, en collaboration avec la Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Epidémiologique et de Riposte (DVSSER) dans le but, dans un premier temps d'établir un profil des pathogènes circulant avec leur saisonnalité, que ce soit viral, bactérien ou parasitaire et dans un second temps pour pouvoir prévenir ou riposter en cas d'épidémie. Trois centres de surveillance biologique référents (CSB_R) ont été identifiés : Antananarivo, Mahajanga et Toliara.

II. Faits marquants de l'année

La création d'une base de données pour la surveillance diarrhée a facilité l'enregistrement des données. Ainsi, de nettes améliorations ont été constatées en termes de complétude et de promptitude des émissions de résultats.

Par ailleurs, si au départ l'Unité de Virologie a assuré le diagnostic des pathogènes diarrhéiques avec l'utilisation des kits de diagnostic des agents entéropathogènes viraux, bactériens et parasitaires ; un effort organisationnel et technique notamment l'augmentation du personnel avec un cadre scientifique et un technicien bactériologiste, l'utilisation de techniques in-house moins coûteux et spécifiques ont permis de redéfinir les activités en attribuant les diagnostics bactériens et parasitaires au laboratoire de Bactériologie Expérimentale et les diagnostics des étiologies virales à l'Unité de Virologie.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

III.1. Surveillance diarrhée : Virus entériques

La surveillance a débuté en Septembre 2019. Au total 202 prélèvements d'enfants présentant des symptômes diarrhéiques fébriles ou aiguës ont été collectés. L'âge médian des cas inclus était de 1,3 an. Le pourcentage de positivité était de 40,59% (82/202) dont 23,17% (19/82) étaient positifs pour les infections virales, 46,34% (38/82) positifs pour les infections bactériennes et 9,75% (8/82) positifs pour les infections parasitaires. Les infections multiples ont été observées et représentaient 20,73% (17/82) des prélèvements positifs. Le diagnostic des étiologies des diarrhées est marqué par la détection d'étiologies multiples avec la prédominance des *Adénovirus* et *Norovirus GII* pour les virus entériques suivis de *Shigella* spp., *Campylobacter difficile*, de *Giardia intestinali*, (Figure 1)

III.2. Résumé d'investigation :

Au mois de juin 2019, le laboratoire a reçu 22 échantillons de selles ou d'écouvillonnages rectaux, hors CSB_R pour investigation d'une suspicion d'épidémie de diarrhée. L'âge médian des cas suspects était de 1,5 ans (min. 1 jour, max. 30 ans). Le rotavirus a été détecté chez 100% (22/22) des cas. Pour ce qui est de

la biodiversité des pathogènes diarrhéiques circulant durant cette épidémie (Figure 2), une infection par rotavirus seul a été retrouvée chez 36,36% (8/22) des cas, contre des coïnfections de rotavirus avec un virus et/ou bactérie, parasite chez 63,64% (14/22) des cas.

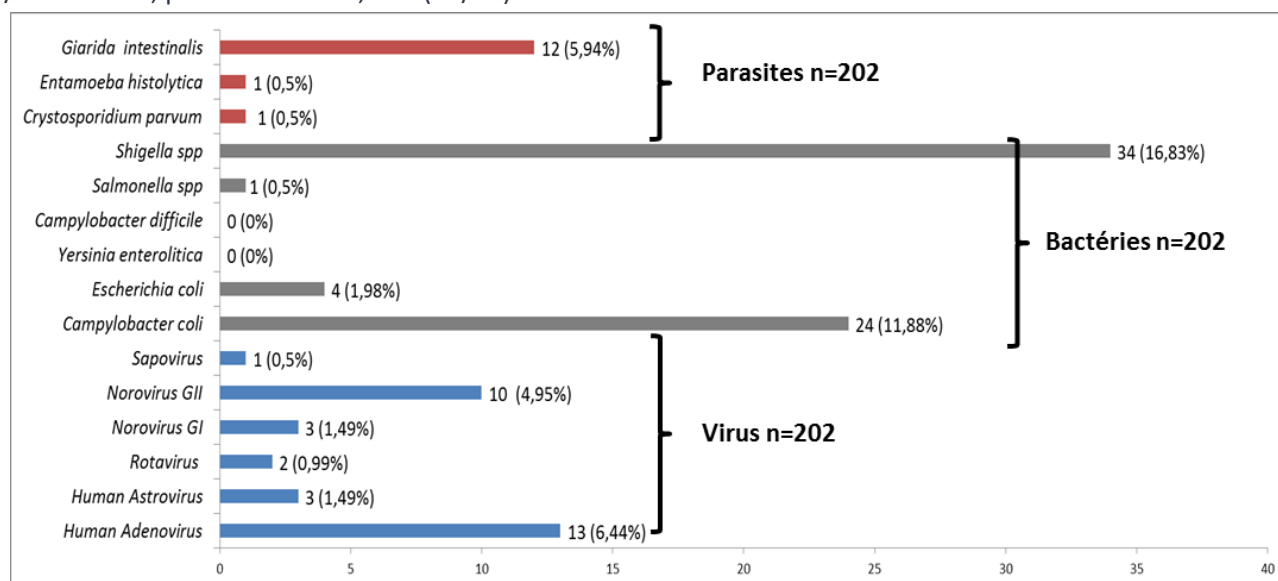


Figure 1 : Prévalence des pathogènes circulants détectés de Septembre - Décembre 2019

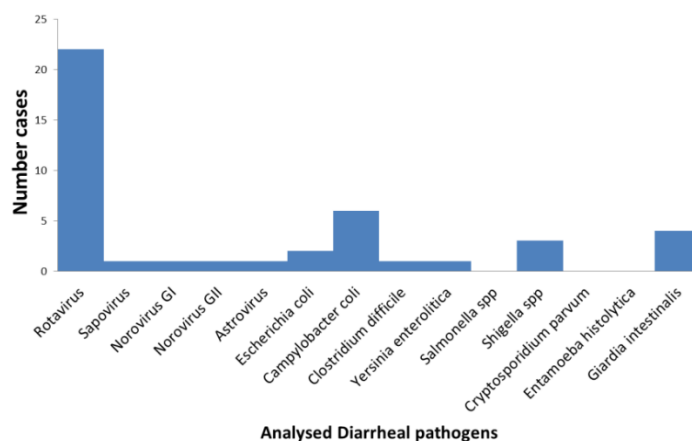


Figure 2 : Etiologies de diarrhée investiguée en Juin 2019

IV. Impact

La mise en place de la surveillance biologique a permis d'effectuer des investigations permettant de déterminer l'étiologie notamment de Rotavirus en Juin 2019 hors CSB_R. Cependant, dans sa globalité on observe une insuffisance de prélèvements envoyés par les CSB_R d'Antananarivo et de Mahajanga, ce qui incite à identifier de nouveaux centres pour une meilleure sensibilité et un meilleur profil des pathogènes circulants.

V. Productions scientifiques

- Néant

Viro-SurvGIR		Surveillance de la grippe et des infections respiratoires aigüe à Madagascar	
Correspondant : Jean-Michel HERAUD		Email : jmheraud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 26/02/2020
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 aigüe, Madagascar			

I. Contexte et justification

La surveillance sentinelle de la grippe à Madagascar est basée sur la surveillance des syndromes pseudogrippaux (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 et des autres virus respiratoires dans le territoire, et de détecter rapidement toute apparition de nouvelle souche capable de provoquer une épidémie ou une pandémie.

II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

II.1. Surveillance des ILI

En 2019, le Centre National de Référence pour la grippe (CNRG) a traité 958 prélèvements de patients présentant des syndromes pseudo-grippaux (ILI). L'âge médian des cas suspects était de 4,1 ans (1 jour à 80 ans). Le pourcentage de positivité grippale était de 42,3% (405/958) dont 18,2% (174/958) positifs pour la grippe A et 25,8% (247/958) positifs pour la grippe B. L'année 2019 a été caractérisée par une co-circulation des virus A/H3N2 et A/H1N1/pdm/09 durant le premier trimestre suivi d'une forte activité grippale pendant les deuxième et troisième trimestres causée par une circulation du virus grippal B (lignée Victoria) associée à une circulation du virus A/H1N1/pdm/09. Ces deux virus ont par la suite continué à co-circuler de façon modéré jusqu'à la fin de l'année 2019 (Figure 1).

II.2. Surveillance des SARI

En 2019, 155 prélèvements issus des patients répondant à la définition de cas de SARI ont été collectés. L'âge médian des cas suspects était de 4 mois (1 jour à 12 ans). Au moins un virus respiratoire a été identifié chez 58,7% (91/155) des patients. Le VRS, les virus grippaux et les rhinovirus représentaient respectivement 44,5% (69/155), 12,3% (19/155) et 8,4% (13/155) 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 2019

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 circulant en 2019 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 2019. Les souches malgaches A/H3N2 sont incluses dans le groupe génétique 3C au même titre que la souche vaccinale A/Switzerland/8060/2017 recommandée pour 2019. Toutefois, les souches malgaches appartiennent au clade génétique 3C.2a1b tandis que la souche vaccinale se trouve dans le clade 3C.2a3. Pour le virus B/Victoria, les souches analysées

appartiennent au sous-cluster génétique 1A delta 3 dans lequel se trouve la souche vaccinale B/Colorado/06/2017 recommandée pour l'hémisphère sud pour 2019.

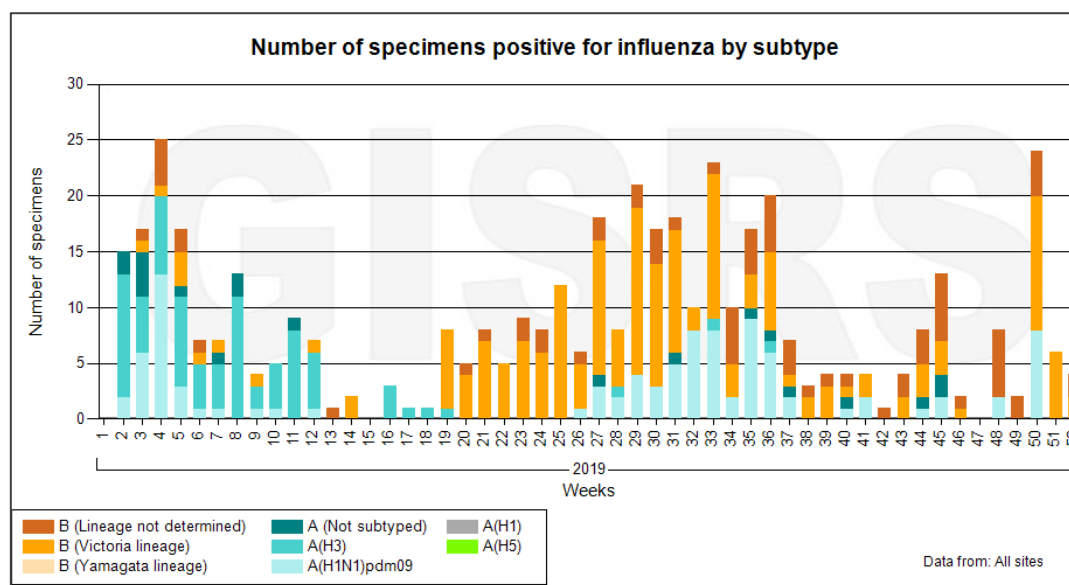


Figure 1: Distribution des virus grippaux à Madagascar du 1^{er} janvier au 31 décembre 2019. [Source : CNR Grippe Madagascar, FluNet, Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)].

II.4. Contrôle externe OMS de la qualité

Pour la 6^{ème} année consécutive, le CNRG a obtenu 100% de réussite au contrôle externe de la qualité (CEQ) coordonnés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'objectif de ce CEQ est de tester la capacité des laboratoires à détecter l'ensemble des virus grippaux humains et aviaires circulant à l'échelle mondiale. Ceci entre dans le cadre des activités du système mondial de surveillance et de riposte contre la grippe (GISRS). Le CNRG 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 H1 et H3 résistantes à l'Oseltamivir, a permis également d'identifier correctement la souche résistante présente dans le contrôle.

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. Grâce à la reconnaissance et à l'expertise reconnue au niveau international du CNR grippe, Madagascar fera partie des pays pilotes pour la mise en œuvre de la surveillance mondiale du VRS phase II coordonnée par l'OMS dont le but de réduire la morbidité et la mortalité causée par ce virus.

IV. Productions scientifiques

IV.1. Publications

- **The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century.** Caini S *et al.* PLoS One, 2019; 14(9): e0222381).
- **Using Research to Prepare for Outbreaks of Severe Acute Respiratory Infection.** SPRINT-SARI investigators. BMJ Glob Health. 2019 Feb 13;4(1):e001061. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001061. PMID: 30899557.

- **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. 2019 Mar;13(2):138-147. doi: 10.1111/irv.12557. PMID: 30596225
- **Comparative global epidemiology of influenza, respiratory syncytial and parainfluenza viruses, 2010-2015.** Lam TT, Tang JW, Lai FY, Zaraket H, Dbaibo G, Bialasiewicz S, Tozer S, Heraud JM, Drews SJ, Hachette T, Chan PK, Koay ES, Lee HK, Tee KK, Liu Y, Fraaij P, Jennings L, Waris M, Krajden M, Corriveau A, Jalal H, Nishimura H, Nymadawa P, Badarch D, Watanabe A, Kabanda A, Sloots T, Kok J, Dwyer DE, Koopmans M. J Infect. 2019 Oct;79(4):373-382. doi: 10.1016/j.jinf.2019.07.008. PMID: 31323249.

IV.2. Communications orales

- **Assessing severity and impact of influenza in Madagascar: insight from biological surveillance to mortality data.** Heraud JM, Razanajatovo N, Rabarison J, Ratovoarisoa P, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Harimanana A, Rakotomanana E, Ratsitorahina M. 2nd Epidemiology Group Conference Incidence, Severity and Impact of Influenza. 16-18 janvier 2019, Stockholm.
- **Assessing severity and impact of influenza in Madagascar: insight from burden of hospitalization to mortality data and economic estimates.** Heraud JM, Rabarison JH, Razanajatovo NH, Harimanana A, Rakotomanana E, Guillebaud J, Ratovoarisoa P, Ratsitorahina M. Global meeting on influenza burden of disease. 25-27 Juin 2019, Genève, Suisse.

IV.3. Communications affichées

- **Assessing the severity of seasonal influenza in Madagascar through surveillance and death certificates collection in Antananarivo, Madagascar.** Rabarison JH, Razanajatovo N, Rasoaomenjanahary A, Harimanana A, Ratovoarisoa P, Andrianirina Z, Ankasitrahina FM, Randriamampionona L, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. 28 Août-01 Septembre 2019, Singapour, Singapour.
- **The prevalence of influenza-associated co-infections in children under 5 years with acute respiratory infections in Madagascar, 2018.** Razanajatovo N, Randrianasolo L, Randriambolamanantsoa TH, Ratovoarisoa P, Rabarison J, Baril L, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. 28 Août-01 Septembre 2019, Singapour, Singapour.

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 06/01/2020
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 : Rage, Surveillance			

I. Contexte et justification

La rage est endémique à Madagascar et est essentiellement de type canin. La surveillance virologique de la rage à Madagascar est passive et supportée financièrement par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Elle consiste à diagnostiquer l'infection par le virus de la rage dans les échantillons reçus au laboratoire national de référence pour la rage (LNR). Pour les animaux, le laboratoire reçoit soit des têtes entières soit des cerveaux. Pour les cas humains, il s'agit d'une biopsie de peau prélevée 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 : isolement sur des cellules de neuroblastome de souris, et des techniques de qRT-PCR. 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 control de la rage en collaboration avec le Ministère de la Santé Publique, le Ministère de l'Agriculture et de l'Elevage et le « Global Alliance for Rabies Control » ouvre une nouvelle perspective dans la surveillance et le contrôle de la rage. L'année 2019 a vu également le début de la campagne de vaccination de masse de chien dans deux districts de Madagascar.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2019, le LNR a reçu 55 échantillons d'animaux et 3 échantillons prélevés sur des cas humains suspects. Ce nombre d'échantillon reçu a diminué de 27% par rapport à l'année 2018 et de 41% par rapport à la moyenne des 5 dernières années (93) (figure 1). Les échantillons proviennent de 17 districts avec une confirmation de la circulation rabique dans 14 d'entre-eux (Figure 2).

Les échantillons de chiens représentent 89% (n=49) des échantillons animaux reçus. Le LNR a reçu 5 échantillons de chats et 1 échantillon de porc. Deux chats et 35 chiens sont responsables de cas de morsure. Cinq chiens parmi les 49 sont des chiens sans propriétaire.

Parmi les échantillons animaux reçus et testés, 35 (63%) étaient positifs au virus de la rage. Le résultat par espèce est représenté dans le tableau 1 suivant. Les 3 cas suspects humains ont été tous confirmés positifs.

Tableau 1 : Résultats des analyses rage effectuées sur les différents échantillons animaux reçus en 2019

Espèce animale	Reçus	Positifs	% positivité
Chien	49	33	67,3
Chat	5	1	20,0
Porc	1	1	100,0
Total	55	35	63,6

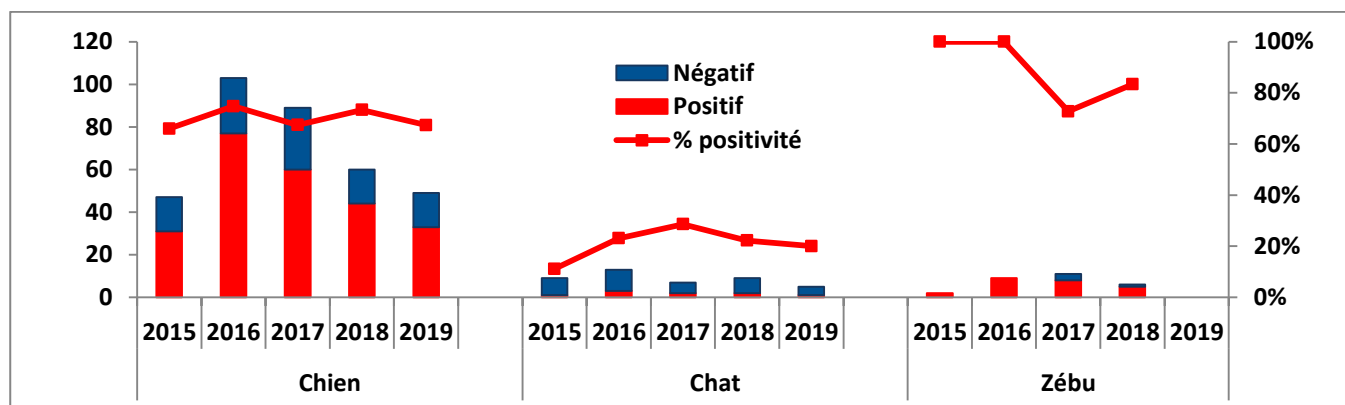


Figure 1_: Nombre d'échantillons reçus selon le résultat du test (2015-2019) et selon l'animal mordeur.

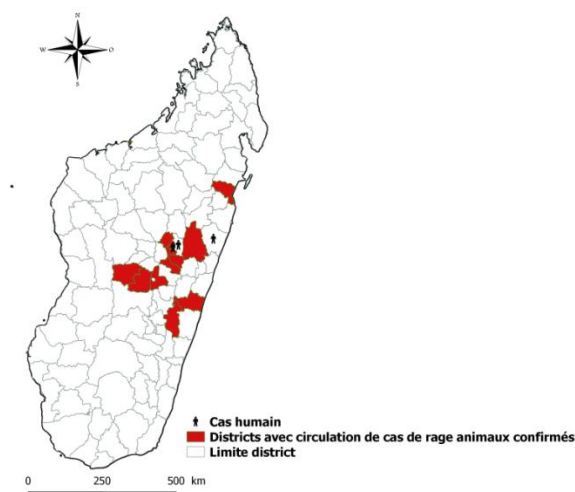


Figure 2 : Répartition géographique de la circulation rapportée de rage humaine et animale à Madagascar en 2019.

IV. Impact

Dans l'objectif de l'élimination de la rage humaine transmise par les chiens en 2030, la surveillance laboratoire de la rage permet actuellement de mesurer l'ampleur des efforts à fournir pour atteindre ces objectifs.

V. Productions scientifiques

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 SE, Guis H, Ramiandrasoa R, Ratovoson R, Randrianasolo L, Andriamananjara M, Heraud JM, Baril L, Metcalf CJE, Hampson K. *Vaccine*. 2019; 37 Suppl 1:A35-A44. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011. IF: 3,629
- **The potential effect of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in Gavi-eligible countries: a modelling study.** WHO Rabies Modelling Consortium ((Hampson K, Ventura F, Steenson R, Mancy R, Trotter C, Cooper L, Abela-Ridder B, Knopf L, Ringenier M, Tenzin T, Ly S, Tarantola A, Moyengar R, Oussiguéré A, Bonfoh B, Narayana DA, Sudarshan MK, Muturi M, Mwatondo A, Wambura G, Andriamandimby SE, Baril L, Edosoa GT, Traoré A, Jayme S, Kotzé J, Gunesequera A, Chitnis N, Hattendorf J, Laager M, Lechenne M, Zinsstag J, Chantalucha J, Mtema Z, Lugelo A, Lushasi K, Yurachai O, Metcalf CJE, Rajeev M, Blanton J, Costa GB, Sreenivasan N, Wallace R, Briggs D, Taylor L, Thumbi SM, Huong NTT.). *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(1):102-111. IF: 27,516

V.2. Communications orales : Néant

V.3. Communications affichées : Néant

Viro-Surv-Roug-Rub		Surveillance de la rougeole et de la rubéole à Madagascar	
Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY		Email : richter@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 26/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg		Lieux des travaux : Tous les districts de Madagascar	
Financement : - Organisation Mondiale de la Santé - Institut Pasteur de Madagascar			
Mots-clés : Surveillance, Rougeole, Rubéole, Madagascar			

I. Contexte et justification

La surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar a débuté après les campagnes des vaccinations de masse organisées en septembre et octobre 2004. Dans le cadre de cette surveillance, le laboratoire national de référence OMS (LNR) de l'IPM a pour mission de diagnostiquer l'infection par le virus de la rougeole et de la rubéole des patients suspects prélevés par les centres de santé sur tout le territoire malagasy. Les prélèvements biologiques (sang, écouillons gingivaux) des cas suspects de rougeole sont acheminés au LNR. Le diagnostic biologique 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'écouvillons gingivaux.

II. Faits marquants de l'année

A la suite de l'épidémie majeure de rougeole ayant affectée Madagascar depuis octobre 2018, le LNR a reçu, en 2019, 1 875 échantillons de sérum. Le taux des prélèvements reçus au laboratoire dans une bonne condition (température comprise entre 0 et +8°C) était de 95,7% (1 795/1 875). Le taux de performance relative à la réception des échantillons dans les 3 jours qui suivent la collecte des prélèvements était de 86,1% (1 615/1 875). Pour la détection des IgM antirougeoleux, la recommandation de l'OMS est de prélever du sang entre le 4^{ème} et le 28^{ème} jour post-éruption. En 2019, sur les 1 875 échantillons reçus pour le diagnostic, seulement 710 (37,9%) étaient adéquates (prélevé entre J4 et J28). La majorité des sérums (62%) avaient été prélevés dans les 3 jours suivant l'éruption. Ce taux d'adéquation des échantillons était donc très en-dessous des objectifs attendus (> 90%).

Sur le plan épidémiologique, l'âge médian des patients était de 6,5 ans (0 à 63 ans) avec une sex-ratio (M:F) de 1,02. Quatre cent trente-huit des 1 875 patients (25,4%) avaient des antécédents de vaccination contre la rougeole.

Pour le taux de notification de cas par les districts en 2019, sur les 114 districts sanitaires, il y avait 7 (6,1%) qui n'ont pas envoyé des prélèvements de sérums : Mananara avaratra, Bekily, Lalangina, Ihosy, Mahabo, Andapa et Antsohihy

La figure 1 synthétise le nombre de prélèvement traités au LNR et la proportion d'IgM antirougeoleux détecté. Globalement, en 2019, 967 prélèvements (51,6%) étaient positifs en IgM. Sur les 883 échantillons (47,1%) négatifs en IgM antirougeoleux, La recherche d'IgM antirubéoleux a été positive pour 122 patients, négative pour 749 et douteuse pour 12.

Dans le cadre du contrôle qualité, en 2019, 4 envois d'échantillons de sérums au Laboratoire Régional de Référence à Johannesburg en Afrique du Sud (« *National Institute for Communicable Diseases* », NICD), ont été organisés. Le score de concordance des résultats était de 97,4% pour la recherche d'IgM antirougeoleux

et de 99,0% pour la rubéole. Lors du contrôle de compétence pour la recherche d'IgM contre la rougeole et la rubéole organisé par l'OMS, le LNR a obtenu un score de 100%.

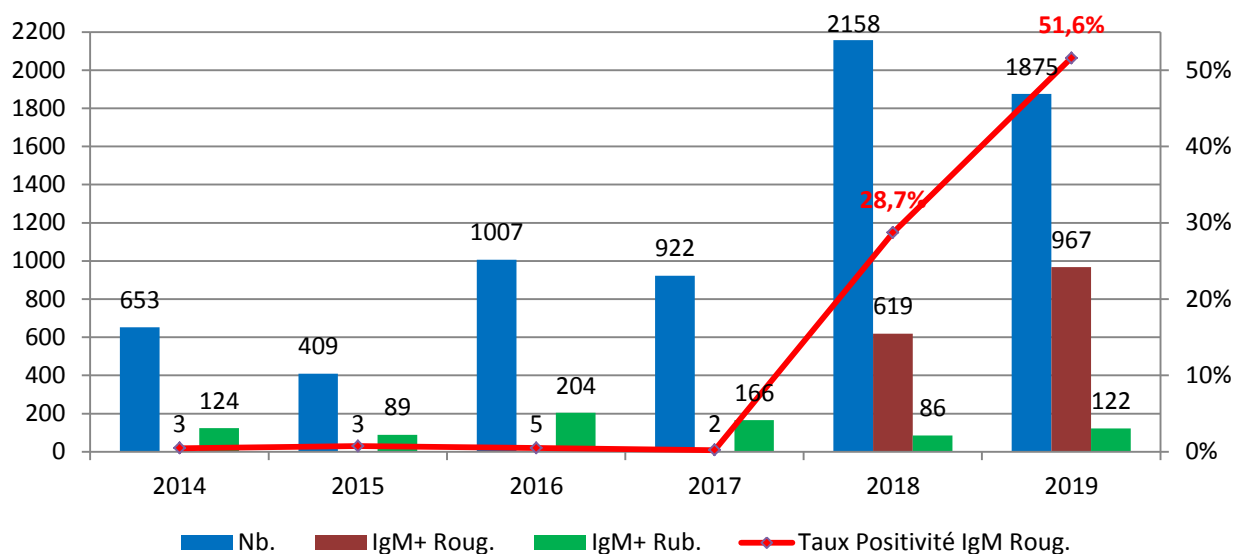


Figure1 : Le nombre des prélèvements de sérum traités au LNR et le taux de positivité en IgM rougeole entre 2014-2019

III. Impact

Les données du LNR rougeole sont essentielles dans le cadre de la surveillance de la rougeole à Madagascar. Elles permettent d'orienter les stratégies de vaccination ou de renforcement de la surveillance coordonnées par les autorités de santé. Les activités du LNR ont appuyé le ministère de la santé dans le cadre de la riposte à l'épidémie de rougeole à Madagascar. Le faible taux d'adéquation des prélèvements (37,2%) montre la nécessité de mettre en place des mesures correctrices à l'endroit des agents de santé afin d'effectuer les prélèvements adéquats.

IV. Production scientifique

IV.1. Publications

- Néant

IV.2. Communications orales

- **Maladies évitables par la vaccination : Polio et Rougeole.** Razafindratsimandresy R. Atelier de formation des Responsables des Centres de Surveillance Biologique de Référence sur les techniques des prélèvements et la remontée des données. 31 Janvier 2019. Antananarivo, Madagascar.
- **Surveillance virologique de la rougeole.** Razafindratsimandresy R. Atelier de formation des Responsables des Centres Hospitaliers dans la Région d'Analamanga. 09 Février 2019. Antananarivo, Madagascar.

IV.3. Communications affichées

- Néant

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 27/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Frédérique RANDRIANIRINA , Centre de Biologie Clinique, frederique@pasteur.mg		Lieux des travaux Institut Pasteur de 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 Paris pour la sous-traitance des analyses qu'il ne réalise pas.

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 avec l'unité de bactériologie expérimentale.

Le plateau technique comprend 4 secteurs : Hématologie, Bactériologie, Biochimie et sérologie, Anatomocytopathologie. L'accueil et secrétariat constituent le secteur Pré et post analytique.

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 sur la norme NF EN ISO 15189.

II. Faits marquants de l'année

Maintien de l'accréditation du laboratoire et du centre de prélèvement par le COFRAC sur la norme NF EN ISO 15189 notifié le 30 octobre 2019.

Augmentation des activités de 17% par rapport en 2018.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2019, le CBC a pris en charge **200 911 dossiers** pour une activité de **45 051 415 B**.

Secteur	Demandes	Nombres de B
Pré analytique	43 262	968 053
Biochimie/ sérologie	143 255	31 095 283
Hématologie	84 812	6 524 684
Microbiologie	31 836	5 320 715
LACP	6 223	1 142 680
CERBA	18 979	Non coté en 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 2019, le CBC a pris en charge 23 207 échantillons pour examens bactériologiques (tableau 1), dans le cadre de ses activités de diagnostic.

Tableau 1 : Répartition des prélèvements selon leur type

Types de Prélèvements	Nombres de prélèvements	Bactéries fréquemment isolées
ECBU	11 415	○ <i>E.coli</i> ○ <i>Autres entérobactéries</i> ○ <i>Enterococcus</i> ○ <i>Autres bactéries</i>
Prélèvements génitaux	7014	○ <i>E.coli</i> et <i>S.agalactiae</i> ○ <i>Enterobactéries</i> ○ <i>N.gonorrhoeae</i>
Coprocultures	1 000	○ <i>Campylobacter</i> ○ <i>Shigelles</i> ○ <i>salmonelle</i>
Hémocultures	1 015	○ <i>Enterobactéries</i> ○ <i>BGN non fermentaires</i> ○ <i>Staphylococcus spp</i>
Prélèvements respiratoires (expectorations, lavages broncho alvéolaires,...)	771	○ <i>S.pneumoniae</i> ○ <i>Entérobactéries</i> ○ <i>H.influenzae</i>
Prélèvements de suppurations superficielles	673	○ <i>Enterobactéries</i> ○ <i>S.aureus</i>
Prélèvements de suppurations profondes	225	○ <i>Enterobactéries</i> ○ <i>BGN non fermentaires</i>
Prélèvements de la sphère ORL	334	○ <i>H. influenzae</i> ○ <i>S.pneumoniae</i> ○ <i>Levures et Champignons</i>
Prélèvements de Bactériologie diverses	19	○ <i>Enterobactéries</i>
Liquides de ponction (LCR, Ascite, liquide pleural,...)	714	○ <i>Enterobactéries</i> ○ <i>S.pneumoniae</i>
Bout de cathéter ou dispositifs médicaux	27	○ <i>Enterobactéries</i> ○ <i>BGN non fermentaires</i>

Sur les 23 207 prélèvements, le laboratoire a isolé et identifié 4 670 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 2018..

Tableau 2 : 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>	2033	1587 (78%)	424 (21%)	450 (22%)	775 (38%)	14 (0.7%)	403 (20%)	30 (1%)
<i>Proteus</i>	102	**52 (51%)	16 (16%)	6 (6%)	19 (19%)	2 (2%)	22 (22%)	0
<i>Klebsiella</i>	653	*653 (100%)	255 (39%)	288 (44%)	279 (43%)	6 (0.9%)	262 (40%)	19 (3%)
<i>Enterobacter</i>	222	*222 (100%)	*222 (100%)	120 (54%)	106 (47%)	4 (1.8%)	100 (45%)	25 (11%)
<i>Citrobacter</i>	98	*98 (100%)	**84 (86%)	41 (42%)	47 (48%)	6 (6%)	34 (35%)	13 (13%)
Entérobactéries spp	121	**115 (95%)	**106 (88%)	29 (24%)	42 (35%)	25 (21%)	46 (38%)	4 (3%)
Entérobactéries	3229	2727 (84%)	1107 (34%)	934 (28%)	1268 (39%)	57 (1.8%)	867 (27%)	91 (2.8%)

AMP : ampicilline ; AMC : amino penicilline + acide clavulanique ; CRO : ceftriaxone ; CTX : cefoxitine (C3G) ; CIP : ciprofloxacine ; AMIK : amikacine ; GEN : Gentamicine ; CARBA : carbapénème (ertapénème) *Résistance naturelle ** Résistance naturelle pour certaines espèces

Note :

- 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 dans la majorité des cas.

Tableau 3 : Résistance des BGN non fermentaires aux antibiotiques

	TOTAL	TCC (%Rce)	TZP (%Rce)	CAZ (%Rce)	FEP (%Rce)	IMI (%Rce)	AMIK (%Rce)	CIP (%Rce)
<i>Pseudomonas</i> spp	195	88 (45%)	58 (30%)	47 (24%)	53 (27%)	14 (8%)	45 (26%)	78 (45%)
<i>Acinetobacter</i> spp	112	61 (54%)	66 (59%)	NA	45 (40%)	66 (53%)	63 (50%)	74 (59%)
BGN non fermentaires	307	149 (49%)	124 (41%)	47 (15%)	98 (32%)	80 (26%)	108 (35%)	152 (49%)

TCC : ticarcilline + acide clavulanique ; TZP : piperacilline + tazobactam ; CAZ : ceftazidime (C3G) ; FEP : cefpirome (C4G) ; IMI : imipénème ; CIP : ciprofloxacine ;

Note : - 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.

Tableau 4 : Résistance des *S. aureus* aux antibiotiques

ESPECE ou GENRE	TOTAL	METI R (% Rce)	ERY (% Rce)	GENTA (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>S. aureus</i>	339	39 (12%)	35 (10%)	34 (10%)	NT

METI : méticilline ou SARM ; ERY : érythromycine ; GENTA : gentamycine, VANCO : vancomycine.

Note : Les souches METICILLINE RESISTANTES sont souvent isolées des prélèvements hospitaliers.

Tableau 5 : Résistance des *S. pneumoniae* aux antibiotiques

ESPECE ou GENRE	TOTAL	PSDP (% Rce)	ERY (% Rce)	CRO (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>S. pneumoniae</i>	66	16 (24%)	20 (10%)	3 (6%)	5 (8%)

Pneumocoques à sensibilité diminuée aux pénicillines ; ERY : érythromycine ; CRO : ceftriaxone ; VANCO : vancomycine

PSDP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

On note une augmentation significative des PSDP (8% en 2018 vs 24 % en 2019)

Tableau 6 : Résistance des *H. influenzae* aux antibiotiques.

	TOTAL	AMC (% Rce)	NAL (% Rce)	SXT (% Rce)
<i>Haemophilus influenzae</i>	44	12 (27 %)	7 (16%)	26 (66%)

AMC : amino penicilline + acide clavulanique ; NAL : acide nalidixique ; SXT : sulfamethoxazole- trimethoprim

On note une augmentation de la résistance à l'AMC (19% en 2018 vs 27% en 2019) et au SXT (56% en 2018 vs 66% en 2019)

Tableau 7 : Résistance des *S.agalactiae* aux antibiotiques.

	TOTAL	AMP (% Rce)	ERY (% Rce)	SXT (% Rce)	GLYCOP (% Rce)
<i>S.agalactiae</i>	162	0 (0%)	13 (8 %)	3 (2%)	3 (2%)

AMP : ampicilline ; ERY : érythromycine ; SXT : sulfamethoxazole- trimethoprim; GLYCO : glycopeptides

Tableau 8 : Résistance des *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques

	TOTAL	CIP (% Rce)	CRO	SPCTINO	AZYT
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	78	78 (100%)	3 (4%)*	4	2

CIP : ciprofloxacin ; CRO : ceftriaxone ; SPCTINO : spectinomycine ; AZYT : azytromycine

La totalité des souches sont résistantes à la ciprofloxacin et a encore augmenté par rapport en 2018 et son utilisation n'est plus recommandée.

La réssiatnce des souches aux C3G est stable par rapport en 2018 (ceftriaxone en dose unique). C'est la molécule recommandée mais elle doit être utilisée à la bonne posologie et avec précaution pour ne pas favoriser l'augmentation de la résistance. L'apparition de la résistance aux C3G depuis 2017 est à confirmer et à surveiller.

Tableau 9: Résistance des *Enterococcus spp* aux antibiotiques

	TOTAL	AMP (% Rce)	FQ (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>Enterococcus faecalis</i>	393	0	109 (28%)	3%)

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.

Le 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. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia.** Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E, Sreng N, Le Hello S; Members of the BIRDY study group (Raheliarivao BT, Randrianirina F, Herindrainy P, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana JFM, Garin B, Collard JM, de Lauzanne A, Borand L, Piola P, Kerléguer A, Chon T, Touch S, Tarantola A, Goyet S, Lach S, Ngo V, Vray M, Diatta M, Faye J, Ndiaye A, Richard V, Seck A, Bercion R, Sow AG, Diouf JB, Dieye PS, Sy B, Ndao B, Guillemot D, Huynh BT, Seguy M, Watier L, Youssouf AA, Padget M). *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(2): 342-348. doi: 10.1093/jac/dky451. **IF: 5,113**
- **Epidemiology of Early-onset Bacterial Neonatal Infections in Madagascar.** Ranosiarisoa ZN, El Harrif S, Andrianirina AZ, Duron S, Simon-Ghediri MJ, Ramparany L, Robinson AL, Tsifiregna R, Randrianirina F, Ratsima E, Raymond J, Imbert P. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jan;38(1):76-81. doi: 10.1097/INF.0000000000001993. **IF: 2,317**
- **Meat and Fish as Sources of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, Cambodia.** Nadimpalli M, Vuthy Y, de Lauzanne A, Fabre L, Criscuolo A, Gouali M, Huynh BT, Naas T, Phe T, Borand L, Jacobs J, Kerléguer A, Piola P, Guillemot D, Le Hello S, Delarocque-Astagneau E; BIRDY study group (Raheliarivao BT, Randrianirina F, Herindrainy P, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana JFM, Garin B, Collard JM, de Lauzanne A, Borand L, Piola P, Kerléguer A, Chon T, Touch S, Tarantola A, Goyet S, Lach S, Ngo V, Vray M, Diatta M, Faye J, Ndiaye A, Richard V, Seck A, Bercion R, Sow AG, Diouf JB, Dieye PS, Sy B, Ndao B, Guillemot D, Huynh BT, Seguy M, Watier L, Youssouf AA, Padget M). *Emerg Infect Dis.* 2019 Jan;25(1). doi: 10.3201/eid2501.180534. **IF: 7,185**
- **Phenotypic and molecular characterisations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar.** Simo Tchuinte PL*, Rabenandrasana MAN*, Kowalewicz C, Andrianoelina VH, Rakotondrasoa A, Andrianirina ZZ, Enouf V, Ratsima EH, Randrianirina F, Collard JM. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Feb 11; 8:31. doi: 10.1186/s13756-019-0491-9. **IF: 3,224**

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- Néant

CBC-LACP		Laboratoire d'anatomocytopathologie	
Correspondant : Clairette RAHARISOLO		Email : claire@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 27/02/2020
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 avec le laboratoire CERBA Paris pour la sous traitance. Les panels d'analyses sont présentés dans le catalogue du laboratoire qui est en ligne (<http://www.pasteur.mg>).

II. Faits marquants de l'année

Augmentation des demandes d'examen cytologique divers de 15,25% et de 5,50% pour les FCU par rapport en 2018.

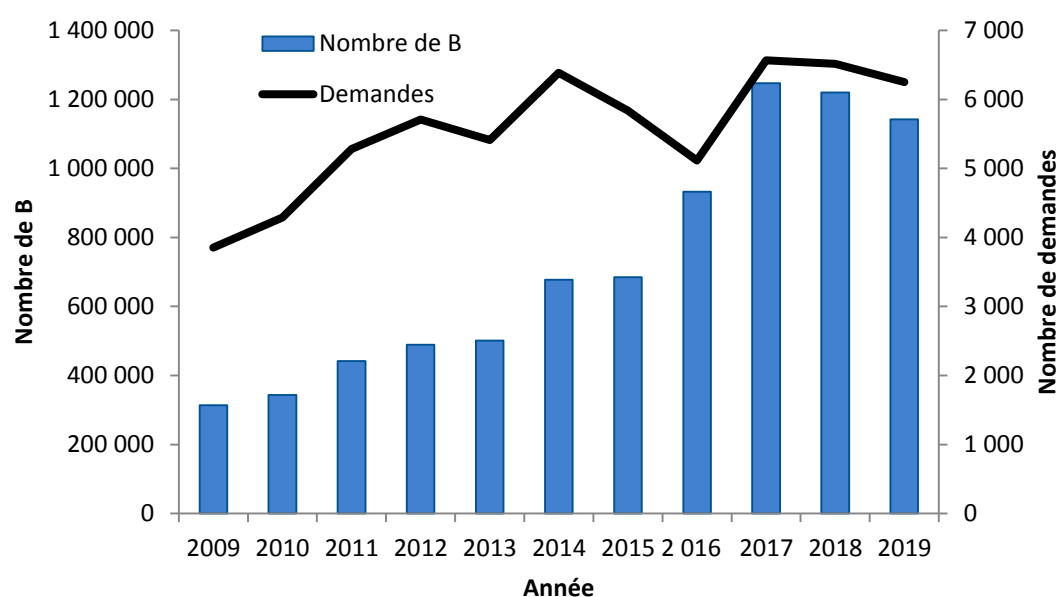


Figure 1 : évolution des activités du LACP de 2009 à 2019

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2019, le LACP a pris en charge 6 342 prélèvements pour une activité de **1 142 680 B**.

Répartition des dossiers enregistrés selon les examens demandés

- Examens anatomopathologiques et Immunohistochimiques	:	1728
- Frottis cervicaux utérins	:	3814
- Cytologies diverses	:	800

Tableau 1 : Comparaison des examens effectués en 2018 et 2019

	2018		2019	
	n	B	n	B
Frottis cervicaux utérins	3 615	578 400	3814	610 240
Examens anatomopathologiques	1 970	536 060	1651	411 800
Cytoponctions / cytologies diverses	681	104 850	800	120 300
Immunohistochimie	104	NA	77	NA
Total	6735	1247010	6370	1219310

Remarque : L'examen immunohistochimique n'est pas coté en B, il a un tarif fixe de 275 euros par demande.

III.1. Examens anatomopathologiques du 1^{er} janvier au 31 décembre 2019

Durant l'année 2019, 1641 demandes d'examens anatomopathologiques et/ou immunohistochimiques ont été enregistrés, ils correspondent à 1651 examens effectués. Les biopsies représentent les 58% des prélèvements avec un nombre de B égal à 197 040. Les pièces opératoires simples ou complexes étaient au nombre de 691 soient 214 760 B

Tableau 2 : Classification des résultats des examens anatomopathologiques

	Dossiers	%
Pathologie tumorale	567	34,6
Pathologie bénigne non tumorale	849	51,7
Prélèvements sans lésion particulière	186	11,3
Prélèvement non concluant	39	2,4
Total	1641	

Parmi les 1641 dossiers enregistrés, une pathologie tumorale a été observée sur 567 dossiers soit 34,6% 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 53,6% (304/567cas), les tumeurs bénignes font 46,4% (263/567 cas), les tumeurs secondaires ou métastatiques représentent 4,8% (27/567).

Les 71,4% (217/304 cas) des cancers primitifs ont été diagnostiqués chez des sujets de sexe féminin avec un âge moyen de 51,8 ans, et les 28,6% (87/304cas) chez des sujets de sexe masculin dont l'âge moyen est de 57,85 ans.

Tableau 3 : Localisations des cancers primitifs diagnostiqués en anatomopathologie

Localisation	n	%
Segment recto-colique	34	11,18
Col utérin	34	11,18
Ganglion (lymphome)	16	5,26
Prostate	14	4,61
Endomètre	10	3,29
Estomac	10	3,29
Appareil broncho-pulmoiaire	9	2,96
Œsophage	6	1,97
Ovaire	4	1,32
Thyroïde	4	1,32
Localisation diverses	58	19,08
Total	304	100

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 100 /217cas (46,08%), 34/ 217 cas (15,68%) et 17 /217 cas (7,83%).

Chez l'homme, les cancers colo-rectaux (17/87cas, soit 19,54%) et ceux de la prostate (14/87 cas, soit 16,09%) sont les plus fréquents. Ils sont suivis des lymphomes à localisation ganglionnaire avec 8/87 cas soit 9,19%). Cinq 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 6,

Etude immunohistochimique

Par rapport à l'année 2018, le nombre de demandes d'examen immunohistochimique est en baisse (77vs104 en 2018) car toutes les demandes avec dossiers de prise en charge ont été sous-traitées par Cerba. La moitié des demandes (38/77 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 4 à 6). Nous avons enregistré 3814 demandes de FCU (vs 3615 en 2018) avec un nombre de B égal à 610 240 vs 578 400 B en 2018, soit une augmentation de 5,50%.

Tableau 4 : FCU classification par catégorie

Catégorie	n	%
NILM	3682	96,54
OTHER	5	0,13
ATMAL	93	2,44
ATGLA	31	0,81
INCLASSABLE	1	0,03
Non satisfaisant	2	0,05
Total	3814	

Tableau 5 : FCU les atypies malpighiennes

Diagnostic	n	%
LSIL	18	19,35
HSIL	12	12,90
ASCUS	36	38,71
ASCH	19	20,43
CENK	3	3,23
CEK	5	5,38
Total	93	

Tableau 6: FCU les atypies glandulaires

Diagnostic	n	%
AGCSAI	13	41,94
AGC en faveur d'une néoplasie	11	35,48
Adénocarcinome in situ	0	0
AGC andométriales SAI	7	22,58
Total	31	

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 intraepithelial lesion
ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined

III.3. Cytologies liquidiennes :

En 2019, on a enregistré 797 demandes d'examen cytologique correspondant à 800 examens de cytologie diverse effectuée. (Tableau 7). Le nombre de B a augmenté de 15,25% par rapport à l'année 2018 : 120 300B vs 104850 en 2018,

Tableau 7 : cytologies liquidiennes

Types de prélèvement	n	%
Liquide pleural	241	30,1
Liquide d'ascite	114	14,2
LBA et liquide d'aspiration bronchique	190	23,8
Cytoponction thyroïdienne	61	7,6
LCR	48	6,0
Cytoponction ou écoulement mammaire	36	4,5
Urine ou cytoponction rénale	41	5,1
Liquide articulaire	16	2,00
Crachat	11	2,4
Autres liquides	42	7,6
Total	800	

IV. Impact

L'ouverture du laboratoire 24h/24 et 7j/7 au service du public a contribué à une prise en charge plus courte de délai de traitement des prélèvements et la disponibilité des résultats.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- Pas de publications

V.2. Communications orales

- Pas de communication orale

V.3. Communications affichées

- Bilan des cancers diagnostiqués au Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de 2007 A 2017. Raharisolo Vololonantenaina Clairette ; Rakotonanahary Narindra. IIIème Congrès National de la Société Malgache de Pathologie ; 24 – 25 septembre 2019 Académie Malagasy Antananarivo

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 12/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Alexandra BASTARAUD , LHAE, abastaraud@pasteur.mg - Jackson MAHAZOSAOTRA , LHAE, jackson@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : Salmonella, Vibrio, CNR			

I. Contexte et justification

Le laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) est accrédité COFRAC (Accréditation COFRAC n°1-1872, portée disponible sur www.cofrac.fr) pour la recherche, l'isolement, l'identification et la confirmation de *Salmonella* spp. dont *Salmonella* Typhi et Paratyphi, sur les produits destinés à la consommation humaine, à l'alimentation animale et sur les échantillons d'environnement du secteur agro-alimentaire. A ce titre, 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 (CBC). A la demande de l'Autorité Sanitaire Halieutique et dans le cadre du plan national de surveillance des produits de la mer, le LHAE a également mis en place la recherche, l'isolement, l'identification et la confirmation des *Vibrio* potentiellement entéropathogènes.

II. Faits marquants de l'année

Le fait marquant de l'année est la mise en place de la méthode normalisée ISO 21872-1 : 2017 pour la recherche des espèces entéropathogènes de *Vibrio* provoquant des maladies dans ou via le tractus intestinal chez l'homme. Les espèces détectables par cette méthode incluent *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae* et *Vibrio vulnificus*.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2019 le laboratoire a réalisé 30 isollements de *Salmonella* d'origine alimentaire, soit 0,6% d'échantillons positifs (Tableau 1.). Dans le cadre de la surveillance du *Vibrio* dans les produits de la mer, le laboratoire a reçu 375 échantillons dont 7 souches ont été confirmées en biologie moléculaire comme des *Vibrio parahaemolyticus* (*toxR*+, codant pour un activateur transcriptionnel), mais non producteurs de facteurs de virulence (*tdh*- et *trh*-, codant pour l'hémolysine).

Tableau 1 : Volume des activités de surveillance *Salmonella* et *Vibrio*, 2019

Activités	Nombre d'échantillons	Nombre de souches isolées	Echantillons positifs (%)
<i>Salmonella</i> spp.	5 164	30	0,6
<i>Vibrio</i> spp.	375	7	1,9
Total	5 539	37	0,7

Toujours dans le cadre de ses missions de CNR, le laboratoire a sérotypé par la technique classique d'agglutination, 37 souches du genre *Salmonella* dont 7 provenaient d'isolats cliniques (essentiellement, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi (9,12[Vi]:d;-). Le sérotype *S. Enteritidis* a été majoritairement associé à la filière aviaire pour laquelle les mesures contre la propagation des *Salmonella*

dans les élevages n'ont pas été suffisamment efficaces (Tableau 2). D'autres sérotypes ont eu de fortes spécificités avec certaines filières, comme Budapest (filière porcine) et Give (filière aviaire). La plus grande diversité des sérotypes a été observée dans la filière pêche (fruits de mer et poissons) avec 9 sérotypes identifiés sur 9 isolats : Sanjuan; Fulica; Victoria; Chiredzi; Kambole; Essen; Fulica; Galiena; Gallen. Aucun des aliments testés pour l'export n'était contaminé par *Salmonella* (0/3922 échantillons).

Tableau 2 : Origine des isolats de *Salmonella* et sérotypes identifiés par ordre croissant, 2019

Origines	Nombre d'isolats	Sérotypes identifiés (n)
Elevage aviaire	13	Give (4); London (4); Enteritidis (3); Budapest (1); Paratyphi A (1)
Isolats cliniques	7	Typhi (5); Enteritidis (1); Kisangani (1)
Découpe volaille	5	Enteritidis (3); Hissar (1); Muenster (1)
Poissons	5	Sanjuan (1); Fulica (1); Victoria (1); Chiredzi (1); Kambole (1)
Fruits de mer	4	Essen (1); Fulica (1); Galiena (1); Gallen (1)
Viande porcine	3	Budapest (3)
Total	37	Enteritidis (7); Typhi (5); Budapest (4); Give (4); London (4); Fulica (2); Chiredzi (1); Essen (1); Galiena (1); Gallen (1); Hissar (1); Kambole (1); Kisangani (1); Muenster (1); Paratyphi A (1); Sanjuan (1); Victoria(1)

IV. Impact

Le CNR maintient des outils de détection et de confirmation lui permettant de surveiller la présence de *Salmonella* et de *Vibrio* dans les produits destinés à l'export, mais aussi ceux destinés au marché intérieur (Grande distribution, traiteurs, cuisines collectives...).

Les infections à *Salmonella* restent parmi les principales causes d'infections bactériennes d'origine alimentaire. Le suivi des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques (CBC) permet une meilleure prise en compte sanitaire des cas de toxi-infections alimentaires. Par ailleurs, un large spectre d'animaux peut être porteur de *Salmonella* et l'évaluation des mesures de lutte contre leur propagation pour chaque filière est un élément clé pour le système national de sécurité sanitaire des aliments.

L'émergence de vibrions potentiellement entéropathogènes dans les produits de la mer doit être également surveillée, car risque de mettre en difficultés la filière pêche et aquaculture, au centre d'importants enjeux économiques.

V. Productions scientifiques

- Néant

SM-CVI	Centre de Vaccinations Internationales		
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA		Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 29/02/2020
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, vaccins 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, MENINGO A+C ainsi que la rupture depuis le fournisseur des TETAVAX et AVAXIM, les activités du CVI ont connu une baisse de 3,4%. L'annexe du Centre de vaccination a assuré 5,6 % des activités du CVI jusqu'au 31 mai 2019.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Distribution de 15 845 doses de vaccins administrés en 2019 au CVI selon le type de vaccins

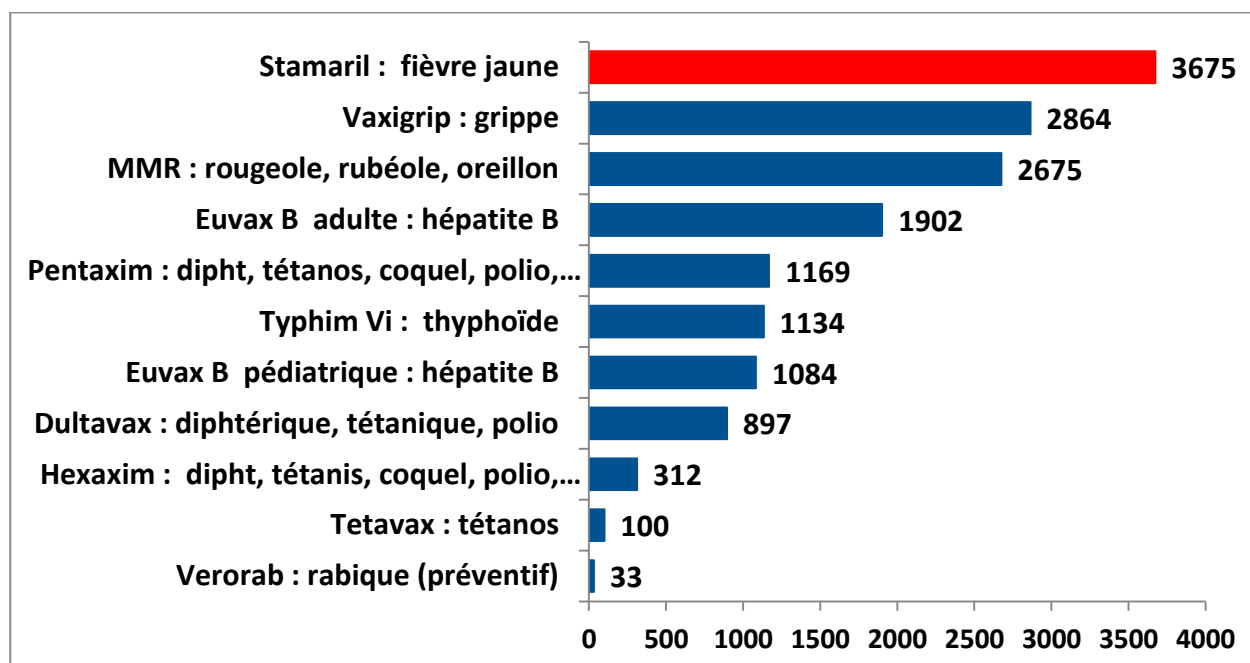


Tableau 2 : Test IDR à la tuberculine

Nature du produit	Nom générique du produit	2017	2018	2019
Tubersol	Tuberculine	457	392	307

5. Services Support

CRB-IPM		Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar	
Correspondant : Claudia FILIPPONE		Email : Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/04//03/2018
Responsable(s) de l'activité : - Claudia FILIPPONE			Lieux des travaux Madagascar
Mots-clés: ressources biologiques, souches, échantillons primaires, collections			

I. Contexte et justification

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) fait partie des huit instituts Pasteur G8 (Cambodge, Dakar, Côte d'Ivoire, Tunis, Guyane, Guinée, Centre Pasteur du Cameroun) du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) pour la mise en œuvre du projet biobanque. Compte tenu de la valeur des collections hébergées au sein de ces Instituts, le programme "Pasteur International Bioresources network" (PIBnet) a été créé. L'objectif de PIBnet est de favoriser des actions concertées entre ces instituts afin de rendre les ressources biologiques (et les données associées) du RIIP visibles et disponibles pour la communauté scientifique internationale. A cette fin, le CRB intègre des collections biologiques qui respectent les critères d'intégration préalablement définis.

II. Faits marquants de l'année

En 2019, le CRB-IPM a pu intégrer diverses collections biologiques de l'institut : souches virales de Chikungunya, des échantillons primaires. Par ailleurs, les aspects réglementaires sur la mise à disposition des ressources biologiques ont été mis à jour en accord avec le Protocole de Nagoya (Procédure de mise à disposition des collections biologiques CRB PO 05).

III. Activité synthétique

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

Plusieurs collections biologiques ont été intégrées au CRB-IPM. La qualité de chaque collection a été vérifiée en collaboration avec le déposant avant leur intégration.

Ainsi, en 2019, le CRB-IPM a intégré dans ses collections (Tableau 1) :

- Des souches virales de Chikungunya issus du diagnostic des arbovirus: le séquençage complet du génome viral a été déjà effectué afin d'assurer la qualité de chaque échantillon (Unité de Virologie) ;
- Des collections de plasma venant de l'étude de la peste asymptomatique et le rôle de la réponse immunitaire de l'hôte: c'est une collection « fermée », c'est-à-dire qu'elles seront disponibles à l'utilisation *in loco* par des utilisateurs externes dans le cadre des collaborations scientifiques (Unité Peste) ;
- Des échantillons primaires venant de l'étude des cas incidents et facteurs de risque de la leptospirose et de l'infection au virus West Nile (Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses) ;
- Des confettis de sang sur papier buvard reconditionnés provenant de l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique.

Tableau 1. Récapitulatif des collections intégrées au CRB-IPM en 2019

Désignation	Origine	Nombre	Unité déposant
Confettis de sang	Humaine	22 198	Epidémiologie et Recherche Clinique
Culot globulaire	Humaine	234	Immunologie des Maladies Infectieuses
Sérum	Humaine	888	Immunologie des Maladies Infectieuses
Souche virale de Chikungunya	Humaine	3	Virologie
Plasma	Humaine	1025	Immunologie des Maladies Infectieuses
Plasma	Humaine	525	Peste
Urine	Humaine	634	Immunologie des Maladies Infectieuses

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 de l'entité et des ressources biologiques disponibles en garantissant une visibilité à l'extérieur (e.g. catalogue). Par ailleurs, le site web présente les services offerts par le CRB-IPM, entre autres :

- La 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 ;
- L'identification et la 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) ;
- La mise à disposition d'échantillons biologiques de qualité.

III.3. Initiation de la démarche de mise à disposition des collections biologiques au CRB-IPM

- Grâce à la formation effectuée à la plateforme ICAReB (Investigation Clinique et Accès aux Ressources Biologiques), le CRB-IPM a pu mettre en place une procédure à suivre pour la mise à disposition des collections biologiques.

III.4. Test du logiciel RedCap pour la gestion des collections biologiques

- En collaboration avec l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, le CRB-IPM a commencé à utiliser le logiciel REDcap pour assurer la gestion des collections biologiques et la traçabilité des collections.

IV. Impact

La variabilité des différents types d'échantillons conservés au CRB-IPM permet de répondre aux besoins de la recherche scientifique actuelle.

Les actions menées au CRB de l'IPM contribuent à assurer la visibilité du patrimoine biologique au niveau national et international. Elles permettent de développer des collaborations et des partenariats pour le CRB-IPM.

V. Productions scientifiques

V.1. Communications orales

- **Centre de Ressources Biologiques, Institut Pasteur de Madagascar**, Filippone C, Spiegel A, Rasolofo V, Collard JM, Randriamoramanana A, Raritahiry R, Andriamahery F. Réunion PIBnet 2019. 24-25 janvier 2019. Institut Pasteur, Paris, France.

HSQE-HSE		Hygiène, sécurité et environnement	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/02/2020
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 figurent parmi les priorités de la direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Le service Hygiène, sécurité, qualité et environnement (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

Le service HSQE a piloté la destruction de 28 298 échantillons biologiques identifiés comme étant du matériel potentiellement infectieux (MPI) au poliovirus, dans le cadre du plan mondial (OMS) d'éradication et de confinement du poliovirus en laboratoire. La destruction de ces échantillons biologiques (selles, prélèvements naso-pharyngés, acides nucléiques) collectés par 7 unités depuis 2002 jusqu'au 31 décembre 2017, a été réalisée les 13, 16, 17 et 18 décembre 2019, conformément aux règles de sécurité et en présence des membres du Groupe Technique de Confinement du poliovirus.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Activités et réalisations en hygiène, sécurité et environnement en 2019

Activités	Réalisations
Vérifications périodiques réglementaires des installations et équipements dangereux ou à risque	Maintenance et requalification du laboratoire de sécurité biologique de niveau 3. Maintenance et requalification d'équipements de protection collective (PSM, sorbonnes, ...) : 68 Maintenance et inspection d'autoclave : 1 Maintenance et requalification réalisées par une entreprise agréée. Contrôle et inspection réalisés par un organisme mandaté par l'Etat.
Suivi de l'hygiène de la restauration collective (espace restauration du personnel)	107 échantillons analysés : 42 produits alimentaires, 36 matériels et 29 recherches de germes manu portés. 12 visites d'hygiène des locaux Analyses microbiologiques et visites d'hygiène réalisées par le LHAÉ

Tableau 1 : Activités et réalisations en hygiène, sécurité et environnement en 2019

Activités	Réalisations
Vérifications périodiques réglementaires des installations et équipements dangereux ou à risque	Maintenance et requalification du laboratoire de sécurité biologique de niveau 3. Maintenance et requalification d'équipements de protection collective (PSM, sorbonnes, ...) : 68 Maintenance et inspection d'autoclave : 1 Maintenance et requalification réalisées par une entreprise agréée. Contrôle et inspection réalisés par un organisme mandaté par l'Etat.
Suivi de l'hygiène de la restauration collective (espace restauration du personnel)	107 échantillons analysés : 42 produits alimentaires, 36 matériels et 29 recherches de germes manu portés. 12 visites d'hygiène des locaux Analyses microbiologiques et visites d'hygiène réalisées par le LHAE

IV. Impact

Tableau 2 : Impacts des activités en hygiène sécurité et environnement 2019

Activités	Impacts
Vérifications périodiques réglementaires des installations et équipements dangereux ou à risque	Sécurité des biens et des personnes Qualité de la stérilisation et de la décontamination
Suivi de l'hygiène de la restauration collective	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 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 Sécurité du transport des marchandises dangereuses

HSQE-MET		Métrologie	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Tiana RASOLONAVALONA, Service HSQE, navalona@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 2019, les 2 visites du Cofrac (les 18 et 19 juin 2019 puis, les 29 et 30 août 2019) concernaient essentiellement en l'évaluation des prestations de métrologie et d'audits internes réalisées pour le compte des laboratoires accrédités de l'IPM. Bien que les moyens humains et matériels du service HSQE soient encore limités, son personnel a su apporter le soutien nécessaire aux différents laboratoires en général et aux 2 laboratoires accrédités par le Cofrac en particulier.

Le recrutement d'un deuxième technicien en métrologie le 26/08/2019 a permis de consolider l'équipe «métrologie» du service, et d'améliorer le délai de réalisation des opérations d'étalonnage et de vérification métrologique demandées par les unités et services de l'IPM.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Activités réalisées en métrologie 2019

Activités	Réalisations
Etalonnages et/ou vérifications métrologiques des appareils de mesure et d'essais critiques	155 opérations d'étalonnage ou de vérification correspondant à 122 appareils appartenant à 8 unités/services. Opérations réalisées à la demande, selon les périodicités et spécifications métrologiques définies par les utilisateurs.
Gestion de la surveillance des enceintes et des locaux critiques (Système Cobalt)	137 points de mesure correspondant à 113 enceintes et 7 locaux appartenant à 16 entités Paramètres surveillés : température et taux de CO2

IV. Impact

Tableau 2 : Impact des activités en métrologie 2019

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) Anticipation sur les pannes de matériels

V. Productions scientifiques

- Néant

HSQE-QUAL		Management de la qualité	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Tiana RASOLONAVALONA , Service HSQE, navalona@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 Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement (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 de l'art médical et scientifique. 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 2019, étant considéré comme un prestataire « externe » et critique des laboratoires accrédités de l'IPM, le Service HSQE a reçu 2 visites du Cofrac les 18 et 19 juin 2019, puis les 29 et 30 août 2019 dans le cadre du maintien de l'accréditation du LHAÉ (norme NF EN ISO/CEI 17025 version 2017) et du CBC (norme NF EN ISO 15189 version 2012).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Activités réalisées en management de la qualité en 2019

Activités	Réalisations
Audits internes	5/6 audits réalisés pour 2 services, 10 jours d'évaluation sur site
Formation et habilitation	Habilitation en audit interne : 2 LHAÉ
Accompagnement	Activités limitées aux conseils apportés aux différents services demandeurs. La diminution de l'effectif du service à partir de mai 2019 n'a pas permis de réaliser des travaux d'accompagnement.

IV. Impact

L'ensemble des réalisations pendant l'année 2019 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, entre autres, au maintien de l'accréditation du LHAÉ et du CBC.

SM-DISP	Dispensaire		
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA		Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2020
Responsable(s) de l'activité : - Prisca ANDRIANTSALAMA , Service Médical, pandriatsalama@pasteur.mg - Fanirihaina ANDRIANANDRASANA RALAIVAO , Service Médical, fanirihaina@pasteur.mg - Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA , Service Médical, rmirado@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 24% (6907 en 2019 consultations vs 5554 en 2018).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre de différentes consultations et visites

Type de consultations	2017	2018	2019
Consultations générales	4 619	5 356	6 722
Visite systématique	261	9	11
Visite d'embauche	120	114	119
Visite de reprise	20	43	37
Consultation pour accident à l'exposition au	2	9	2
Consultation pour accident de travail	12	13	16
Total	5 034	5 554	6 907

Tableau 2 : Suite des différentes consultations

Suite des différentes consultations	2017	2018	2019
Arrêt de travail	18	41	42
Repos médical	249	467	849
Prélèvement grippe	36	9	10
Prélèvement rougeole	-	6	7
Prophylaxie	289	287	197
Hospitalisations	42	22	36

Tableau 3 : Nombre et pourcentage des consultants suivant les motifs de consultations

Motifs de consultations	Nombre de patients	%
Maladies aiguës	2 704	43,2
Maladies chroniques	1 674	26,7
Autres	1 884	30,1

6. Formations et expertises

Thèse de sciences

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Odile Lalainasoa RIVOARILALA. Détection rapide d'espèces bactériennes et de gènes de résistance par la technique LAMP. Université d'Antananarivo (Madagascar). Thèse soutenue le 21 février 2019 ; résultat très honorable avec félicitations du jury
- Andriniaaina RAKOTONDRAO. 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 soutenue le 27 novembre 2019 ; très honorbale avec félicitations du jury
- Azimdine HABIB. Etude de la relation entre composition du Microbiote bactérien intestinal et présence de parasites Intestinaux lors de la Malnutrition. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 17 mars 2017 au 16 mars 2020 (3 ans)
- Mamitina Alain Noah RABENANDRASANA. Dynamique et évolution de la résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* à Madagascar et dans l'Océan Indien. Du 25 janvier 2018 au 24 janvier 2021 (3 ans)

Unité d'Entomologie Médicale

- Rovasoa 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)
- Tsarasoa 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)
- Tsiriniaina 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). Du 1^{er} octobre 2018 au 30 septembre 2019 (1 an)

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- 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)
- Jean Marius RAKOTONDRA MANGA. Evolution de l'infection plasmodiale à Madagascar : Utilisation des données des études cliniques et modélisation de données de surveillance épidémiologique comme appui au programme de lutte. Sorbonne Université, Paris (France). 2018-2021 (3ans)

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)

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
- 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. Thèse de Sciences (en cours de préparation), Université de Mahajanga (Madagascar). Juillet 2016 à Septembre 2019 (3 ans)

Unité de Virologie

- Harinirina Aina RABEMANANJARA. 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. Saisonnalité et Phylodynamie des virus respiratoires syncytiaux circulant à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 24 juillet 2018 au 31 juillet 2021 (3 ans)

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Alexandra BASTARAUD. Facteurs environnementaux et qualité microbiologique de l'eau potable dans les villes à faible revenu, cas de Madagascar. Université de Paris-Saclay (France). Du 22 novembre 2012 au 30 août 2019 (7 ans à temps partiel). Thèse soutenue le 30 août 2019.

Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentiste)

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)
- 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)

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Noro Nomena RANDRIAMBELOMANANA. Multiplicité de l'infection plasmodiale à *Plasmodium falciparum* sur les hautes terres centrales de Madagascar. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Du 14 octobre 2019 au 30 avril 2020 (6 mois).

Unité de Virologie

- Arvé RATSIMBAZAFY. Développement de nouveaux outils pour le diagnostic de la rougeole. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Du 25 février au 31 août 2019 (6mois).

Centre de Biologie Clinique

- Niadina RAMAROMANJAKA. Infections urinaires : profil et évolution de l'antibiorésistance des souches isolées à l'IPM 2014-2019. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Du 3 octobre 2019 au 30 avril 2020 (6mois).

Master2, Master pro, DEA et équivalents

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Annonciade MOLINET, stage pratique dans le cadre de Master 2, BMC Mention Recherche Infectiologie fondamentale, Université Claude Bernard, Lyon 1, France. Du 2 janvier au 25 mai 2019 (5 mois).

Unité d'Entomologie Médicale

- 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)
- Julie RANTOARISOA. Evaluation en conditions semi-contrôlées d'une nouvelle formulation insecticide à base de clothianidine pour la lutte contre les vecteurs du paludisme à Madagascar. Master 2, Institut Supérieur Polytechnique (Madagascar). Du 22 février 2019 au 30 septembre 2019 (7 mois). Mémoire soutenu le 31 octobre 2019.
- Annick RAVELOSON. Révision des modes opératoires pour la détermination de la sensibilité de la puce du rat *Xenopsylla cheopis* aux insecticides. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} mars 2019 au 29 novembre 2019 (9 mois)

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Mihaja RASOLOHERY. Analyse spatio-temporelle des points de sources d'épidémie de peste et du flux de recours aux traitements : 2013-2018. Master 2, Université d'Antananarivo. Du 25 février au 29 novembre 2019 (9 mois).
- Laurence RANDRIANASOLO. Classification des principaux motifs d'admissions hospitalières à Madagascar à partir des données collectées par le réseau hospitalier sentinelle (18 hôpitaux) de septembre 2014 à juillet 2018. Master 2, Santé Publique e-learning ISPED, Université de Bordeaux. Du 1^{er} septembre 2017 au 20 juin 2019 (2 ans). Mémoire soutenu le 2 juillet 2019.
- Reziky MANGAHASIMBOLA. Master 2 en Expertise et Ingénierie des Systèmes d'Information en Santé. Université Aix Marseille. De septembre 2018 à juin 2019 (15 mois)
- Andry Nathia Sandro RANDRIANIRISOA. Diplôme d'Etude Supérieur Universitaire (Méthode Statistique et Epidémiologique en Santé). Université Aix Marseille. De septembre 2018 à juin 2019 (15 mois).
- Maheninasy RAKOTONDRAINIMPIANA. Infection tuberculeuse latente chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 12 ans dans la Commune Urbaine de Moramanga, Madagascar. Master 2, CNAM Paris (France). Du 21 mai 2019 au 15 novembre 2019 (5 mois). Mémoire soutenu le 11 décembre 2019.
- Claire LEBLANC. La rage à Madagascar : 3 études sur les connaissances et pratiques des Centres de traitements antirabiques, des vétérinaires et dans la communauté de Moramanga. Master 2, Pasteur CNAM (France). Du 1^{er} juin 2019 au 31 octobre 2019 (5 mois)
- Angélique MULLER. Perceptions des facteurs de risque de transmission de maladies parasitaires liées au péril fécal et à la vie lacustre des villages riverains du lac Itasy. Utilisation de la méthode Q. Master 2, ISPED Université de Bordeaux. Du 25 mars au 16 août 2019 (5 mois)

- Lou MACAUX. Evaluation des nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose intrathoracique chez l'enfant à Antananarivo : Approche à classe latente. Master 2, Université Paris Sud, Paris XI. Du 14 février au 20 juin 2019 (4 mois)
- Marine NADAL. Analyses des résultats de l'étude sur la leptospirose et l'infection au virus West-Nile au sein des patients présentant des signes évocateurs, hospitalisés au Centre Hospitalier Régional d'Ambatondrazaka à Madagascar. Master 2 Santé option Epidemiologie, Université Pierre et Marie Curie ParisVI. Du 17 février au 26 juin 2019 (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 septembre 2018 au 26 juin 2019 (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). Mémoire soutenu le 9 décembre 2019.
- 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 Anjozorobe. Master 2, Université de Bologna (Italie). Du 1^{er} février 2018 au 28 février 2019 (1 an)

Internat qualifiant

Centre de Biologie Clinique

- Sitraka Stella ANDRIAMAMONJISOA. Immunologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 3 juin au 31 juillet 2019 (2 mois)
- Sylvio Dera ANDRIANTAHIANA. Bactériologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 26 novembre 2018 au 21 juin 2019 (6 mois)
- Fidèle Tsany Bethino LANTONANTENAINA. Bactériologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} août au 30 octobre 2019 (3 mois)
- Hery Liva Sambany RASOANARIVAO. Parasitologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 22 novembre 2019 au 21 février 2020 (3 mois)

Autres stages

Unité de Bactériologie Expérimentale

- 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)

Unité d'Entomologie médicale

- Hanitriniavo RAJAONARISON. Techniques d'élevage et de collecte des diptères vecteurs d'arbovirus. Licence 3, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} mars 2019 au 31 juillet 2019 (5 mois).

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Rova Fanantenana RAKOTO ANDRIAMIHAJA. Master I en Finance et Comptabilité, Université d'Antananarivo. Du 8 Avril au 8 Mai 2019 (1 mois)
- Yannick GRIMAUD. Collaborateur du groupement de Défense Sanitaire de la Réunion. Du 13 au 17 Mai 2019
- Arsène KOUASSI ADOU. Les constructions socio-territoriales des inégalités : diagnostic territorial et aide à la décision. Université Félix Houphouët Boigny. Du 22 au 26 Mars 2019
- Veras Narjara GROSSMAN. Determining Bushpig (*Potamochoerus larvatus*) distribution by use of Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA). Master 2 CADMS School of Veterinary Medicine at the University of California à Davis, USA. Du 15 octobre au 13 décembre 2019 (2 mois)

Unité des Mycobactéries

- Catherine-Audrey BOUTIN. Génomique des souches de *Mycobacterium tuberculosis* associées aux TB extrapulmonaires. Thèse de médecine, Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (Canada). Du 29 juillet au 22 août 2019 (1 mois)
- Marylise DRAPEAU. 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. Thèse de médecine, Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (Canada). Du 29 juillet au 22 août 2019 (1 mois)

Unité Peste

- Kathryn SCOBIE. Optimising rodent control strategies. PhD, Université of Aberdeen, UK. Du 8 avril au 10 Juin 2019 ; 11 Juillet au 1^{er} Octobre 2019 et 8 Novembre au 3 Décembre 2019 (2ans)

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Nomena Gabriella RAKOTOARIMANANA. Les recherches thérapeutiques pour le paludisme. Stage d'observation, université de La Réunion. Du 16 décembre 2019 au 6 janvier 2020 (3 semaines)

Unité de Virologie

- Liantsoa RASOANARIVO. Analyse PCR pour la détection de picornavirus sur des tortues. PhD, Fondation Durell, Antananarivo, Madagascar. Du 2 mai au 31 décembre 2019 (8 mois)
- Sarah GUTH. Les virus zoonotiques des chauves-souris. PhD, Université de la Californie à Berkley, USA. Du 6 décembre 2018 au 24 janvier 2019 (2 mois)
- Alonge MATTINA. Reproduction et immunité virale chez les roussettes de Madagascar. PhD, Université de la Californie à Berkley. Du 16 décembre 2018 au 20 janvier 2019 (1 mois)
- Angelo François ANDRIANAINA. Initiation aux différentes techniques de détection moléculaire d'agent pathogènes à partir de prélèvement d'animaux sauvages. Stage d'observation, université d'Antananarivo. Du 4 mars au 31 mars 2019 et du 28 mai au 17 juillet 2019 (3 mois)

Centre de Biologie Clinique

- Urrico BEMANANJARA, Jacob Harvel RANDRIAMPANOMEZANTSOA, Sylvano Vazahanisoa ARIFADHOU, Serge Lydianne HERMANN, Marie Orelia KALAVITA, Mamiratra RAEISON. Stage en Biologie Médicale. Licence, Institut de Formation Inter-Régional des Paramédicaux (IFIRP), Antananarivo. Du 3 mars au 24 mai 2019 (3 mois)
- Marie Jessica RASOANANTENAINA, Solofonirina ANDRIANARISOA, Marisikanirina Thierry RAKOTOARIVONY, Maminiaina Diana RAKOTONIRINARIJAONA, Manitra fanomezantsoa RAMILIARISON, Hezekia André LEMITSARA. Stage en Biologie Médicale. Licence, Institut de Formation Inter-Régional des Paramédicaux (IFIRP), Antananarivo. Du 11 juin au 3 septembre 2019 (3 mois)
- Tsilavina Mamisoa Jean Luc RAVELOMANANTSOA, Tsieke Joseito TANTELY, Nampoina MIALINANTENAINA, Gaston Toky Pascaldia RABAKEDAROSON, Sitina Lorada ANDRIAMASOANDRO,

Eulalie Patricia RAZAFITAHINA, Hajatiana RAHARISON. Stage en Biologie Médicale. Licence, Institut de Formation Inter-Régional des Paramédicaux (IFIRP), Antananarivo. Du 9 septembre au 13 décembre 2018 (3 mois)

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Navin SRENG. Management de la qualité en laboratoire. Formation continue, Institut Pasteur du Cambodge. Du 3 janvier au 2 mars 2019 (2 mois)
- Celijiza RANDRIANJAFY. Détection et quantification du white spot syndrom virus chez les crevettes. Licence (L3), Institut Supérieur Polytechnique (Madagascar). Du 15 avril au 15 Juillet 2019 (3 mois)
- Mandanirina RAFALIMANANA. Analyses microbiologiques des aliments. Licence (L2), Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo (Madagascar). Du 23 au 27 septembre 2019 (5 jours)
- Niaina RAFARALAHY. Analyses microbiologiques des aliments. Licence (L2), Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo (Madagascar). Du 23 au 27 septembre 2019 (5 jours)
- Patricia RAKOTONIMARO. Contrôle de la qualité microbiologique des yaourts faits maison. Niveau Licence (L3), Faculté des Sciences (Madagascar). Du 16 septembre 2019 au 8 novembre 2019 (2 mois)
- Rova RATOLOJANAHARY. Analyses physico-chimiques et microbiologiques de l'eau. Licence (L2), Faculté des Sciences (Madagascar). Du 11 novembre 2019 au 11 décembre 2019 (1 mois)
- Sandrata RAZAFINIRANTSOA. Analyses physico-chimiques et microbiologiques de l'eau. Licence (L2), Faculté des Sciences (Madagascar). Du 11 novembre 2019 au 11 décembre 2019 (1 mois)
- Yolande RASOLOARISATA. Epidémiologie-surveillance des maladies des crevettes. Licence (L3), Faculté des Sciences (Madagascar). Du 14 octobre 2019 au 13 décembre 2019 (2 mois)

Formations données

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Mamitiana Alain Noah RABENANDRASANA. Formation interne en Bioinformatique. Institut Pasteur de Madagascar. 11 heures, chercheurs et techniciens de l'unité de Bactériologie expérimentale. Mai 2019

Unité d'Entomologie Médicale

- Romain GIROD, Mireille HARIMALALA, Tojo RAMIHANGIHASON, Etienne TATA, Anjatiana ANDRIANAJA, Mandimby RAJAONARIMANANA, Rova RAFALIMANANA. Atelier technique « Surveiller la résistance aux insecticides des puces vectrices de la peste : pratiques sur le terrain et analyses au laboratoire ». Institut Pasteur de Madagascar. 40 heures, personnels techniques du Ministère de la Santé Publique (niveau central et périphérique). Du 20 au 24 août 2019.
- Romain GIROD, Fara RAHARIMALALA, Luciano TANTELY, Lala ANDRIANAIVOLAMBO, Fidelis AMBININTSOA, Olga VOLOLONIAINA, Malala RAKOTOMANGA. Formation sur le Paludisme : Enjeux et défis de la lutte contre le paludisme à Madagascar. Institut Pasteur de Madagascar. 80 heures, chercheurs, techniciens/ingénieurs, étudiants. Du 4 au 15 mars 2019.
- Mireille HARIMALALA. Enseignement en génie génétique : cours théorique et travaux dirigés. Université d'Antananarivo, Faculté des sciences. 11 heures, étudiants en Master. Les 31 juillet, 1^{er} et 8 août 2019.

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Groupe Santé et Géomatique (IPM/CIRAD). Systèmes d'Information Géographiques (SIG) et Analyses Multicritères Spatialisées (AMS) appliquées à la santé. Institut Pasteur de Madagascar. 70 heures, Cours internationaux du RIIP (co-financé par DHHS). Du 8 au 19 avril 2019
- Hobiniaina Anthonio RAKOTOARISON. Télédétection et SIG. Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 40 heures (télédétection) et 40 heures (SIG), Master 2 Ressources Minérales et Environnements (Cycle académique). Mai à août 2019

- Hobiniaina Anthonio RAKOTOARISON. Télédétection et SIG. Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 25 heures (télédétection) et 25 heures (SIG), Licence 2 Mines et Environnements (Cycle professionnel). Septembre à octobre 2019
- Fanjasoa RAKOTOMANANA. Géomatique et risques sanitaires. Institut et Observatoire de Géophysique Antananarivo (IOGA), Université d'Antananarivo, 10h, Master 2 en Sciences et Technique en Géophysique et Géomatique (MSTGG). Du 26 juillet et 2 août 2019.
- Chiarella MATTERN. Analyse qualitative : comment remplir une grille d'analyse. Institut Pasteur de Madagascar. 4h, coordinateurs de projets SaSS. 25 mars 2019.
- Chiarella MATTERN. Introduction à la socio-anthropologie de la santé. Université Catholique de Madagascar. 20h, étudiants M2 filière « population et développement ». Mai à juin 2019.
- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA, Andres GARCHITORENA. E²M² : Ecological and Epidemiological Modeling in Madagascar (rôle de mentor, 3ème édition). Centre ValBio Ranaomafana et Institut Pasteur de Madagascar. 80 heures, jeunes chercheurs internationaux. Du 12 au 21 janvier 2019.
- Daouda KASSIE. Sessions de formations régionales des administrateurs réseaux pour l'utilisation et le contrôle de la plateforme KoboToolBox (KTB) dans le cadre du PRAPS. Dakar (Sénégal). Du 10 au 15 mars 2019.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Inès VIGAN-WOMAS (Directrice), Emma RAKOTOMALALA, Anjanirina RAHANTAMALALA, Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA et Rado Lalaina RAKOTOARISON. Formation sur le paludisme « enjeux et défis de la lutte contre le paludisme à Madagascar ». Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 80 heures, chercheurs, techniciens et étudiant en Master 2 travaillant dans la lutte contre le paludisme. Du 4 au 15 mars 2019.

Unité des Mycobactéries

- 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 2019

Unité Peste

- Laboratoire Central de la Peste (LCP), Unité Peste. Diagnostic moléculaire de la peste. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 80 heures, biologistes et techniciens du Ministère de la santé publique. Du 7 au 18 octobre 2019.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène. Site d'Authentic Products Madagascar, Sambava. 20 heures, APM Sambava. Du 14 au 18 janvier 2019
- Hélène HABERT. Formation à l'HACCP. Site d'Authentic Products Madagascar, Sambava. 20 heures, APM Sambava. Du 14 au 18 janvier 2019
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Formation aux Bonnes Pratiques de Laboratoire. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, COPEFRITO. Du 4 au 8 février 2019
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, COPEFRITO et PECHEXPORT. Du 18 au 22 février 2019
- Alexandra BASTARAUD. Initiation à l'ISO/CEI 17025 : 2017. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 18 heures, SOCOLAIT. Du 25 au 27 février 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 12 heures, LATRAGNA Products Madagascar. Du 14 au 15 février 2019.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, SMIA. Du 4 au 8 mars 2019

- Jackson MAHAZOSAOTRA. Formation aux Bonnes Pratiques de laboratoire. Sur site SOCOLAIT, Antsirabe. 35 heures, SOCOLAIT. Du 11 au 15 mars 2019
- Alexandra BASTARAUD. Laboratoire d'autocontrôle en chimie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, ACIPENSER. Du 18 au 22 mars 2019
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, QMM. Du 18 au 22 mars 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène. Site Biovanilla, Sambava. 12 heures, Biovanilla. Du 4 au 8 mars 2019
- Hélène HABERT. Formation à l'HACCP. Site Biovanilla, Sambava. 20 heures, Biovanilla. Du 4 au 8 mars 2019
- Hélène HABERT. Maîtrise de l'audit interne en HACCP. Annexe au LHAE, Tamatave. 7 heures, SOPRAL. Du 11 au 12 mars 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène. Site Le Complexe, Antananarivo. 32 heures, Le Complexe. Du 15 au 23 mars 2019
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, Ets MANANJARA. Du 08 au 12 avril 2019
- Alexandra BASTARAUD. Maîtrise des risques allergènes par l'HACCP. Site AVITECH, Talatamaty. 14 heures, MADCO. Du 26 avril au 29 mai 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène, en économat. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 3 heures, Madafood. Le 15 avril 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène en restauration. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 12 heures, Cercle MESS Soanierana. Du 16 au 17 avril 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène en boucherie - charcuterie. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 12 heures, Shoprite. Du 18 au 19 avril 2019
- Séfatie RALISON. Pratique de l'HACCP. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 16 heures, Cercle MESS Soanierana, Jumbo SCORE, UNIBISC. Du 31 au 23 mai 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène en grande et moyenne distribution. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 3 heures, Jumbo SCORE. Le 21 mai 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène. Site Agro - Ressources, Antalaha. 20 heures, Agro - Ressources. Du 17 au 21 juin 2019
- Hélène HABERT. Pratique de l'HACCP. Site Agro - Ressources, Antalaha. 20 heures, Agro - Ressources. Du 17 au 21 juin 2019
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène en fruits et légumes. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 12 heures, PATMAD. Du 30 au 31 juillet 2019
- Alexandra BASTARAUD. Inspection des laboratoires d'autocontrôles. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, Autorité Sanitaire Halieutique. Du 08 au 12 juillet 2019.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, AQUALMA. Du 15 au 19 juillet 2019.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, AQUALMA et LAW FRERES. Du 22 au 26 juillet 2019.
- Hélène HABERT. Comprendre le référentiel BRC/IFS. Annexe au LHAE, Tamatave. 18 heures, SOFREX et MADCO. Du 26 au 28 août 2019.
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène en Boulangerie. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 12 heures, PROPAIN. Du 22 au 23 août 2019.
- Séfatie RALISON. Pratique de la méthode HACCP. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 16 heures, PATMAD. Du 19 au 21 août 2019.

- Jackson MAHAZOSAOTRA. Bonnes Pratiques de laboratoire. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, PFOI. Du 05 au 09 août 2019.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, AQUAFOOD. Du 19 au 23 août 2019.
- Alexandra BASTARAUD. Inspection des laboratoires d'autocontrôles. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, Autorité Sanitaire Halieutique. Du 9 au 13 septembre 2019.
- Hélène HABERT. Pratique de l'HACCP. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 35 heures, ACIPENSER. Du 14 au 18 octobre 2019.
- Séfatie RALISON. Formation aux Bonnes Pratiques d'Hygiène. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 12 heures, PSF, MADAPECHE, PATMAD. Du 21 au 22 octobre 2019.
- Séfatie RALISON. Pratique de l'HACCP. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. 16 heures, AMCHO, MADAPECHE, Cercle MESS Soanierana. Du 23 au 25 octobre 2019.

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- Tiana RASOLONAVALONA. Biosécurité et biosureté. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo. Dix-sept personnels de santé (médecins, biologistes et techniciens) issus de 8 CHRR et 6 CHUs. Le 8 octobre 2019.

Formations reçues

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Noah RABENANDRASANA. NGS, bioinformatique, phylogénie moléculaire dans le cadre du son projet de thèse (Dynamique et évolution de la résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* à Madagascar et dans l'Océan Indien). Du 18 Septembre au 19 décembre 2019 (Stage couvert par une Bourse du Gouvernement Français (Campus France) 2019). Unité d'Ecologie et Evolution de la Résistance aux Antibiotiques de l'Institut Pasteur, Paris.
- Azimidine HABIB. NGS, analyses métagénomiques 16S et 18S du microbiote intestinal. De juillet à décembre 2019 (Stage couvert par un financement du projet FSP MALINEA). BIOMICS sous la supervision du Dr Catherine Dauga, Institut Pasteur, Paris, France.
- Lala RAFETRARIVONY et Lova Maminirina ANDRIANONIMIADANA. Formation théorique sur la Surveillance microbiologique et épidémiologique des maladies infectieuses (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Vibrio*, Résistance aux antibiotiques). Du 27 au 29 mars 2019,
- Lala RAFETRARIVONY. Stage pratique en expertise des entérobactéries avec suspicion de production de carbapénèmases. Du 30 septembre au 24 octobre 2019. Centre National de Référence associé de la résistance aux antibiotiques Service de Bactériologie-Hygiène, CHU de Bicêtre, Paris, France.
- Lova Maminirina ANDRIANONIMIADANA. Stages pratique. Du 2 au 20 décembre 2019. Centre National de Référence des *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, Institut Pasteur à Paris, France
- Pierrette Landrie SIMO TCHUINTE. Advanced Course in "Molecular Approaches to Clinical Microbiology in Africa". Du 6 au 13 septembre 2019. KEMRI (Kenya Medical Research Institute) , Nairobi, Kenya.

Unité d'Entomologie Médicale

- Olga VOLOLONIAINA, Mihary RAZAFIMAMONJY. Cours de français. Depuis janvier 2019. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- Luciano TANTELY, Sylviane MIHARISOA, Manou RAHARINIRINA, Lala ANDRIANAIVOLOMBO, Olga VOLOLONIAINA, Mihary RAZAFIMAMONJY, Haja VELONIRINA, Fidelis ANBININTSOA, Manda ANDRIAMIARIMANANA, Hanitriniavo RAJAONARISON. Cours d'initiation à l'identification des Culicoides. Du 15 au 26 avril 2019. CIRAD/IPM, Antananarivo, Madagascar.
- Tojo RAMIHANGIHAJASON. Règlement pour le transport de marchandises dangereuses (IATA). Du 14 au 17 mai 2019. Air Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

- Lucienne TOKINIAINA, Fidelis AMBININTSOA. Règlement pour le transport de marchandises dangereuses (IATA). Du 21 au 24 mai 2019. Air Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Ravo RAKOTOBE HARIMANANA, Annick RAVELOSON, Sylviane MIHARISOA, Manambina RANDRIANJATOVO. Formation en ligne : Medical entomology. Du 15 mars au 15 mai 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Fara RAHARIMALALA, Malala RAKOTOMALALA, Olga VOLOLONIAINA, Manambina RANDRIANJATOVO, Annick RAVELOSON. Formation approfondie aux méthodes biochimiques et moléculaires pour la détection des mécanismes de résistance aux insecticides. Du 19 au 30 juin 2019. IRD/IPM, Antananarivo, Madagascar.
- Malala RAKOTOMALALA, Olga VOLOLONIAINA. Cours d'anglais, Depuis août 2019. IPM, Antananarivo, Madagascar
- Tojo RAMIHANGIHAJASON. Formation à l'utilisation du laboratoire mobile de l'IPM. Du 8 au 12 juillet 2019. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- Fara RAHARIMALALA. Formation sur l'analyse génétique des mutations des gènes responsables de la résistance aux insecticides chez les puces. Du 22 août au 8 septembre 2019. Northern Arizona University, Flagstaff, USA.
- Manou RAHARIMALALA. Formation en ligne : Unlock your english. Du 15 août au 15 octobre 2019, IPM, Antananarivo, Madagascar.
- Tsiriniaina RAKONTONDRAIVA. Open Medical Institute Seminar « Vector-borne diseases ». Du 4 au 8 septembre 2019. Salzburg, Autriche.
- Olga VOLOLONIAINA. Management et leadership. Du 18 au 22 novembre 2019. INSCAE/IPM, Antananarivo, Madagascar.
- Fara RAHARIMALALA. Formation sur l'analyse des données de séquençage haut-débit. Depuis le 1^{er} décembre. LECA, Grenoble, France.
- Lucienne TOKINIAINA. Gestion de projets. Du 2 au 13 décembre 2019. INSCAE, Antananarivo, Madagascar.

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Bienvenue RAHOLIJAONA. Python Programmation Objet. Du 23 au 27 septembre 2019. ORSYS La Grande Arche La Défense, Paris La Défense, France
- Masiarivony RAVAOARIMANGA. Analyses Multicritères Spatialisées appliquées à la santé. Du 15 au 19 avril 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Hobiniaina Anthonio RAKOTOARISON, Voahangelisoa Miatrana RASAMOELINA, Feno RAKOTOARIMANANA, Hélène GUIB. Ecological & Epidemiological Modeling in Madagascar (E²M²). Du 12 au 21 janvier 2019. IPM/Centre Valbio, Antananarivo/Ranomafana, Madagascar
- Hobiniaina Anthonio RAKOTOARISON. Communications Scientifiques. Du 5 au 9 août 2019. Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar
- Hobiniaina Anthonio RAKOTOARISON. MOOC Ethique de la Recherche. Septembre 2019. Formation en ligne
- Hobiniaina Anthonio RAKOTOARISON. Préparer et réussir son Pitch. Du 28 au 29 octobre 2019. Université de Montpellier, Montpellier, France
- Hobiniaina Anthonio RAKOTOARISON. Mieux vivre ses interventions orales. Le 12 novembre 2019. Université de Montpellier, Montpellier, France
- Rila RATOVOSON. "Manipulation de données et statistiques avancées avec R et RStudio" et "Approches longitudinales avec R et RStudio - niveau avancé". Du 20 au 24 mai 2019. Université Paris Descartes, Paris, France

- Groupe Data Management. Séminaire sur les systèmes d'information en santé par le Professeur Marius Fieschi. Du 11 au 13 Juin 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA. Enjeux et défis méthodologiques : sensibilisation à des outils méthodologiques singuliers : du questionnement direct au questionnement indirect (14h), mars à avril 2019. Les "Rite et rituels : approche anthropologique de phénomènes complexes (6h), mars à avril 2019. Maîtrise de techniques de communication scientifique en langue anglaise (18h) mai-juin 2019. Université de Bordeaux, France
- Chiarella MATTERN et Elliot RAKOTOMANANA. La protection de la vie dans le cadre de l'aide sanitaire mondiale et restriction législatives relatives à l'avortement, organisée par « Global health e-learning center » (3h). Mars 2019. Antananarivo, Madagascar
- Anjasoa RANDRIANARIJAONA. Modeling of Infectious Diseases. Du 15 2019 au 26 avril 2019. Institut Pasteur, Paris, France
- Anjasoa RANDRIANARIJAONA. Méthodes Quantitatives et Econométriques en Santé. Du 8 octobre 2019 au 29 janvier 2020. SESSTIM (UMR 1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université - France) (e-learning).
- Anjasoa RANDRIANARIJAONA. Diplôme d'Etudes Supérieures Universitaires « Méthodes Statistiques Avancées en Santé » (DESU MSTAVS). SESSTIM (UMR 1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université - France) (e-learning). De septembre 2019 au 29 janvier 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Nirintsoa Fara RAHAINGOVAHOAKA. Diplôme d'Etudes Supérieures Universitaires « Méthodes Statistiques Avancées en Santé » (DESU MSTAVS). De septembre 2019 au 29 janvier 2020. SESSTIM (UMR 1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université - France) (e-learning).
- Tojonirina RABEHASIMBOLA. COURS : Système d'Information Géographique – applications à la santé. Du 8 au 13 avril 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Tojonirina RABEHASIMBOLA. Fouille de données massives. Du 1^{er} novembre 2019 au 4 février 2020. CNAM (e-learning), Antananarivo, Madagascar
- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA. Diplôme d'Etudes Supérieures Universitaires « Méthodes Statistiques Avancées en Santé » (DESU MSTAVS). Du 8 octobre 2019 au 29 janvier 2020. SESSTIM (UMR 1252 Inserm/IRD/Aix-Marseille Université - France) (e-learning).
- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA. Prise de parole en public et Techniques théâtres en communication. 28 heures. Les 9 et 10 octobre 2019 et les 4 et 5 novembre 2019. Collège Doctorale de l'Université de Montpellier, France
- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA. Session 2019 du Programme Doctoral International (PDI) Modélisation des systèmes complexes, IRD-Sorbonne Université. 28 heures. Du 28 au 31 octobre 2019. Centre IRD France-Nord Bondy
- Judickaëlle IRINANTENAINA. DU Methode et pratique en Epidemiologie. Du 15 octobre 2018 au 30 juin 2019. Formation continue en ligne, ISPED, Université de Bordeaux, France
- Judickaëlle IRINANTENAINA. Master 1 Santé publique. Du 3 septembre 2019 au 3 juillet 2020. Formation en ligne EAD, ISPED Université de Bordeaux
- Toky RAMAROKOTO. DESU IIM Informatique et Information Médicale. Du 1^{er} septembre 2019 au 29 janvier 2020. Formation à distance, Université Aix-Marseille, Marseille, France
- Harizaka Emmanuel ANDRIAMASY. DU Méthode et Pratique en Epidémiologie. Du 15 octobre 2019 au 3 juin 2020. Formation à distance, ISPED Université de Bordeaux
- Mirella RANDRIANARISOA. DU Méthode et Pratique en Epidémiologie. Du 15 octobre 2019 au 3 Juin 2020. Formation à distance, ISPED Université de Bordeaux
- Tsinjo Fehizoro RASOANAIVO. DESU MESTEPS Méthodes Statistiques et Epiémiologie en Santé. Du 16 septembre 2019 au 28 janvier 2020. Formation à distance, Université d'Aix-Marseille

- Tsinjo Fehizoro RASOANAIVO. Formation en Pharmaco-épidémiologie Pharmacovigilance. Du 23 septembre 2019 au 10 janvier 2020. Formation à distance. Université de Bordeaux
- Daouda KASSIE. Protection de la vie dans le cadre de l'aide sanitaire mondiale et restrictions législatives relatives à l'avortement. Cours en ligne certificat obtenu le 22 mars 2019
- Daouda KASSIE. Formation en montage de projets. Du 2 au 4 avril 2019. CIRAD de Montpellier, France
- Daouda KASSIE. Concepts et pratiques de l'anticipation dans la recherche et le développement. Du 2 au 13 septembre 2019. CIRAD de Montpellier, France
- Daouda KASSIE. Evaluations des approches intégrées de la santé (One Health). Du 25 au 29 novembre 2019. Pointe-à-Pitre, Guadeloupe

Unité des Helminthiases

- Iharilanto Patricia RAKOTOMANGA. Formation sur le laboratoire mobile. Du 8 au 12 juillet 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Iharilanto Patricia RAKOTOMANGA. Formation sur la rédaction de demande de subvention EDCTP. Du 12 au 18 octobre 2019. Libreville, Gabon

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Zo ANDRIAMANANTENA. Stage pratique en analyses de données. Du 5 novembre 2018 au 26 avril 2019. Unité « Pathogénie Moléculaire Microbienne », Institut Pasteur à Paris, France
- Zo ANDRIAMANANTENA. Cours "Advanced immunology". Du 19 novembre 2018 au 9 janvier 2019. Institut Pasteur, Paris, France
- Zo ANDRIAMANANTENA. Cours "Initiation au logiciel R". Du 25 au 29 mars 2019. Institut Pasteur, Paris, France
- Rado Lalaina RAKOTOARISON. Formation sur "Lab on wheels (LOW)". Du 8 au 12 juillet 2019, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Rado Lalaina RAKOTOARISON. Formation en management et leadership. Du 18 au 26 novembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Rado Lalaina RAKOTOARISON. Use of Recombinase Polymerase Amplification (RPA) assay to detect rapidly epidemic-prone pathogens. Du 30 septembre au 4 octobre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Zo ANDRIAMANANTENA, Mamy Donah ANDRIANATOANDRO, Fanirisoa RANDRIANARISAONA. Cours de langue française. De mai 2019 au décembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Unité des Mycobactéries

- Sitraka HERINIAINA, Solonirina RAZAFIMAHATRATRA, Cours de langue française. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Sitraka HERINIAINA, Solonirina RAZAFIMAHATRATRA, Fanomezantsoa RAJASINELINA, Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA, Arimanitra RAZAFIMAHEFA, Lala Sandie RANAIVOSON. Formation langue Anglaise. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Fanomezantsoa RAJASINELINA. Financial and Project Management par l'EDCTP. Du 21 au 22 novembre 2019. Johannesburg, Afrique du Sud
- Fanomezantsoa RAJASINELINA. Gestion de projet par l'INSCAE. Du 2 au 13 décembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Lala Sandie RANAIVOSON. Executive Financial Management. Du 20 juillet 2019 au 25 janvier 2020. INSCAE, Antananarivo, Madagascar
- Crisca RAZAFIMAHATRATRA. DU méthodes et pratiques en Epidémiologie. Année universitaire 2018-2019. ISPED, université de Bordeaux

- Holy ANDRIAMAMONJISOA. Formation IATA par Air Madagascar. Le 24 mai 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Holy ANDRIAMAMONJISOA. Certification pour la formation management de la qualité en laboratoire de biologie médicale. Du 14 octobre au 31 décembre 2019.

Unité Peste

- Soanandrasana RAHELINIRINA. Management et Leadership (INSCAE). Du 18 au 22 novembre 2019. LFP, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Soanandrasana RAHELINIRINA. Contrôle de fertilité chez les rongeurs et renforcement de la langue anglaise. Du 9 mai au 9 septembre 2019. Sokoine University of Agriculture, Morogoro, Tanzanie
- Minoarisoa RAJERISON. Formation des Formateurs des Equipes d'Intervention Rapide (EIR) des pays insulaires de l'Océan Indien. Du 28 octobre au 1^{er} novembre 2019 à l'Hôtel Carlton
- Lovasoa Nomena RANDRIANTSEHENO. « Bacterial genomes: comparative genomics using Artemis Comparison Tool (ACT) (Futurelearn). Wellcome Genome Campus Advanced Courses and Scientific Conferences.
- Fehivola ANDRIAMIARIMANANA, Soloandry RAHAJANDRAIBE et Hantalalao RAMAMIARISOA. Management de la qualité (Fun MOOC). La Fondation Mérieux en partenariat avec AFNOR Groupe et Institut Pasteur.

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Dina RANDRIAMIARINJATOVO. Systèmes d'information géographique et analyses multicritères spatialisées appliqués à la santé. Institut Pasteur de Madagascar. 8 au 19 avril 2019.
- Dina RANDRIAMIARINJATOVO. Formation sur les biomarqueurs de résistances aux antipaludiques. Malaria Branch CDC Atlanta, USA. 6 Janvier au 2 Mars 2019
- Harisoa TSEHENO. Formation et remise à niveau en microscopie pour le diagnostic du paludisme. CHU Andrainjato, Fianarantsoa. 29 Septembre au 6 Octobre 2019.

Unité de Virologie

- Techniciens de l'unité virologie. Use of Recombinase Polymerase Amplification (RPA) assay to detect rapidly epidemic-prone pathogens. Du 30 septembre au 4 octobre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Jonhson RAHARINANTOANINA. Workshop on strengthening surveillance for measles and rubella virus genotype circulation for Rwanda, Tanzania, Ethiopia, Kenya, Madagascar, Zambia & Zimbabwe. Du 11 au 20 novembre 2019. Rwanda Biomedical Center. Kigali, Rwanda.
- Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA, Hafaliana Christian RANAIVOSON. Implementing metagenomic next generation sequencing (mNGS) in Madagascar. Du 7 au 27 juillet 2019. Chan Zuckerberg Biohub. San Francisco (USA).

Centre de Ressources Biologiques

- Sylvie Claudia RARITAHIRY. Formation en langue Française. De Janvier à Décembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Sylvie Claudia RARITAHIRY. Formation en langue Anglaise. Août 2018 jusqu'à présent. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar Sylvie Claudia RARITAHIRY. Stage d'observation en Biobanking. Du 6 au 24 mai 2019. ICAREb (IPP), Paris, France.
- Felamboahangy ANDRIAMAHERY. Formation en langue française. Janvier 2017 jusqu'à présent. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Felamboahangy ANDRIAMAHERY. Formation en langue Anglaise. Août 2019 jusqu'à présent. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

- Felamboahangy ANDRIAMAHERY. Formation IATA (recyclage). Du 21 au 24 mai 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Bary JAOFARA, Ando RAZAFINDRAKOTO, Alain ONIHARY, Diony RAKOTONIANA, Narindra RAKOTOMAVO, Patrick ANDRIAMBOLAMARO, Bienaimé RAFANOMEZANTSOA, Jackson MAHAZOSAOTRA, Rado RAHARIMIHAJA, Joëlle RAONIVALO, Hasintsoa RANANJASON, Vero RABEMANAMBOLA, Iavosoa RAKOTOAIRIMALALA, Nambinintsoa RABEARIVELO, Lanto RAHARINIVO, Virginie RASOATAHINA, Alexandra BASTARAU. Les exigences de l'ISO/ CEI 17025 : 2017. Du 8 au 11 février 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Alexandra BASTARAU, Iavosoa RAKOTOAIRIMALALA. Les éléments clés de la prospection. Du 14 au 15 mars 2019. Koon-Training space Kentia, Antananarivo Madagascar
- Bienaimé RAFANOMEZANTSOA. Traitement des marchandises dangereuses pour le transport aérien - recyclage. Du 21 au 24 mai 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Hasintsoa RANANJASON. Traitement des marchandises dangereuses pour le transport aérien - Formation initiale. Du 27 au 31 mai 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo (Madagascar)
- Bienaimé RAFANOMEZANTSOA, Hasintsoa RANANJASON, Lanto RAHARINIVO, Virginie RASOATAHINA, Vero RABEMANAMBOLA, Alexandra BASTARAU. Formation en ligne du niveau A1 de paramétrage du logiciel Kalilab. Du 29 au 30 octobre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Nambinintsoa RABEARIVELO, Jackson MAHAZOSAOTRA. Management et Leadership : techniques managériales. Du 18 au 22 novembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- Tiana RASOLONAVALONA, Patrick RAFALIMANANA, Eddie RAMANANTSOA. Les exigences de l'ISO 17025 v20170. Du 8 et 11 février 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Tiana RASOLONAVALONA, Patrick RAFALIMANANA. L'approche processus. Le 12 février 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Tiana RASOLONAVALONA, Patrick RAFALIMANANA. L'approche processus Auditeur selon l'ISO 17025 v2017. Les 13 au 14 février 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Ando Ny Aina RABERAHONA. Cours de langue anglaise. De février à septembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Ando Ny Aina RABERAHONA. Cours de langue française. De février à septembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Faramalala RAMAMONJISOA. Cours de langue anglaise. De février à septembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Tiana RASOLONAVALONA. Equipier de première intervention. Le 17 octobre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Faramalala RAMAMONJISOA, Eddie RAMANANTSOA. Equipier de première intervention. Le 22 octobre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Ando Ny Aina RABERAHONA. Equipier de première intervention. Le 24 octobre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Tiana RASOLONAVALONA. Kalilab - Administrateur niveau 1. Les 29 et 30 octobre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Ando Ny Aina RABERAHONA. Management et Leadership : techniques managériales. Du 18 au 22 novembre 2019. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Jean-Marc COLLARD, Lala RAFETRARIVONY. Participation aux différentes réunions 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) qui a été présenté et approuvé en séance plénière à l'Académie malgache en décembre 2018 et implémentation du projet Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) de l'OMS.

Unité d'Entomologie Médicale

- Mireille HARIMALALA, Membre Associée à l'Académie Nationale Malgache, Madagascar
- Thiery NEPOMICHENE, Romain GIROD. Comité Roll Back Malaria. Ministère de la santé publique, Madagascar

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Fanjasoa RAKOTOMANANA. Groupe Climat-Santé. Antananarivo, Madagascar. 2 à 3 réunions par an
- Fanjasoa RAKOTOMANANA, Hobiniaina Anthonio RAKOTOARISON. Comité Intersectoriel de la Télédétection de Madagascar (CITM). Antananarivo, Madagascar
- Chiarella MATTERN, Valentina RAMAROSON. Collaboration à l'élaboration de la remise à jour de la stratégie de communication sur la lutte contre la Peste. Antananarivo, Madagascar. Réunions mensuelles entre juin et décembre 2019
- Mendrika RANAIVOCHARIMINA. Réunion du groupe technique rage. Antananarivo, Madagascar. Réunions mensuelles entre mai et septembre 2019
- Laurence RANDRIANASOLO. Groupe de Travail Technique Surveillance du Ministère de la Santé Publique. Antananarivo, Madagascar. 52 réunions par an (réunion hebdomadaire)
- Laurence RANDRIANASOLO. Groupe RAGE du Ministère de la Santé Publique. Antananarivo, Madagascar. 12 réunions par an (réunion mensuelle)
- Rindra Vatosoa RANDREMANANA. Comité technique, enquête nationale sur les carences en micronutriments à Madagascar, 1 réunion par mois en fonction du besoin

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 Peste

- Minoarisoa RAJERISON et Soanandrasana RAHELINIRINA. Réunion de Mise en œuvre des activités de la revue après action de l'OMS volet surveillance et laboratoire, 02-03 mai 2019, Carlton.
- Quartier Général Opérationnel du Ministère de la Santé Malagasy (L'unité participe aux réunions tous les mardis et aux différentes commissions)

Unité de Virologie

- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Mission d'appui technique dans le cadre des activités de confinement des poliovirus, Phase 1, 21 au 25 Janvier 2019, Antananarivo (Madagascar).
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Orientation de l'OMS sur le confinement des poliovirus pour réduire le risque de collection des échantillons potentiellement infectés par les poliovirus, afin d'achever les phases 1 et 2 au Madagascar, 15 au 19 Avril 2019, Antananarivo (Madagascar).
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Atelier national de revitalisation du programme élargi de vaccination de routine à Madagascar, 07 au 09 mai 2019, Antananarivo (Madagascar).
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Comité National de Certification de la Polio. Réunion trimestrielle.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Vero RAMIANDRASOA. Comité National du Codex Alimentarius. Antananarivo (Madagascar), six réunions par an
- Alexandra BASTARAUD. Commission technique nationale Agriculture Biologique. Antananarivo (Madagascar), quatre réunions par an

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- Tiana RASOLONAVALONA, Ando Ny Aina RABERAHONA. Comité National de Biosécurité, Protocole de Cartagène. Antananarivo, Madagascar. Une réunion 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. Coordination des actions dans le domaine de l'antibiorésistance dans le RIIP avec la Direction des Affaires Internationales et Antoine Talarmin. Animation d'un groupe de discussion lors la Réunion des Directeurs du RIIP, à Yaoundé du 12 au 15 novembre 2019.

Unité d'Entomologie Médicale

- Fara RAHARIMALALA, Romain GIROD, Comité de pilotage du Dispositif de recherche et d'enseignement en partenariat - One Health - Océan Indien. CIRAD. La Réunion, France
- Romain GIROD. Comité technique régional du Réseau SEGA One Health, COI, Maurice.

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
- Consortium international CRYPTIC (Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis)

Unité Peste

- Minoarisoa RAJERISON. Membre du « WHO Regional Rapid Responses Team » depuis 2011
- Soanandrasana RAHELINIRINA. Membre collaborateur de « African Leptospirosis Network » depuis 2016
- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA. Membre GOARN depuis 2018
- Soanandrasana RAHELINIRINA. Première réunion internationale d'experts sur une nouvelle approche de contrôle des rongeurs pour mieux protéger la santé de l'homme. Organisé par l'OMS et l'Organisation Panaméricaine de la Santé, Lima, Pérou (20-21 mars 2019)
- Minoarisoa RAJERISON. Facilitateur lors "WHO Plague Surveillance And Diagnostic Workshop" au National Institute for Communicable Diseases, Johannesburg, SA. Du 24 au 28 juin 2019
- Minoarisoa RAJERISON. Réunion du Groupe d'Experts OMS sur "Operational guidelines on plague". Institut Pasteur de Madagascar. Du 20 au 21 Septembre 2019

Unité de Virologie

- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Global Virus Network (GVN) Africa meeting, 31 Mai 2019, Entebbe (Uganda).
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Commission d'Evaluation des Scientifiques du Réseau des Instituts Pasteur (CESRI), 1^{er} au 03 Juillet 2019, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo (Madagascar).
- 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. Membre.
- Jean-Michel HERAUD. International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases (ISIRV), Membre du Bureau exécutif.
- 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.

- Jean-Michel HERAUD. Tripartite Zoonoses Guide Surveillance and Information Sharing Topic Area Working Group. "FAO/WHO/OIE Expert Consultation for Surveillance and Information Sharing Operational Tool Development". Rome (Italie). 20-22 Novembre 2019.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Alexandra BASTARAUD. Global Foodborne infection Network - Organisation Mondiale de la Santé. Kongens Lyngby (Danemark)

7. Missions scientifiques et conférences

Volontaires internationaux

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Myriam LANDAU, Volontaire Internationale de Monaco. De juillet 2016 à septembre 2019 (3 ans)

Missionnaires et délégations étrangères

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Représentants du projet BIRDY 2, Institut Pasteur à Paris, et visite des sites de recrutement. Du 8 au 11 janvier 2019
- Patrice DEBRE et Christian LIENDHART. Délégation AVIESAN, France. Septembre 2019

Unité d'Entomologie Médicale

- Katana MWAGAWA et Samuel AJUZAMBEY, IRS Consultants, Sumitomo Chemical co. Ltd. Du 29 janvier au 2 février 2019
- Catherine BOURGOUIN, Laboratoire GFMI, Institut Pasteur. Du 14 janvier au 8 février 2019
- Nicolas PUCHOT, Laboratoire GFMI, Institut Pasteur. Du 31 janvier au 16 février 2019
- Ignace RAKOTOARIVONY, UMR ASTRE, CIRAD. Du 1^{er} au 26 février 2019
- Délégation USAID USA/Madagascar. Le 7 mars 2019
- Claire GARROS, UMR ASTRE, CIRAD. Du 11 au 13 mars 2019
- Karien LABUSCHAGNE, Agricultural Research Council, Onderstepoort Veterinary Institute. Du 28 mars au 6 mai 2019
- Catherine BOURGOUIN, Laboratoire GFMI, Institut Pasteur. Du 9 avril au 13 mai 2019
- Délégation AFD Océan Indien/Madagascar. Le 19 avril 2019
- Adelaide MIARINJARA, Rocky Mountain Laboratories, NIAID. Du 5 au 25 mai 2019
- Délégation USAID USA/Madagascar. Le 14 mai 2019
- Délégation IRD La Réunion. Du 5 au 8 juin 2019
- Sylvie CORNELIE, IRD. Du 18 juin au 1^{er} juillet 2019
- Rose PETER, Vector control SSA, Syngenta. Le 4 juillet 2019
- Isabelle DUSFOUR, Institut Armand Frappier / Institut Pasteur. Le 5 juillet 2019
- Dave WAGNER et Shelby HUTTON, Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University. Le 19 septembre 2019
- Joseph HINNEBUSCH et Adelaide MIARINJARA, Rocky Mountain Laboratories, NIAID. Le 19 septembre 2019
- Florence FOUQUE, OMS-TDR. Le 19 septembre 2019
- Didier FONTENILLE, IRD. Le 10 octobre 2019
- Délégation de l'Ambassade de France à Madagascar. Le 26 septembre 2019
- Thierry BALDET, UMR ASTRE, CIRAD. Le 10 octobre 2019
- Lucia FERNANDEZ, OMS. Le 8 novembre 2019
- Délégation de parlementaires français (Assemblée nationale, Sénat). Le 23 novembre 2019
- Ousmane NDIATH, LSHTM. Du 1^{er} au 6 décembre 2019

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Rebecca GILLARD, Cécile ALIMI, Perrine DUROYAUME, Expretise France. Les 6 et 7 Mars 2019
- Pascale VONAESH, Philippe SANSONETTI, Maria DORIA, Jane DEUVE, Institut Pasteur de Paris. Les 6 Mars et 7 Mars 2019
- Dolorès POURETTE, anthropologue de l'IRD en appui technique sur le projet VIH. Du 18 au 22 Février 2019
- Isabelle JEANNE, Juliette PAIREAU, Nicole PRADA. Institut Pasteur de Paris. Du 7 au 20 Avril 2019

- Vincent HERBRETEAU, Christophe REVILLON, Eric DELAÎTRE, UMR-EspaceDEV/IRD. Du 7 au 9 Mai 2019.
- Marius FIESCHI, Université d'Aix-Marseille. Du 9 au 15 Juin 2019
- Olga DE SANTIS, Swiss TPH. 9 au 16 Février 2019. Du 18 Juin au 27 Juin 2019
- Christine BELLAS CABANE, anthropologue en appui technique sur le projet Prema-Kangoo. Du 17 au 25 juin 2019
- Xavier VALLES, Consultant USAID. Du 2 au 24 juillet 2019
- Bruno MASQUELIER, Professeur à l'Université Catholique de Louvain. Du 1^{er} septembre au 20 décembre 2019
- Amek NYAGUARA & Michael KINUTHIA, Equipe de Kilifi HDSS. Du 29 septembre au 5 octobre 2019
- Piero OLLIARO, Alex SALAM, Université Oxford. Du 3 au 9 Avril et 25 au 27 septembre 2019
- Lyndsey CASTLE, Tansy EDWARDS, Alex SALAM, Sarah MOORE, Josephine BOURNER, Annelies GILLESSEN, Université Oxford. Du 23 au 27 septembre 2019
- Anani BADJE, Robert AKPATA, ALERRT FISSA. Du 19 novembre au 2 décembre 2019
- Bernard KIKAIRE, Cynthia Mukisa WILLIAMS, Janet NANSEKO, ALEERT FISSA. Du 19 au 23 novembre 2019

Unité Helminthiases

- Yuichi CHIGUSA et Marcello OTAKE. Dokkyo Medical University, Japon. Du 28 janvier au 1^{er} février 2019

Unité Peste

- GRUNOW Roland et DUPKE Susann. Robert Koch Institute. Conférence et visite dans le cadre d'un projet de collaboration "Infections of Malagasy health care workers with *Yersinia pestis* during the urban pneumonic plague outbreak in Madagascar in autumn 2017" (IPAMU). Le 22 Février 2019
- TELFER Sandra. Université of Aberdeen, séjour dans le cadre du projet PRIZM. Du 21 février 2019 au 1^{er} mars 2019 et 20 au 24 Septembre 2019
- WAGNER David, Northern Arizona University-US et HOLGER Schloz de Bundeswehr Institute of Microbiology-Munich-Allemagne, réunions sur des projets. Du 20 au 25 septembre 2019

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 2019
- Kim RIVERA, MSc. Université de Californie Berkeley. 2019
- Anecia GENTLES, MSc. Université de Californie Berkeley. 2019

Conférences de l'IPM en 2019

Pr Yuichi CHIGUSA. Département de médecine tropicale et parasitologie, Université médicale, Dokkyo, Japon. *Schistosoma japonicum*: from discovery to elimination in Japan and on-going schistosomiasis japonica project in the Philippines. 31 janvier

Dr Roland GRUNOW. Centre For Biological Threats and Special Pathogens, Robert Koch Institute (RKI), Berlin, Allemagne. An uncommon Outbreak of Tularemia after a wine grape harvest in Germany. 22 février

Pr Piero OLLIARO. Département de médecine Nuffield, Oxford University, UK. Le nœud de trèfle : l'étroite relation entre traitement, diagnostique et contexte épidémiologique. 9 avril

Dr Josette RAYMOND. Service de bactériologie, Hôpital Cochin, université Paris V. Infections sur Biofilm. 10 avril

Dr Isabelle JEANNE. School of medicine, Deakin University, Australie. Réponses à des questions de Santé Publique grâce aux Systèmes d'Information Géographiques : Paludisme, peste, choléra, méningites, schistosomoses, et ulcère de Buruli. 12 avril

Dr Adélaïde MIARINJARA. Rocky National Laboratories, National Health Institute, Montana, USA. Assessment of Flea-Borne Transmission of Plague. 10 mai

Dr Annelise TRAN. UMR TETIS/ASTRE, CIRAD, La Réunion. Télédétection, modélisation spatiale et outils d'aide à la décision pour la surveillance et le contrôle des maladies. 18 avril 2019

Dr Matthieu SCHOENHALS. Unité d'Immunologie, Centre Pasteur Cameroun. Modélisation de la différenciation plasmocytaire. 3 juillet

Dr Bruno MASQUELIER. Institut National d'Etudes Démographiques (France) et Université Catholique de Louvain (Belgique). Suivre la transition sanitaire à Madagascar : une évaluation des données de notification de décès de la capitale. 11 septembre

Dr Ahmed ABDELWAHED. Division of microbiology and Animal Hygiene, Georg-August University, Goettingen, Allemagne. Mobile suitcase lab: A tool for rapid outbreak identification and disease control. 4 octobre

Dr Didier FONTENILLE. Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier, France. Penser globalement, agir localement : comparaison de quelques systèmes vectoriels à moustiques. 9 octobre

Dr Robin BAILEY. London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK. L'azithromycine pour réduire la mortalité infantile en Afrique subsaharienne. 9 octobre

Dr Sylvain BRISSE. Département de biodiversité, Epidémiologie des bactéries pathogènes, Institut Pasteur à Paris, France. Génomique des populations des pathogènes bactériens et applications en santé publique. 29 novembre

Dr Ousmane NDIATH. Medical Research Council, Unit Gambia, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK. L'anophèle entre résistance aux insecticides et changement de comportement : conséquence sur la transmission du paludisme. 4 décembre

8. Productions scientifiques 2019

Publications

IF = 2018

1. **Anopheles mosquito surveillance in Madagascar reveals multiple blood feeding behavior and Plasmodium infection.**
 Tedrow RE, Rakotomanga T, Nepomichene T, Howes RE, Ratovonjato J, Ratsimbaoa AC, Svenson GJ, Zimmerman PA.
PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(7):e0007176. doi: 10.1371/journal.pntd.0007176.
IF : 4,487
2. **A stakeholder workshop about modelled maps of key malaria indicator survey indicators in Madagascar.**
 Howes RE, Hawa K, Andriamamonjy VF, Franchard T, Miarambola R, Mioramalala SA, Rafamatanantsoa JF, Rahantamalala MAM, Rajaobary SH, Rajaonera HDG, Rakotonindrainy AP, Rakotoson Andrianjatonavalona C, Randriamiarinjatovo DNAL, Randrianasolo FM, Ramasy Razafindratovo RM, Ravaoarimanga M, Ye M, Gething PW, Taylor CA.
Malar J. 2019;18(1):90. doi: 10.1186/s12936-019-2729-7.
IF: 2,798
3. **Association of mutations in the Plasmodium falciparum Kelch13 gene (Pf3D7_1343700) with parasite clearance rates after artemisinin-based treatments-a WWARN individual patient data meta-analysis.**
 WWARN K13 Genotype-Phenotype Study Group. (Amaratunga C, Andrianaranjaka VH, Ashley E, Bethell D, Björkman A, Bonnington CA, Cooper RA, Dhorda M, Dondorp A, Erhart A, Fairhurst RM, Faiz A, Fanello C, Fukuda MM, Guérin P, van Huijsduijnen RH, Hien TT, Hong NV, Htut Y, Huang F, Humphreys G, Imwong M, Kennon K, Lim P, Lin K, Lon C, Mårtensson A, Mayxay M, Mokuolu O, Morris U, Ngasala BE, Amambua-Ngwa A, Noedl H, Nosten F, Onyamboko M, Phyo AP, Plowe CV, Pukrittayakamee S, Randrianarivelosia M, Rosenthal PJ, Saunders DL, Sibley CH, Smithuis F, Spring MD, Sondo P, Sreng S, Starzengruber P, Stepniewska K, Suon S, Takala-Harrison S, Thriemer K, Thuy-Nhien N, Tun KM, White NJ, Woodrow C.)
BMC Med. 2019;17(1):1. doi: 10.1186/s12916-018-1207-3.
IF: 8,285
4. **Babesial infection in the Madagascan flying fox, Pteropus rufus É. Geoffroy, 1803.**
Ranaivoson HC, Héraud JM, Goethert HK, Telford SR 3rd, Rabetafika L, Brook CE.
Parasit Vectors. 2019;12(1):51. doi: 10.1186/s13071-019-3300-7.
IF: 3,031
5. **Bi-directional drones to strengthen healthcare provision: experiences and lessons from Madagascar, Malawi and Senegal.**
Knoblauch AM, de la Rosa S, Sherman J, Blauvelt C, Matemba C, Maxim L, Defawe OD, Gueye A, Robertson J, McKinney J, Brew J, Paz E, Small PM, Tanner M, Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S.
BMJ Glob Health. 2019; 4(4):e001541. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001541.
IF: 0
6. **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. 2019; 13(2):138-147. doi: 10.1111/irv.12557.
IF: 3,094

7. Can we make human plague history? A call to action.

Baril L, Vallès X, Stenseth NC, Rajerison M, Ratsitorahina M, Pizarro-Cerdá J, Demeure C, Belmain S, Scholz H, Girod R, Hinnebusch J, Vigan-Womas I, Bertherat E, Fontanet A, Yazadanpanah Y, Carrara G, Deuve J, D'ortenzio E, Angulo JOC, Mead P, Horby PW.
BMJ Glob Health. 2019; 4(6):e001984. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001984.

IF: 0

8. Cohort profile: Moramanga health survey in urban and rural areas in Madagascar (MHURAM project).

Ratovoson R, Randremanana R, Rakotomanana F, Andriamandimby SF, Mangahasimbola R, Masquelier B, Richard V, Piola P, Pison G, Baril L.
Int J Epidemiol. 2019;48(6):1754-1755i.. doi: 10.1093/ije/dyz215

IF: 7,339

9. Comparative global epidemiology of influenza, respiratory syncytial and parainfluenza viruses, 2010-2015.

Lam TT, Tang JW, Lai FY, Zaraket H, Dbaiibo G, Bialasiewicz S, Tozer S, Heraud JM, Drews SJ, Hachette T, Chan PK, Koay ES, Lee HK, Tee KK, Liu Y, Fraaij P, Jennings L, Waris M, Kraiden M, Corriveau A, Jalal H, Nishimura H, Nymadawa P, Badarch D, Watanabe A, Kabanda A, Sloots T, Kok J, Dwyer DE, Koopmans M; INSPIRE (International Network for the Sequencing of Respiratory Viruses).
J Infect. 2019;79(4):373-382. doi: 10.1016/j.jinf.2019.07.008

IF: 5,009

10. *Culicoides* Latreille in the sun: faunistic inventory of *Culicoides* species (Diptera: Ceratopogonidae) in Mayotte (Comoros Archipelago, Indian Ocean).

Garros C, Labuschagne K, Dommergues L, Ben M, Balenghien T, Muñoz F, Bakhoun MT, Cardinale E, Guis H.
Parasit Vectors. 2019;12(1):135. doi: 10.1186/s13071-019-3379-x.

IF: 3,031

11. CTX-M-55-type ESBL-producing *Salmonella enterica* are emerging among retail meats in Phnom Penh, Cambodia.

Nadimpalli M, Fabre L, Yith V, Sem N, Gouali M, Delarocque-Astagneau E, Sreng N, Le Hello S; Members of the BIRDY study group (Raheliarivao BT, Randrianirina E, Herindrainy P, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana JFM, Garin B, Collard JM, de Lauzanne A, Borand L, Piola P, Kerléguer A, Chon T, Touch S, Tarantola A, Goyet S, Lach S, Ngo V, Vray M, Diatta M, Faye J, Ndiaye A, Richard V, Seck A, Bercion R, Sow AG, Diouf JB, Dieye PS, Sy B, Ndao B, Guillemot D, Huynh BT, Seguy M, Watier L, Youssouf AA, Padget M)
J Antimicrob Chemother. 2019; 74(2): 342-348. doi: 10.1093/jac/dky451.

IF: 5,113

12. Description of *Klebsiella africanensis* sp. nov., *Klebsiella variicola* subsp. *tropicalensis* subsp. nov. and *Klebsiella variicola* subsp. *variicola* subsp. nov.

Rodrigues C, Passet V, Rakotondrasoa A, Diallo TA, Criscuolo A, Brisse S.
Res Microbiol. 2019;170(3):165-170. doi: 10.1016/j.resmic.2019.02.003.

IF: 2,651

13. Development and validation of a pen side test for Rift Valley fever.

Cêtre-Sossah C, Pédarrieu A, Juremalm M, Jansen Van Vuren P, Brun A, Ould El Mamy AB, Héraud JM, Filippone C, Ravalohery JP, Chaabihi H, Albina E, Dommergues L, Paweska J, Cardinale E.
PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(9):e0007700. doi: 10.1371/journal.pntd.0007700.

IF : 4,487

14. Disentangling serology to elucidate henipa- and filovirus transmission in Madagascar fruit bats.

Brook CE, Ranaivoson HC, Broder CC, Cunningham AA, Héraud JM, Peel AJ, Gibson L, Wood JLN, Metcalf CJ, Dobson AP.
J Anim Ecol. 2019;88(7):1001-1016. doi: 10.1111/1365-2656.12985.

IF: 4,364

15. **Draft Genome Sequence of a *Chryseobacterium indologenes* Strain Isolated from a Blood Culture of a Hospitalized Child in Antananarivo, Madagascar.**
Rabenandrasana MAN, Rafetrarivony LE, Rivoarilala LO, Enouf V, Robinson AL, Rakotozanany A, Vanhomwegen J, Caro V, Von Platen C, Manuguerra JC, Collard JM.
Microbiol Resour Announc. 2019;8(35). pii: e00752-19. doi: 10.1128/MRA.00752-19.
IF : 0
16. **Epidemiology of Early-onset Bacterial Neonatal Infections in Madagascar.**
 Ranosiarisoa ZN, El Harrif S, Andrianirina AZ, Duron S, Simon-Ghediri MJ, Ramparany L, Robinson AL, Tsifiregna R, Randrianirina F, Ratsima E, Raymond J, Imbert P.
Pediatr Infect Dis J. 2019;38(1):76-81. doi: 10.1097/INF.0000000000001993.
IF: 2,317
17. **Epidemiology of soil transmitted helminth and *Strongyloides stercoralis* infections in remote rural villages of Ranomafana National Park, Madagascar.**
 Hakami L, Castle PM, Kiernan J, Choi K, Rahantamalala A, Rakotomalala E, Rakotoarison R, Wright P, Grandjean Lapierre S, Crnosija I, Small P, Vigan-Womas I, Marcos LA.
Pathog Glob Health. 2019;113(2):94-100. doi: 10.1080/20477724.2019.1589927.
IF: 1,969
18. **Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August-November, 2017: an outbreak report**
Randremanana R*, Andrianaivoarimanana V*, Nikolay B*, Ramasindrazana B*, Paireau J*, ten Bosch QA*, Rakotondramanga JM*, Rahajandraibe S, Rahelinirina S, Rakotomanana F, Rakotoarimanana FM, Randriamampionona LB, Razafimbiana V, Randria MJ, Raberahona M, Mikaty G, Le Guern AS, Rakotonjanabelo LA, Ndiaye CF, Rasolofo V, Bertherat E, Ratsitorahina M, Cauchemez S, Baril L**, Spiegel A**, Rajerison M**.
Lancet Infect Dis. 2019;19(5):537-545. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30730-8.
IF: 27,516
19. **Fast, Sensitive and Specific Detection of *Thailand orthohantavirus* and its Variants Using One-Step Real-Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Assay.**
Raharinosy V, Heraud JM, Rabemananjara HA, Telfer S, Rakoto DAD, Filippone C, Reynes JM.
Viruses. 2019;11(8). pii: E718. doi: 10.3390/v11080718.
IF : 3,811
20. **First national iodine survey in Madagascar demonstrates iodine deficiency.**
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. 2019; 15(2):e12717. doi: 10.1111/mcn.12717.
IF: 3,305
21. **Field assessment of insecticide dusting and bait station treatment impact against rodent flea and house flea species in the Madagascar plague context.**
Miarinjara A*, Rahelinirina S*, Razafimahatratra NL, Girod R, Rajerison M**, Boyer S**.
PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(8):e0007604. doi: 10.1371/journal.pntd.0007604
IF : 4.487
22. **Global circulation of respiratory viruses: from local observations to global predictions.**
 Heraud JM, Razanajatovo NH, Viboud C.
Lancet Glob Health. 2019;7(8):e982-e983. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30277-3.
IF: 15,873
23. **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. 2019;37 Suppl 1:A35-A44. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.011.
IF: 3,629

- 24. Herbal Remedies to Treat Malaria in Madagascar: Hype and Hope.**
Indriambelo A, Rakotomamonjy MA, Andriamalala R, Rabarison H, Ratsimbason M, Knoblauch A, Randrianarivelosia M.
Methods Mol Biol. 2019;2013:307-321. doi: 10.1007/978-1-4939-9550-9_19.
IF: 0
- 25. High Permissiveness for Genetic Exchanges between Enteroviruses of Species A, including Enterovirus 71, Favors Evolution through Intertypic Recombination in Madagascar.**
 Volle R, Razafindratsimandresy R, Joffret ML, Bessaud M, Rabemanantsoa S, Andriamamonjy S, Raharinantoanina J, Blondel B, Heraud JM, Bailly JL, Delpeyroux F.
J Virol. 2019; 93(6). pii: e01667-18. doi: 10.1128/JVI.01667-18.
IF: 4,324
- 26. High Prevalence of *Leptospira spp.* in Rodents in an Urban Setting in Madagascar.**
Rahelinirina S, Bourhy P, Andriamaramanana F, Garin B, Rajerison M.
Am J Trop Med Hyg. 2019;100(5):1079-1081. doi: 10.4269/ajtmh.18-0642.
IF: 2,315
- 27. Horizontal and vertical distribution of mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the rainforest of Maromizaha, Madagascar: implications for pathogen transmission to humans and animals**
Tantely ML, Randrianambinintsoa FJ, Woog F, Raharinirina MR, Ratsimbazafy J, Boyer S, Girod R
Austral Entomol 2019 ; 58 : 897-906
IF: 1,769
- 28. How could an African swine fever outbreak evolve in an enzootic context? The case of Imerintsiatosika, Madagascar in 2015.**
 Rasamoelina Andriamanivo H, Randriamananjara D, Ralalarison RA, Nomenjanahary LA, Razafindraibe NP, Andria-Mananjara ED, Rakotomanana DO, Fenozara PS, Biarmann M, Halm A, Razafimandimby H, Flachet L, Cardinale E.
PLoS One. 2019;14(9):e0221928. doi: 10.1371/journal.pone.0221928.
IF: 2,776
- 29. Insecticides and Insecticide Resistance.**
Ndiath MQ.
Methods Mol Biol. 2019;2013:287-304. doi: 10.1007/978-1-4939-9550-9_18.
IF: 0
Introducing new vaccines in low- and middle-income countries: challenges and approaches.
 Guignard A, Praet N, Jusot V, Bakker M, Baril L.
Expert Rev Vaccines. 2019; 18(2):119-131. doi: 10.1080/14760584.2019.1574224.
IF: 4,531
- 30. Introducing new vaccines in low- and middle-income countries: challenges and approaches.**
 Guignard A, Praet N, Jusot V, Bakker M, Baril L.
Expert Rev Vaccines. 2019; 18(2):119-131. doi: 10.1080/14760584.2019.1574224.
IF: 4,531
- 31. Kankanet: An artificial neural network-based object detection smartphone application and mobile microscope as a point-of-care diagnostic aid for soil-transmitted helminthiasis.**
 Yang A, Bakhtari N, Langdon-Embry L, Redwood E, Grandjean-Lapierre S, Rakotomanga P, Rafalimanantsoa A, De Dios Santos J, Vigan-Womas I, Knoblauch AM, Marcos LA.
PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(8):e0007577. doi: 10.1371/journal.pntd.0007577.
IF : 4,487
- 32. *Leptospira* in livestock in Madagascar: uncultured strains, mixed infections and small mammal-livestock transmission highlight challenges in controlling and diagnosing leptospirosis in the developing world.**
Rahelinirina S, Moseley MH, Allan KJ, Ramanohizakandrany E, Ravaoarinoro S, Rajerison M, Rakotoharinome V, Telfer S.
Parasitology. 2019; 146:1707-1713. doi: 10.1017/S0031182019001252.
IF: 2,456

33. Major subpopulations of *Plasmodium falciparum* in sub-Saharan Africa.

Amambua-Ngwa A, Amenga-Etego L, Kamau E, Amato R, Ghansah A, Golassa L, Randrianarivelojosia M, Ishengoma D, Apinjoh T, Maïga-Ascofaré O, Andagalu B, Yavo W, Bouyou-Akotet M, Kolapo O, Mane K, Worwui A, Jeffries D, Simpson V, D'Alessandro U, Kwiatkowski D, Djimde AA. *Science*. 2019; 365(6455):813-816. doi: 10.1126/science.aav5427.

IF : **41,037**

34. Meat and Fish as Sources of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*, Cambodia

Nadimpalli M, Vuthy Y, de Lauzanne A, Fabre L, Criscuolo A, Gouali M, Huynh BT, Naas T, Phe T, Borand L, Jacobs J, Kerléguer A, Piola P, Guillemot D, Le Hello S, Delarocque-Astagneau E; BIRDY study group (Raheliarivao BT, Randrianirina F, Herindrainy P, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana JFM, Garin B, Collard JM, de Lauzanne A, Borand L, Piola P, Kerléguer A, Chon T, Touch S, Tarantola A, Goyet S, Lach S, Ngo V, Vray M, Diatta M, Faye J, Ndiaye A, Richard V, Seck A, Bercion R, Sow AG, Diouf JB, Dieye PS, Sy B, Ndao B, Guillemot D, Huynh BT, Seguy M, Watier L, Youssouf AA, Padget M)

Emerg Infect Dis. 2019;25(1). doi: 10.3201/eid2501.180534.

IF: **7,185**

35. Modelling temporal dynamics of *Culicoides* Latreille (Diptera: Ceratopogonidae) populations on Reunion Island (Indian Ocean), vectors of viruses of veterinary importance.

Grimaud Y, Guis H, Chiroleu F, Boucher F, Tran A, Rakotoarivony I, Duhayon M, Cêtre-Sossah C, Esnault O, Cardinale E, Garros C.

Parasit Vectors. 2019; 12(1):562. doi: 10.1186/s13071-019-3812-1.

IF: **3,031**

36. *Mycobacterium tuberculosis* lineage 1 genetic diversity in Pará, Brazil, suggests common ancestry with east-African isolates potentially linked to historical slave trade.

Conceição EC, Refregier G, Gomes HM, Olessa-Daragon X, Coll F, Ratovonirina NH, Rasolofo-Razanamparany V, Lopes ML, van Soolingen D, Rutaiwa L, Gagneux S, Bollela VR, Suffys PN, Duarte RS, Lima KVB, Sola CN.

Infect Genet Evol. 2019; 73:337-341. doi: 10.1016/j.meegid.2019.06.001.

IF: **2,611**

37. Overview of rabies post-exposure prophylaxis access, procurement and distribution in selected countries in Asia and Africa, 2017-2018.

Sreenivasan N, Li A, Shiferaw M, Tran CH, Wallace R, Blanton J, Knopf L, Abela-Ridder B, Hyde T; Working group on Rabies PEP logistics (Siddiqi UR, Tahmina S, Penjor K, Sovann L, Doeurn Y, Sim K, Houssiere V, Tejiokem M, Mindekem R⁰, Yu L, Wenwu Y, Benié J, Tetchi M, Tiembre I, Deressa A, Haile A, Hurisa B, Yawson NA, Ohene SA, Sudarshan MK, Narayana A, Mwatondo A, Thumbi SM, Edosoa G, Baril L, Ramiandrasoa R, Rajeev M, Fofana MS, Traore A, Matchaya M, Burdon Bailey JL, Yale G, Dolgorkhand A, Tsogbadrakh N, Ochirpurev A, Shrestha K, Balami J, Qureshi H, Salahuddin N, Villalon E, Blumberg L, Guneseckara A, Changalucha J, Nguyen H)

Vaccine. 2019; 37 Suppl 1:A6-A13. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.024.

IF : **3,629**

38. Perceptions of drones, digital adherence monitoring technologies and educational videos for tuberculosis control in remote Madagascar: a mixed-method study protocol.

Nouvet E, Knoblauch AM, Passe I, Andriamiadanarivo A, Ravelona M, Ainanomena Ramtariharisoa F, Razafindriana K, Wright PC, McKinney J, Small PM, Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S.

BMJ Open. 2019; 9(5):e028073. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028073.

IF: **2,376**

39. Performance and impact of GeneXpert MTB/RIF® and Loopamp MTBC Detection Kit® assays on tuberculosis case detection in Madagascar.

Rakotosamimanana N*, Lapierre SG*, Raharimanga V, Raherison MS, Knoblauch AM, Raherinandrasana AH, Rakotoson A, Rakotonirina J, Rasolofo V.

BMC Infect Dis. 2019;19(1):542. doi: 10.1186/s12879-019-4198-6.

IF: **2,565**

40. **Phenotypic and molecular characterisations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Madagascar.**
Simo Tchuente PL*, Rabenandrasana MAN*, Kowalewicz C, Andrianoelina VH, Rakotondrasoa A, Andrianirina ZZ, Enouf V, Ratsima EH, Randrianirina F, Collard JM.
Antimicrob Resist Infect Control. 2019; 8:31. doi: 10.1186/s13756-019-0491-9.
IF: 3,224
41. **Population trends for two Malagasy fruit bats.**
Brook CE, Ranaivoson HC, Andriafidison D, Ralisata M, Razafimanahaka J, Héraud JM, Dobson AP, Metcalf CJ.
Biol Conserv. 2019; 234:165-171. doi: 10.1016/j.biocon.2019.03.032. Epub 2019 Mar 28.
IF: 4,451
42. **Revisiting the genetic diversity of emerging hantaviruses circulating in Europe using a pan-viral resequencing microarray.**
Filippone C, Castel G, Murri S, Ermonval M, Korva M, Avšič-Županc T, Sironen T, Vapalahati O, McElhinney LM, Ulrich RG, Groschup MH, Caro V, Sauvage F, van der Werf S, Manuguerra JC, Gessain A, Marianneau P, Tordo N.
Sci Rep. 2019; 9(1):12404. doi: 10.1038/s41598-019-47508-7.
IF: 4,011
43. **Risk factors for acquisition of meningococcal carriage in the African meningitis belt.**
Cooper LV, Robson A, Trotter CL, Aseffa A, Collard JM, Daugla DM, Diallo A, Hodgson A, Jusot JF, Omotara B, Sow S, Hassan-King M, Manigart O, Nascimento M, Woukeu A, Chandramohan D, Borrow R, Maiden MCJ, Greenwood B, Stuart JM; MenAfriCar Consortium.
Trop Med Int Health. 2019;24(4):392-400. doi: 10.1111/tmi.13203.
IF: 2,423
44. **Seasonal gaps in measles vaccination coverage in Madagascar.**
Mensah K, Heraud JM, Takahashi S, Winter AK, Metcalf CJE, Wesolowski A.
Vaccine. 2019;37(18):2511-2519. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.069.
IF: 3,269
45. **Targeted Next Generation Sequencing for malaria research in Africa: current status and outlook.**
Ghansah A, Kamau E, Amambua-Ngwa A, Ishengoma DS, Maiga-Ascofare O, Amenga-Etego L, Deme A, Yavo W, Randrianarivelosia M; Plasmodium Diversity Network Africa, Ochola-Oyier LI, Helegbe GK, Bailey J, Alifrangis M, Djimde A.
Malar J. 2019;18(1):324. doi: 10.1186/s12936-019-2944-2.
IF: 2,798
46. **The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century.**
Caini S, Kusznierz G, Garate VV, Wangchuk S, Thapa B, de Paula Júnior FJ, Ferreira de Almeida WA, Njouom R, Fasce RA, Bustos P, Feng L, Peng Z, Araya JL, Bruno A, de Mora D, Barahona de Gámez MJ, Pebody R, Zambon M, Higueros R, Rivera R, Kosasih H, Castrucci MR, Bella A, Kadjo HA, Daouda C, Makusheva A, Bessonova O, Chaves SS, Emukule GO, Heraud JM, Razanajatovo NH, Barakat A, El Falaki F, Meijer A, Donker GA, Huang QS, Wood T, Balmaseda A, Palekar R, Arévalo BM, Rodrigues AP, Guiomar R, Lee VJM, Ang LW, Cohen C, Treurnicht F, Mironenko A, Holubka O, Bresee J, Brammer L, Le MTQ, Hoang PVM, El Guerche-Séblain C, Page J; Global Influenza B Study team.
PLoS One. 2019;14(9):e0222381. doi: 10.1371/journal.pone.0222381.
IF: 2,776
47. **The potential effect of improved provision of rabies post-exposure prophylaxis in Gavi-eligible countries: a modelling study.**
WHO Rabies Modelling Consortium (Hampson K, Ventura F, Steensohn R, Mancy R, Trotter C, Cooper L, Abela-Ridder B, Knopf L, Ringnien M, Tenzin T, Ly S, Tarantola A, Moyengar R, Oussiguéré A, Bonfoh B, Narayana DA, Sudarshan MK, Muturi M, Mwatondo A, Wambura G, Andriamandimby SF, Baril L, Edosoa GT, Traoré A, Jayme S, Kotzé J, Gunesekera A, Chitnis N, Hattendorf J, Laager M, Lechenne M, Zinsstag J, Changalucha J, Mtema Z, Lugelo A, Lushasi K, Yurachai O, Metcalf CJE,

Rajeev M, Blanton J, Costa GB, Sreenivasan N, Wallace R, Briggs D, Taylor L, Thumbi SM, Huong NTT.)

Lancet Infect Dis. 2019;19(1):102-111. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30512-7.

IF: 27,516

48. Transmission Routes of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatology Ward in Madagascar.

Bonneault M*, Andrianoelina VH*, Herindrainy P, Rabenandrasana NMA, Garin B, Breurec S, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Andrianirina ZZ, Collard JM, Huynh BT, Opatowski L.

Am J Trop Med Hyg. 2019; 100(6):1355-1362. doi: 10.4269/ajtmh.18-0410.

IF: 2,315

49. Trends of Human Plague, Madagascar, 1998-2016.

Andrianaivoarimanana V, Piola P, Wagner DM, Rakotomanana E, Maheriniaina V, Andrianalimanana S, Chanteau S, Rahalison L, Ratsitorahina M, Rajerison M.

Emerg Infect Dis. 2019; 25(2):220-228. doi: 10.3201/eid2502.171974.

IF: 7,185

50. Triplex real-time PCR assay for the detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* directly from clinical specimens without extraction of DNA.

Ouattara M, Whaley MJ, Jenkins LT, Schwartz SB, Traoré RO, Diarra S, Collard JM, Sacchi CT, Wang X.

Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 ; 93(3):188-190. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.008.

IF: 2,314

51. Using research to prepare for outbreaks of severe acute respiratory infection.

SPRINT-SARI investigators (dont Heraud JM, Rabarison JH)

BMJ Glob Health. 2019; 4(1):e001061. doi: 10.1136/bmjgh-2018-001061

IF: 0

*Equal contribution (1^{er} auteur)

**Equal contribution (Dernier auteur)

Communications orales

- 1. A post-epidemic study in plague-recovered patients following the 2017 urban epidemic in Madagascar: serological survey and post treatment adverse event evaluation.** Randremanana RV, Rakotoarimanana F, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Vigan-Womas I, Mangahasimbola RT, Rakotomanana E, Randrianirina E, Raberahona M, Rakoto F, Razanakoto A , Randrianarisoa T, Demeure C, Pizzaro-Cerda J, Fontanet A, Funk AL, Baril L. 13ème édition du Symposium International sur Yersinia. Du 16 au 19 Septembre 2019, Antananarivo
- 2. Analyse anthropologique des arrêts ponctuels de traitement ARV chez les personnes vivant avec le VIH à Madagascar.** Ramaroson V, Mattern C, Pourette D. 2ème Congrès de Recherche en Santé Publique dans l'Océan Indien. Du 11 au 14 novembre 2019. Saint-Leu, La Réunion.
- 3. Antibiorésistance et NGS.** Collard JM. Journées DP One Health Océan Indien. Du 5 au 7 février, 2019, Saint-Denis, La Réunion. Présentation sur invitation.
- 4. Antimicrobial resistance: Emergence and diffusion of antibiotic resistance genes** (Keynote presentation). Collard JM. The BIRDY program restitution day. Le 3 avril 2019. Phnom Penh, Cambodia.
- 5. Apport du Système d'Information Géographique et la télédétection pour le renforcement du système de santé à Madagascar: exemple de la tuberculose.** Ravaoarimanga M, Rakotosamimanana N, Raherison MS, Rakotomanana F. Journée scientifique sur le renforcement du système de santé. 28 mai 2019, CCI Ivato, Antananarivo.

6. **Assessing severity and impact of influenza in Madagascar: insight from biological surveillance to mortality data.** Heraud JM, Razanajatovo N, Rabarison J, Ratovoarisoa P, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Harimanana A, Rakotomanana E, Ratsitorahina M. 2nd Epidemiology Group Conference Incidence, Severity and Impact of Influenza. Du 16 au 18 janvier 2019, Stockholm, Suède.
7. **Assessing severity and impact of influenza in Madagascar: insight from burden of hospitalization to mortality data and economic estimates.** Heraud JM, Rabarison JH, Razanajatovo NH, Harimanana A, Rakotomanana E, Guillebaud J, Ratovoarisoa P, Ratsitorahina M. Global meeting on influenza burden of disease. Du 25 au 27 juin 2019, Genève, Suisse.
8. **Bacteremia in febrile children from pediatric hospitals: Microbial profile and antimicrobial susceptibility patterns of isolates.** Rafetrarivony L, Rivoarilala O, Robinson A L, Ravelomanana L, Ratsima E, Von Platen C, Caro V, Vanhomwegen J, Manuguerra JC, Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
9. **Burden of secret and fear of stigmatization of non-compliance of anti-retroviral treatment among people living with HIV in Mahajanga (Madagascar).** Rakotomanana E, Mattern C, Pourette D, Bouchon M, Randrianarisoa M, Ramaroson V, De Monge F, Baril L. 36th conference ETHOX (Oxford Global Health and Bioethics International Conference). Du 12 au 14 septembre 2019, Oxford, UK.
10. **Cartographie de la résistance aux insecticides chez les moustiques de la Zone Sud-Ouest de l'Océan Indien.** Raharimalala FN, Garros C, Girod R. Journée scientifique du DP-One Health. Du 4-7 février 2019. Sainte Clotilde, La Réunion, France.
11. **Characterization of *Yersinia pestis* strains from the 2017 plague epidemic period in Madagascar.** Savin C, Andrianaivoarimanana V, Le Guern AS., Rahajandraibe S, Rahelinirina S, Paureau J, Balière C, Kwasiborski A, Brémont S, Ramasindrazana B, Rakotonanahary RJL, Ratsitorahina M, Caro V, Baril L, Rasolofo V, Spiegel A, Pizarro-Cerdá J and Rajerison M. 13^{ème} édition symposium international sur Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
12. **Clonal transmission, new mechanism of resistance to trimethoprim in a new *Stenotrophomonas maltophilia* sequence-type isolated in a neonatology unit deciphered by whole genome analysis.** Rabenandrasana MAN, Andrianoelina V, Bonneault M, Herindrainy P, Garin B, Delarocque Astagneau E, Andrianirina ZZ, Enouf V, Huynh BT, Opatowski L, Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
13. **Contribution of anthropology to update awareness messages: lessons learned from the pulmonary plague epidemic 2017.** Mattern C, Chevallier E, Ramaroson V. Yersinia 2019 13th International Symposiu. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar
14. **Deforestation and malaria in Madagascar: a new framework to explore linkages in the absence of robust health reporting infrastructure.** Arisco N, Rice BL, Tantely ML, Girod R, Emile GN, Randriamady HJ, Castro MC, Golden CD. The Planetary Health Annual Meeting. Du 4 au 6 septembre 2019. Stanford, California, USA
15. **DROP-TB: Dried blood spot tests to assess tuberculosis (TB) in Pregnant women.** Rakotosamimanana N. Grand Challenges Africa MNCH Grantees meeting. Juin 2019, Nairobi Kenya.
16. **Economic Burden of Seasonal Influenza-Associated Severe Acute Respiratory Illness Hospitalizations in Madagascar, 2016.** Rabarison JH, Rakotoarimanana E, Harimanana A, Guillebaud J, Razanajatovo N, Ratovoarisoa P, Ratsitorahina M, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. Du 28 août au 1 septembre 2019, Singapour.

17. **Environmental factors driving spatial variation in plague risk in Madagascar.** Telfer S, Cornulier T, Tondrasoa T, Maheriniaina V, Ratsitorahina M, Purse B, Rakotomanana E, Rahalison L and Rajerison M. 13th international symposium on Yersinia, 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
18. **Epidemiological situation after the outbreak in Madagascar, 2018.** Randriamampionona L, Razafimbiana V, Randrema M, Radanoaritiana B, Rajerison M and Rafalimanantsoa AS. 13th international symposium on Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
19. **Epidémiologie du white spot syndrome virus à Madagascar.** Onihary AM, Razanajatovo IM, Rabetafika L, Rasolofo V. Université d'été, 1ère édition. Du 12 au 16 août 2019. Mahajanga, Madagascar.
20. **Etiology of diarrhea in children under five years in Madagascar.** Razanajatovo IM, Randrianasolo L, Raharinandrasana C, Razafimanjato H, Kapesa L, Razafindrakoto J, Al Rashid A, Randriamampionona L, Baril L, Heraud JM. The 1st SPIM-ICAN Conference on "Infection Prevention and Control/WASH". Du 4 au 6 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
21. **Evaluation de la stratégie de dépistage actif du paludisme dans une zone hyper-endémique de Madagascar.** Ratovoson R, Kassie D, Ravelonarivo J, Andrianarinjaka V, Lopez K, Ohlstein L, Razanakolomalala V, Mangahasimbola R, Randrianirisoa S, Razafindrakoto J, Dentinger C, Kapesa L, Piola P, Steinhardt L, Randrianarivelojosia M, Baril L. Journée scientifique sur le paludisme. 17 avril 2019, Antananarivo, Madagascar.
22. **Les défis et enjeux de la mise en œuvre de la surveillance du paludisme dans une zone en pré-élimination du paludisme à Madagascar : retour d'expérience.** Rakotoarisoa H, Razanadrazanina B, Ravaonandrasana I, Voahangimalala H, Rahajaharimanitriniaina C, Harimanana A, Vigan-Womas J, Andriamananjara M, Randrianasolo L. Journée scientifique sur le paludisme. 17 Avril 2019, Antananarivo, Madagascar.
23. **Les dimensions sociales de l'épidémie de peste à Madagascar.** Mattern C. 2ème congrès de Recherche en Santé Publique de l'Océan Indien". 14 novembre 2019. Saint-Leu, La Réunion
24. **Maladies évitables par la vaccination : Polio et Rougeole.** Razafindratsimandresy R. Atelier de formation des Responsables des Centres de Surveillance Biologique de Référence sur les techniques des prélèvements et la remontée des données. Le 31 janvier 2019. Antananarivo, Madagascar.
25. **Malaria transmission in Madagascar: benefits from the establishment of the first experimental platform for infecting Malagasy *Anopheles mosquitoes* with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*.** Goupeyou-Youmsi M, Puchot N, Nepomichene T, Tchioffo-Tsapi M, Boyer S, Girod R, Vigan J, Randrianarivelojosia M, Ndiath O, Bourgouin C. Conférence scientifique de la Journée mondiale du paludisme. Le 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.
26. **Modelling interhuman transmission dynamics during pneumonic plague outbreaks in Madagascar.** Nikolay B, Andrianaivoarimanana V, Razafimandimby H, Rahelinirina S, Piola P, Andrianalimanana S, Richard V, Rogier C, Ratsitorahina M, Cauchemez S and Rajerison M. 13th international symposium on Yersinia, 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
27. **Overview on Virology Unit at the Institut Pasteur de Madagascar.** Spiegel A, Razafindratsimandresy R, Andriamandimby SF, Filippone C, Razanajatovo NH, Razanajatovo IM, Heraud JM. Global Virus Network Africa Meeting. 31 Mai 2019. Entebbe, Uganda.
28. **Perception of Plague in Madagascar: from historical heritage to the present day.** Mattern C, Chevallier E, Ramaroson V, Rakotomanana E, Raboanary E. 13^{ème} édition du Symposium International sur Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo.
29. **Performance of diagnostics and case classification during an outbreak of pneumonic and bubonic plague in Madagascar, 2017.** Ten Bosch Q., Andrianaivoarimanana V, Ramasindrazana B, Mikaty G, Rakotonanahary RJL, Nikolay B, Rahajandraibe S, Feher M, Grassin Q, Paireau J, Randremanana R,

- Rakotoarimanana F, Melocco M, Rasolofo V, Pizarro-Cerda J, Le Guern AS, Bertherat E, Ratsitorahina M, Spiegel A, Baril L, Rajerison M and Cauchemez S. 13th international symposium on Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
30. **Plague in Madagascar: paste, present and future.** Rajerison M. ALERRT General Assembly. Du 19-20 march 2019, Dakar, Senegal.
31. **Plague Rapid Diagnostic Test performance: a retrospective analysis of of the data collected in Madagascar.** Rajerison M, Melocco M, Andrianaivoarimanana V, Rakotoarimanana FJ, Spiegel A, Ratsitorahina M, and Baril L. 13th international symposium on Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
32. **Post epidemic investigation of pneumonic plague outbreak of 2017: serological survey and adverse effects of high-dose streptomycin assessment.** Rakotoarimanana F, Randremanana R, Raberahona M, Razanakoto A, Randrianirina F, Rajerison M., Fontanet A and Baril L. 13th international symposium on Yersinia, 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
33. **Preliminary results from HINTT project Madagascar.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. 10^{ème} Meeting du réseau GABRIEL. Du 17 au 20 juin 2019, Beyrouth, Liban.
34. **Réponses immunitaires systémiques chez des enfants souffrant de malnutrition chronique.** Andriamanantena Z. Parlure, Institut Pasteur de Madagascar, 5 mai 2019. Antananarivo, Madagascar.
35. **Séquençage du génome de *M. tuberculosis* par la technologie Nanopore.** Rabodoarivelo MS. Salon de la Recherche. Les 2 et 3 décembre 2019, Carlton, Antananarivo, Madagascar.
36. **Should the “boîte de Kartman” bait station replace insecticide powder dusting for plague vector control in Madagascar?** Miarinjara A, Rahelinirina S, Girod R, Rajerison M, Boyer S. Thirteenth Yersinia International Symposium. Du 16 au 19 September 2019. Antananarivo, Madagascar
37. **Surveillance of RSV-Related SARI in Madagascar.** Heraud, JM, Randriamampionona JLB, Razanajatovo NH. WHO Meeting to Launch Phase-2 of the RSV Surveillance Based on the Influenza Platform. 10-12 Avril 2019, Kathmandu, Nepal.
38. **Surveillance virologique de la rougeole.** Razafindratsimandresy R. Atelier de formation des Responsables des Centres Hospitaliers dans la Région d'Analamanga. 09 Février 2019. Antananarivo, Madagascar.
39. **Susceptibility of *Anopheles* to *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in Madagascar.** Goupeyou-Youmsi JM, Puchot N, Tchioffo-Tsapi M, Girod R, Vigan-Womas I, Paul R, Randrianarivelojosia M, Ndiath MO, Bourgouin C. Sixth Pan-African Mosquito Control Association Annual Conference. 23-26 September 2019. Yaoundé, Cameroon
40. **Tests moléculaires GeneXpert MTB/RIF vs HAIN pour la détection des multi-résistances aux anti-tuberculeux.** Rakotosamimanana N. Congrès de la SPMAD. Décembre 2019, Académie Malgache, Antananarivo, Madagascar.
41. **The phylogeographic landscape of *Yersinia pestis* in Madagascar: Ecological persistence in multiple distinct subpopulations.** Wagner DM, Andrianaivoarimanana V, Vogler AJ, Sahl JW, Andrianalimanana S, Rahalison L, Ratsitorahina M, Keim P and Rajerison M. 13th international symposium on Yersinia, 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
42. **Transmission des entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération en néonatalogie.** Andrianoelina VH, Rabenandrasana MAN, Garin B, Andrianirina ZZ, Opatowski L, Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.

43. **Transmission rate, duration of carriage, resistance and virulence profiles, and phylogeny of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from a mother-child community cohort.** Rakotondrasoa A, Passet V, Herindrainy P, Garin B, Kermorvant E, Delarocque-Astagneau E, Huynh BT, Brisse S, Collard JM. Infection control Africa Network (ICAN) 2019. Congrès international sur la Prévention des infections PCI/Wash organisé par la SPIM. Du 4 au 6 septembre 2019. Antananarivo, Madagascar.
44. **Urban pulmonary plague in Malagasy health workers in autumn 2017.** Andrianasolo R., Ratovohery A, Razafimbria V, Randriamboavonjy R, Andriambololoniaina H, Rajerison M, Meurs L, Inessa M, Kratz T, Ratsitorahina M and Rapelanoro Rabenja F. 13th international symposium on Yersinia, 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
45. **Utilisation de la spectrométrie de masse MALDI-TOF en entomologie médicale: identification des moustiques vecteurs et évaluation de leur âge.** Raharimalala FN, Randrianjatovo MN, Andrianinarivomanana TM, Rakotondrasoa A, Collard J-M, Girod R. Symposium "Microbiologie & Diagnostics". 18 décembre 2019. Paris, France.
46. **WGS nanopore: fighting TB in Madagascar with real time portable DNA sequencing.** Rabodoarivelo MS. World Tuberculosis day 2019- International TB conference. Le 21 mars 2019, Brussels, Belgium.
47. **WHO Influenza Incidence Analytics Group and Pandemic Influenza Special Studies.** Vandemaele K, Heraud JM, Cohen C, Zaraket H, Rofles M, Fasce R, Buda S, Pebody R, Pettinen P, Cutter J, Cowling B, Huang S, McVernon J, Lei Z, Horby P, Kim B, Garson G. European Centre for Disease Prevention and Control Biennial Influenza Meeting. Du 12 au 14 Juin 2019. Stockholm, Suède.

Communications affichées

1. **Anthropological analysis of occasional discontinuations of ARV treatment among people living with HIV in Madagascar.** Ramaroson V, Mattern C, Rakotomanana E, Randrianarisoa M, de Monge F, Bouchon M, Pourette d. 2ème congrès de Recherche en Santé Publique de l'Océan Indien". 14 novembre 2019. Saint-Leu, La Réunion
2. **Assessing impact of respiratory syncytial virus in Madagascar: insight from biological surveillance to mortality data.** Rabarison JH, Razanajatovo N, Rasoanomenjanahary A, Harimanana A, Ratovoarisoa P, Andrianirina Z, Ankasitrahina FM, Randriamampionona L, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. 5th RESVINET Conference. 12 Novembre 2019. Accra, Ghana.
3. **Assessing the severity of seasonal influenza in Madagascar through surveillance and death certificates collection in Antananarivo, Madagascar.** Rabarison JH, Razanajatovo N, Rasoanomenjanahary A, Harimanana A, Ratovoarisoa P, Andrianirina Z, Ankasitrahina FM, Randriamampionona L, Guillebaud J, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. Du 28 août au 1 septembre 2019, Singapour.
4. **Biological diagnostic tests for plague in Madagascar.** Rafaramalala SS, Randriamampionona LB, Andrianarivelo AM, Rajerison M, Randriamanantany ZA, Rasamindrakotroka A and Rafalimanantsoa S. 13ème symposium international sur Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
5. **Capacity building in 4 African countries in INTENSE-TBM: Intensified anti-TB regimen to reduce tuberculous meningitis mortality in patients with/without HIV infection.** Ariza E, Miró JM, González-Martin J, Rakotosamimanana N, Andriamamonjisoa HN, Davis AG, Ello F, Eholié S, Ouassa T, Muzoora C, Sendagire I, Orikiriza P, Raberahona MN, Razafindrakoto HA, Bonnet M, Calmy A,

- Machault V, Anglaret X, Bonnet F, Ambrosioni J. Spanish National Conference for AIDS. Du 12 et 13 Décembre 2019, Toledo, Espagne.
6. **Case study 1 Investigating drug-resistant TB in Madagascar| Rapid and affordable antimicrobial resistance profiling of tuberculosis samples.** Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S, Rabodoarivelo MS, George S. White paper. Oxford Nanopore Technologies MT_W1009_v3_revA_.
 7. **Clonal transmission and new mechanism of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated in a neonatology unit at Antananarivo, Madagascar, deciphered by whole genome sequence analysis.** Rabenandrasana MAN, Andrianoelina V, Bonneault M, Herindrainy P, Garin B, Delarocque Astagneau E, Andrianirina ZZ, Enouf V, Huynh BT, Opatowski L, Collard JM. ASM Microbe 2019. Du 20 au 24 juin 2019, San Francisco, California, USA.
 8. **Comparing rat blood versus sheep blood for artificial feeding of the flea *Xenopsylla cheopis*.** Rafalimanana R, Ravaomanarivo LHR, Girod R, Harimalala L. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. Du 16 au 19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
 9. **Effective molecular detection of *Yersinia pestis* in biological samples using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) technique.** Randriantseho LN, Rahantamalala A, Randrianierenana A, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V. 13ème symposium international sur *Yersinia*. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
 10. **Etude des cas incidents et facteurs de risque de leptospirose parmi les patients hospitalisés au Centre Hospitalier Régional de Référence d'Ambatondrazaka.** Raharimanga V, Nadale M, Rahanitraharinivo A, Rabenindrina N, Randriamanantany ZA, Randrianasolo L, Cardinale E, Filippone C, Héraud JM, Vigan-Womas I, Guis H, Baril L. 2ème congrès de Recherche en Santé Publique de l'Océan Indien". 14 novembre 2019. Saint-Leu, La Réunion
 11. **Etude socio-anthropologique sur les arrêts ponctuels de traitements ARV à Madagascar.** Ramaroson V, Mattern C, Rakotomanana E, Randrianarisoa M, Pourette D. 20th ICASA. Décembre 2019. Kigali, Rwanda.
 12. **Evaluation 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 T, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Randrianasolo S, Bernardson B, Ramarokoto C, Rakotondramanga JM, Piola P, Baril L. Journée scientifique sur le paludisme. 17 Avril 2019 Carlton Anosy, Antananarivo.
 13. **Evaluation of BIN media for *Yersinia pestis* isolation on samples from plague suspected patients in Madagascar.** Andrianaivoarimanana V, Lantoniaina IA, Aftalion M, Gur D, Mantzur M, Shmaya S, Mamroud E, Rajerison M. 13ème symposium international sur *Yersinia*. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
 14. **Evaluation of the clinical performance of a research use only (RUO) prototype version of the Biofire® Filmarray® Global Fever panel for detection of *Yersinia pestis*.** Rakotonanahary RJL, Gurling M, Helm J, Gay-Andrieu F, Rasolofo V, Randremanana R, Benet T and Rajerison M. 13ème symposium international sur *Yersinia*. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
 15. **Fleas that transmit plague in Madagascar have pesticide resistance mutations.** Hutton MH, Stone NE, Miarinjara A, Girod R, Rakotomanga MN, Rakotobe Harimanana R, Gage KL, Busch JD, Wagner DM. Fifty-eighth Annual meeting of the Arizona/Southern Nevada branch of the American Society for Microbiology. Le 13 avril 2019, Flagstaff, Arizona, USA.
 16. **Impact of sanitation improvement on plague circulation in Mahajanga.** Razafiarimanga ZN, Rahelinirina S, Handschumacher P, Jambou R and Rajerison M. 13ème symposium international sur *Yersinia*. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.

17. **Influence of epidemiological context on Knowledge, Attitudes and Practices related to plague in population living in endemic areas in the Central Highlands, Madagascar.** Rakotosamimanana S, Rakotoarimanana FJ, Raharimanga V, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Baril L, Rajerison M and Rakotomanana F. 13ème symposium international sur Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
18. **Influence of Epidemiological Context on Knowledge, Attitudes and Pratices Related to Plague in Population Living in Endemic Areas in the Central Highlands, Madagascar.** Rakotosamimanana S, Rakotoarimanana FMJ, Raharimanga V, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Rajerison M, Rakotomanana F. 13ème symposium International sur Yersinia. Du 16 au 19 Septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
19. **Insecticide resistance mutations in fleas that transmit plague in Madagascar.** Hutton SM, Miarinjara A, Stone N E, Gage KL, Busch JD, Rajerison M, Wagner DM and Girod R. 13ème symposium international sur Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
20. **Iron Status and Carriage of *N. meningitidis* in the African Meningitis Belt.** Sundaram ME, Basta NE, Trotter C, Cusick S, Wolfson JW, Aseffa A, Collard JM, Diallo A, Hodgson A, Jusot J-F, Omotara B, Sow S, Greenwood B. 15th EMGM Congress. The European Meningococcal and Haemophilus Disease Soicety. Du 27 au 30 mai 2019, Lisbon, Portugal.
21. **Is the Kartman bait box a good tool for rat fleas control? Results from assessment in controlled conditions.** Nepomichene TN, Nasolofiononamahery NP, Rahelinirina S, Rajerison M, Girod R. 13ème Symposium international sur Yersinia: Du 16 au 19 September 2019, Antananarivo, Madagascar.
22. **Maximum entropy ecological niche modelling to explain the spatial distribution of plague in Madagascar.** Kreppel K., Rajerison M, Rahalison L, Caminade C, Morse A. and Baylis M. 13ème symposium international sur Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
23. **Neonatal sepsis and antibiotic-resistance in low-income countries: incidence, etiology, outcome and risk factors-Evidence from a multicentric community-based cohort in Madagascar, Senegal and Cambodia.** Huynh B-T, Kermorvant E, de Lauzanne A, Herindrainy P, Borand L, Kerleguer A, Piola P, Seck A, Tarantaola A, Randrianirina F, Vray M, Collard JM, Delarocque Astagneau E, Guillemot D. 29th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Du 13 au 16 avril 2019, Amsterdam RAI Exhibition and Convention Centre, Amsterdam, Netherlands. <http://www.eccmid.org/>
24. **Optimization of a bead-based serological assay to evaluate human exposure to *Yersinia pestis* in endemic settings.** Vigan-Womas I, Rasoloharimanana T, Rakotoarison RL, Pizarro-Cerda J, Demeure C, Randremanana R, Andrianaivoarimanana V, Baril L, Rajerison M. 13ème symposium international sur Yersinia. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
25. **Pratiques de recours aux soins en cas de paludisme pour les enfants et les femmes enceintes en milieu communautaire à Madagascar, approche qualitative.** Ranaivoharimina M, Mattern C. Journée scientifique sur le paludisme. Le 17 Avril 2019, Antananarivo, Madagascar.
26. **Public health issue by Insecticide resistance in insect vectors in Indian Ocean. How to face?** Raharimalala FN, Nepomichène TN, Cardinal E, Girod R. Connecting Minds in Africa Conference. Du 25 au 27 September 2019. Nairobi, Kenya.
27. **Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated in a neonatology unit in Antananarivo, Madagascar.** Rabenandrasana MAN, Andrianoelina V, Bonneault M, Herindrainy P, Garin B, Delarocque Astagneau E, Andrianirina ZZ, Enouf V, Huynh BT, Opatowski L, Collard JM. 15^{ème} Congrès National de la Société Française de Microbiologie. Du 30 septembre 2019 au 2 octobre 2019. Paris, France

28. **Review of the current protocol for evaluating the susceptibility of the rat flea *Xenopsylla cheopis* to insecticides.** Raharimalala FN, Raveloson OA, Randrianjatovo MN, Harimalala M, Miarinjara A, Girod R. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. Du 16 au 19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
29. **Rodent and flea monitoring for plague in seaports of the Indian Ocean islands.** Harimalala M, Rahelinirina S, Rakotobe Harimanana R, Ramihangihajason TR, Rajerison M, Girod R. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. Du 16 au 19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
30. **Rôle of *Anopheles coustani* and *Anopheles squamosus* in malaria transmission in Madagascar: intraspecific diversity and vector competence.** Andrianinarivomanana TM, Bourgouin C, Girod R. Conférence scientifique de la Journée mondiale du paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.
31. **Socio-anthropological survey on the social factors' dynamics influencing perceptions of a disease and public health measures in an epidemic context: the example of the 2017 plague outbreak in Madagascar.** Mattern C, Ramaroson V, Chevallier E, Rakotomanana E, Rakotosamimanana S, Raboanary E, Baril L. Oxford Global Health and Bioethics International Conference. 29 juin au 3 juillet. Oxford, United Kingdom.
32. **Socio-environmental features associated with plague risk in rural plague foci in the Central Highlands of Madagascar: experience of the Ambositra and Tsiroanomandidy districts.** Rakotosamimanana S, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Rajerison M, Rakotomanana F. 13th International *Yersinia* Symposium. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
33. **Spatial and temporal variation of bubonic plague cases in Madagascar.** Tondrasoa T, Rajerison M, and Tefler S. 13ème symposium international sur *Yersinia*. Du 16 au 19 septembre 2019, Antananarivo, Madagascar.
34. **Suivis entomologiques dans le district de Farafangana, Madagascar (2014 – 2017): implications pour la prévention et la lutte contre les anophèles vecteurs.** Nepomichene TN, Raharimalala FN, Tata E, Ambinintsoa F, Girod R. Conférence scientifique de la Journée mondiale du paludisme. 17 avril 2019. Antananarivo, Madagascar.
35. **Sylvatic transmission of plague among rodents in Midongy du Sud, Madagascar.** Rahelinirina S, Rakotoniaina JS, Ramarokoto T, Harimalala M, Girod R, Baril L, Rajerison M. Thirteenth *Yersinia* International Symposium. Du 16 au 19 September 2019. Antananarivo, Madagascar.
36. **The prevalence of influenza-associated co-infections in children under 5 years with acute respiratory infections in Madagascar, 2018.** Razanajatovo N, Randrianasolo L, Randriambolamanantsoa TH, Ratovoarisoa P, Rabarison JH, Baril L, Heraud JM. Options X for the Control of Influenza. Du 28 août au 1^{er} septembre 2019, Singapour.

Remerciements aux donateurs

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 2019.

