



Rapport d'activités 2020



Institut Pasteur
de Madagascar

Rapport d'activités 2020

Sommaire

Sommaire	2
Mot du Directeur	6
Direction scientifique	11
Direction Administrative et Financière	17
Evènements marquants de l'année 2020	26
Organigramme	27
1. Présentation des entités	28
Unité de Bactériologie Expérimentale.....	29
Unité d'Entomologie Médicale.....	32
Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique	37
Unité Helminthiases	43
Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses	46
Unité des Mycobactéries.....	50
Unité Peste	53
Unité de Recherche sur le Paludisme.....	57
Unité de Virologie.....	60
Centre de Ressources Biologiques.....	65
Cellule Laboratoire Mobile	67
Centre de Biologie Clinique	69
Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement	72
Service Médical.....	75
Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement	76
Service Communication.....	78
2. Activités de recherche	80
Entomo-Moustiques-Coustani.....	81
Entomo-Moustiques-M2Moka	83
Entomo-Moustiques-PreEmpt.....	85
Entomo-Puces-BioCompétence.....	87
Entomo-Puces Résistance.....	89
EPI-RC-AfriBiota	91
EPI-RC-ALERRT	93
EPI-RC-ASIDE2.....	95
EPI-RC DEMARE	98

EPI-RC-FFX.....	100
EPI-RC-HCW	102
EPI-RC-HDSS.....	104
EPI-RC mCCM.....	106
EPI-RC-IMASOY	109
EPI-RC-MIARINA	111
EPI-RC PREG EVAL.....	114
EPI-RC-Rage CTAR.....	116
EPI-RC VACC.....	119
IMI-AFRIBIOTA-ImmunoHealth	121
IMI-COVID-CHILD	124
IMI-COV-PIM.....	126
IMI-Sérodiagnostic COVID-19	128
IMI-VIPers	131
PALU-TET 2020	134
Peste-BactiVac.....	137
Peste-IMI-RIYP	139
Peste-IRBA	141
Peste-PoN	143
Peste-RatFertilité.....	145
Peste-SWM	147
Peste-VIABILITE.....	149
RISE-Program	151
TB-APRECIT	154
TB-DROP-GCA	156
TB-HINTT.....	159
TB-INTENSE.....	161
TB-MTBVAC	163
TB-KIDS	165
UBE-BIRDY 2	167
UBE-JHU.....	170
UBE-Microbiote Afribiota	173
UBE-Parasitologie FSP MALINEA	176
UBE-PERILIC	179
Viro-FaniVir.....	182

Viro-RISE-IRA	184
Viro-ViReSy	186
3. Activités de Santé Publique	188
Entomo-Invest-Epidémies	189
Entomo-Moustiquaires-Bioefficacité	191
EPI-RC-SENTFI BIO	193
PALU-non-P. falciparum	196
Peste-CCOMS.....	198
Peste-EpiRC-Surveillance.....	200
SM-CTAR	203
TB-CNRM	205
TB-MR	208
Viro-Surv-Arbo.....	211
Viro-Surv-COVID	213
Viro-Surv-DCDIRA	215
Viro-Surv-Diarrhées	217
Viro-Surv-GIR	219
Viro-Surv-MR	222
Viro-SurvPolio-Env.....	224
Viro-SurvPolio-PFA	226
Viro-Surv-Rage.....	229
4. Laboratoires de services et CVI	231
CBC.....	232
CBC-LACP	237
LHAE.....	241
SM-CVI	243
5. Services Support.....	244
CRB-IPM.....	245
HSQE-HSE.....	247
HSQE-MET.....	249
HSQE-QUAL.....	251
SM-DISP	252
6. Formations et expertises	254
Thèse de sciences	255
Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentiste).....	256

Master2, Master pro, DEA et équivalents	257
Internat qualifiant.....	257
Autres stages	257
Formations données.....	258
Formations reçues.....	260
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux.....	264
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux.....	264
7. Missions scientifiques et conférences	267
Missionnaires en collaboration et délégations étrangères	268
Conférences de l'IPM en 2020.....	269
8. Productions scientifiques 2020	270
Publications	271
Communications orales.....	277
Communications affichées	278

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 passée entre 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 2020, l'IPM comptait 592 personnes dont 97% de nationalité malgache. Parmi elles, 22 sont des chercheurs statutaires nationaux, et 33 sont des médecins, pharmaciens ou ingénieurs, ayant 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, 7 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 2020, les activités de recherche ont été valorisées par 44 articles publiés par des scientifiques affiliés à l'IPM dans des revues internationales référencées à comité de lecture dont 26 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 héberge 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 2020, l'IPM a accueilli 3 postdoctorants et 64 étudiants (thèse de sciences, master 2, master 1, licence, internat qualifiant et thèse d'exercice) dont 62 étaient de nationalité malgache.

Faits marquants de l'année 2020

L'année 2020, a été très largement marquée par la survenue et les impacts de l'épidémie de COVID-19 à Madagascar. Les missions essentielles de l'IPM ont pu cependant être maintenues durant toute la période d'urgence sanitaire par une mise en œuvre d'un plan de continuité des activités.

Epidémie de COVID-19 à Madagascar.

Dès le 29 janvier 2020, l'Unité Virologie a mis en œuvre, grâce à l'appui de nos collègues du Centre de Recherche Université de Hong-Kong-Pasteur, le diagnostic moléculaire par amplification générique (PCR) du virus via le laboratoire de sécurité biologique de niveau 3.

Le premier cas de Covid-19 a été confirmé le 19 mars 2020 par l'IPM. Au 31 décembre 2020, l'IPM avait réalisé 37 184 tests et confirmés 5 668 cas. Les équipes de l'IPM sont intervenues en appui du Ministère de la santé publique dans les domaines de la formation, du diagnostic, de la surveillance épidémiologique et de la prise en charge des cas de coronavirus SARS-CoV-2.

L'état d'urgence sanitaire a été décrété à Madagascar du 19 mars au 18 octobre. Les mesures liées au confinement imposé par les autorités dès le 21 mars ont eu un impact très défavorable sur l'ensemble des activités de l'IPM, et particulièrement sur celles des activités de services durant les trois premiers mois. Les vols internationaux ont été arrêtés dès le 21 mars (jusqu'à la date de rédaction de ce rapport). Quelques vols spéciaux ont été organisés notamment par l'Ambassade de France.

En appui du MSP, le laboratoire mobile de l'IPM a été déployé à Toamasina, dans le cadre d'une mission de diagnostic virologique sur des cas du Covid-19. L'équipe de l'IPM a quitté Antananarivo le 05 mai 2020. Vingt (20) personnes issues de 7 unités et services de l'IPM et organisées en cinq équipes se sont relayées durant 76 jours. Les équipes ont pu réaliser 2 568 tests PCR et ont pu faire le diagnostic virologique de 485 cas de Covid-19.

Centre Collaborateur de l'OMS Peste

Le 6 février 2020, l'Unité Peste a été désigné pour la 6^{ème} fois comme Centre Collaborateur de l'OMS pour la peste (6 février 2020). Cette décision vient reconnaître à la fois la qualité du travail et l'engagement des équipes dans ce domaine.

Confirmation de l'accréditation des laboratoires de services en 2020.

Le Centre de biologie clinique et le Laboratoire hygiène des aliments et de l'environnement ont confirmé leurs accréditations auprès du COFRAC au cours d'audits de suivi qui ont dû être menés par visioconférence.

Laboratoire de dosage des micropolluants organiques au sein du LHAE

Ce projet financé par le Ministère de l'Agriculture, de l'Elevage et de la Pêche (MEAP), la Banque Mondiale et l'Union Européenne (pour ce qui concerne la démarche vers l'accréditation) 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.

Après avoir signé les conventions de mise en place de laboratoire de dosage des micropolluants organiques au sein du LHAE avec le MEAP en 2019, les matériels du Laboratoire ont pu être installés.

L'inauguration prévue en avril 2020 a été reportée du fait de l'épidémie de Covid19 (elle a pu avoir lieu le 9 avril 2021).

Financement de l'Agence Française de Développement : appui aux capacités d'action en santé publique

L'Agence française de développement (AFD) a octroyé à l'IPM deux subventions d'un montant d'un million d'euros chacune (juillet 2020 et décembre/janvier 2021) afin d'appuyer les activités de l'IPM dans la lutte contre l'épidémie de COVID-19, et renforcer ses capacités d'actions en santé publique.

Cet appui important permettra le renforcement de différentes capacités de l'Institut :

- capacités diagnostiques de l'IPM par l'acquisition de 2 machines PCR (utilisées pour le diagnostic COVID) et de la sécurité biologique de l'IPM avec 2 postes de sécurité microbiologique ;
- contrôle qualité (renforcement du système d'information dédié, extension des logiciels qualité à la virologie) ;
- filière d'élimination des déchets : achat d'autoclave pour banaliser les déchets en l'absence de filière satisfaisante d'élimination des déchets à risque infectieux durant l'épidémie et acquisition d'un nouvel incinérateur ;
- capacités de projection de l'IPM sur la Grande Île avec un véhicule complémentaire et des moyens afférents pour accompagner le laboratoire mobile ;
- soutien important de la vaccination antirabique, activité essentielle au profit de la population, par l'acquisition des vaccins antirabiques et des immunoglobulines antirabiques pour une période de 1,5 année (470.000 €) ;
- sécurisation électrique avec la mise en place d'un nouveau groupe électrogène ;
- renforcement des moyens de stockage de l'IPM par la construction d'un nouveau magasin aux normes ;
- augmentation des capacités de l'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC) très impliquée dans différents programmes de santé publique et de formation par la création de nouveaux locaux pour des salles de cours et de formation et bureaux associés ;
- amélioration de la qualité de l'accueil des patients au Centre de traitement antirabique (CTAR) et des personnes fréquentant le Centre de vaccinations internationales.

Plan stratégique 2021 -2026 de l'IPM

Ce plan vise à décrire les actions à mener dans les 5 ans (sur le plan scientifique, des ressources humaines, des finances,...) pour renforcer les capacités de l'IPM.

La rédaction du plan stratégique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a mobilisé une grande partie de ses personnels en 2019 en vue d'élaborer une version dont les grandes lignes ont été soumises à l'avis du Conseil scientifique qui s'est réuni en octobre 2019.

Les travaux pour le finaliser ensuite ont été interrompus de février à septembre 2020 par l'épidémie de Covid19. Cette épidémie a occasionné une réflexion à l'origine de la modification de certains éléments du plan stratégique notamment en prenant conscience du besoin de se doter d'un plateau technique permettant la réalisation de 500 à 1000 PCR par jour et d'augmenter nos capacités de séquençage.

Conseil de perfectionnement

Compte tenu de la crise sanitaire, le Conseil de perfectionnement qui avait lieu habituellement au mois de juin a été repoussé au 10 décembre 2020. Il s'est tenu sous la Présidence du Pr Professeur Jean Louis Hanitrana RAKOTOVAO, Ministre de la santé publique. Il a permis de présenter les activités de l'IPM notamment celles réalisées dans le domaine de la Santé publique. Ce Conseil a été également l'occasion de discuter des difficultés rencontrées par l'IPM sur le plan fiscal : (i) assujettissement à différentes taxes depuis 2016 dont la TVA sur les véhicules, (ii) assujettissement en 2020 à l'Impôt sur le revenu du fait d'un changement du Code des Impôts rendant imposables les établissements à but non lucratif déclaré d'intérêt public dans le domaine de la santé et enfin (iii) assujettissement à la TVA.

Le conseil a permis également d'acter que compte tenu de l'augmentation du prix du vaccin antirabique, du nombre croissant de personnes exposées à la rage, et de la possibilité de faire prendre en charge ce vaccin par GAVI, que l'IPM ne pourrait plus prendre en charge l'achat du vaccin pour l'ensemble des CTAR du MSP à compter de janvier 2022.

Accueil des hautes autorités

Le 28 mars 2020, dans le cadre de la lutte contre le coronavirus, l'IPM a reçu la visite de son Excellence, Monsieur le Président de la République, Monsieur Andry RAJOELINA, accompagné par la Représentante de l'Organisation Mondiale de la Santé, le Pr Charlotte NDIAYE. Le Ministre de la Santé Publique de Madagascar, le Professeur Ahmad AHMAD a également visité l'IPM le 08 avril 2020.

Le 21 février 2020, l'IPM a reçu la visite de M. Jean-Yves LE DRIAN, Ministre de l'Europe et des Affaires Etrangères (France). Le Secrétaire Général du Ministère de la Santé Publique, le Pr Gaëtan Duval SOLOFOMALALA, s'était joint à l'équipe IPM pour accueillir la délégation comprenant notamment, l'Ambassadeur de France, SEM Christophe BOUCHARD, le Maire d'Antananarivo, M. Naina ANDRIANTSITOHAINA, Mme Hamida REZEG, Vice-Présidente de la Région Île de France, et des élus locaux de Mayotte.

L'IPM a reçu le 7 janvier 2020 une délégation de la Fondation Mérieux dirigée par Monsieur Alain Mérieux (Président) accompagné notamment par Monsieur Jean-Pierre Bossier (Directeur Général), Monsieur Pascal Vincelot (Directeur des Opérations) de l'IM, Madame Olivia Mérieux (Fondation Mérieux Suisse), Madame Luciana Rakatoarisoa (Responsable Madagascar de la Fondation Mérieux) et du Professeur Luc Samison (Directeur du Centre d'infectiologie Charles Mérieux de Madagascar).

Finances de l'Institut

Après une baisse du résultat de 2010 à 2013, puis trois résultats négatifs (2014 à 2016) et une année à l'équilibre (2017), l'IPM avait renoué en 2018 et 2019 avec un résultat positif (+ 245,67K € en 2018 et +31,73 K€ en 2019). Le résultat net de 2020 est également positif (+111 K€) malgré la provision sur l'Impôt sur le revenu.

Pour conclure

En 2020, l'épidémie de COVID-19 a permis à l'Institut Pasteur de Madagascar de démontrer 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.

Grâce aux subventions de l'AFD, l'IPM a traversé cette crise sanitaire majeure sans dommage important et en maintenant la continuité de ses missions au profit de la population. Cet appui rend possible l'acquisition de gros équipements et la réalisation ou la rénovation d'infrastructures particulièrement importantes pour l'Institut et qui vont générer des travaux importants durant deux ans sur le campus.

La Direction de l'Institut a dans les deux années également deux autres chantiers importants :

- Au sujet de la fourniture de vaccins rabiques, les mois qui viennent doivent voir s'engager des discussions approfondies entre l'IPM et le Ministère de la Santé Publique afin d'identifier un nouveau circuit d'approvisionnement en vaccin rabique, via Gavi par exemple, qui permette de trouver une solution afin que la continuité de la prise en charge des personnes potentiellement exposées à la rage soit assurée.
- Des discussions doivent être entamées avec les autorités de l'Etat afin d'envisager dans quelle mesure l'IPM pourrait obtenir un statut fiscal dérogatoire afin de continuer à maintenir un aussi haut niveau d'implication dans les activités de santé publique (CNR, investigation d'épidémie...).

Le modèle économique de l'Institut reste toujours tributaire de ses recettes de ses laboratoires de services et de la mobilisation de bailleurs extérieurs. L'Institut a besoin plus que jamais de l'engagement, de l'Etat malgache, de son appui et son soutien financier au-delà même de celui prévu par certaines dispositions de la convention de 1961 comme par exemple la possibilité d'avoir accès à des financements de bailleurs comme la Banque Mondiale.

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 des chargés de mission.

I. Accompagnement de la recherche

Suite à l'identification du premier cas porteur du virus SARS-Cov2 à Madagascar le 19 mars 2020, le gouvernement malagasy a décrété un état d'urgence sanitaire le 21 mars 2021. Les mesures sanitaires prises ont bouleversé les activités de l'IPM durant plusieurs mois. Toutefois, la direction scientifique a participé à la coordination des **différentes activités liées à l'épidémie de COVID-19** à Madagascar : réunions journalières avec les différentes entités de l'IPM impliquées dans les activités de diagnostic du COVID-19 (laboratoires, épidémiologie, administration, finances, achat-approvisionnement, logistique, HSQE), réunions sur l'élaboration de projets de recherche sur le COVID-19, suivi des demandes de financements auprès des différents bailleurs, évaluation des risques de contaminations au cours du processus de diagnostic de COVID-19 à l'IPM...

La directrice scientifique a participé à la rédaction finale du **plan stratégique de l'IPM** pour les 5 ans à venir, suite aux différentes réunions organisées en 2019 pour son élaboration.

Dans le cadre de la convention sur la diversité biologique (**Protocole de Nagoya**), le décret ministériel n°2017-066 du 31 janvier 2017 portant réglementation de l'accès et du partage des avantages (APA) à Madagascar a été signé par le Ministère de l'Environnement et du Développement durable (MEDD). Bien que l'arrêté d'application de ce décret n'ait pas encore été signé par la Primature, un processus a été mis en œuvre, avec la collaboration du service HSQE, pour aider les scientifiques de l'IPM dans leur demande d'autorisation de recherche et demande d'APA auprès de l'autorité nationale compétente (ANC), direction de gestion des ressources naturelles et des écosystèmes du MEDD. En 2020, 2 projets nécessitant une autorisation APA ont été soumis à l'ANC et sont en attente de réponse.

Le comité d'éthique animale, créé en 2012, s'est réuni une fois en 2020 pour examiner 2 protocoles de recherche soumis par des chercheurs de l'IPM et du département de biochimie fondamentale et appliquée, faculté des sciences, université d'Antananarivo.

Le Comité Projet de l'IPM, mis en place en 2017, a examiné 3 projets de recherche.

Un mécanisme de financement existe à l'IPM pour soutenir des projets en démarrage notamment par les chercheurs juniors (projet interne). En 2020, **1 projet interne** porté par un jeune chercheur de l'Unité de Bactériologie Expérimentale a bénéficié de ce soutien financier pour le séquençage de génomes entiers d'Entérobactéries dans le cadre de son projet de thèse de sciences.

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. Cependant, à cause des mesures sanitaires liées au contexte du COVID-19 (arrêt de la majorité des activités de recherche et affectation de personnels des unités de recherche au diagnostic du COVID-19), les groupes n'ont pas pu se réunir en 2020.

La Directrice scientifique en tant que « Chief of Party » et Mme Nicole PRADA assurent la coordination du projet intitulé « Programme Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation » (**projet RISE**). Ce projet auquel participent 7 unités de recherche de l'IPM est financé par l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) pour 5 ans de 2019 à 2024 (fiche **RISE-Program**).

II. 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 2020, l'IPM a accueilli 25 étudiants provenant d'institutions supérieures malgaches ou étrangères, dont 7 préparant une thèse de sciences. De plus, 12 salariés (CDI, CDD) de l'IPM sont inscrits en doctorat de sciences (PhD) dont 6 à la faculté des sciences d'Antananarivo, 4 dans des universités étrangères et 2 en cotutelle. L'IPM a accueilli également 3 chercheurs post-doctorants (tableau 1).

La Direction scientifique organise la **sélection et le suivi des stagiaires** provenant des universités nationales. En février 2020, la direction scientifique a organisé l'unique session de sélection pour les propositions de stage offertes par les chercheurs de l'IPM. Parmi 16 candidats qui se sont présentés à l'épreuve de sélection, 8 étudiants stagiaires ont été retenus dont 4 en préparation d'une thèse de médecine vétérinaire de la faculté de médecine d'Antananarivo et 4 étudiants en préparation de leur mémoire de Master 2 (2 de l'université d'Antananarivo, une étudiante de l'Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar et une étudiante de l'université de Mahajanga).

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 2020, 3 bourses Girard ont été attribuées. Des bourses d'un autre type sont également attribuées aux étudiants en 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, 1 étudiant doctorant de l'IPM a bénéficié de la bourse du Gouvernement Français pour effectuer un stage de recherche de 3 mois à l'université de La Réunion. Deux autres étudiants doctorants et une technicienne de laboratoire ont obtenu des bourses de stage Calmette & Yersin pour effectuer des stages à l'Institut Pasteur à Paris et IP de Lille, respectivement. Toutefois, les dates de début de stage ont été reportées à cause de l'urgence sanitaire liée à la pandémie de la maladie COVID-19.

Deux étudiants salariés de l'IPM ont soutenu leur doctorat en science (PhD) au cours de l'année 2020 : 1 en co-encadrement par l'Unité Peste et l'unité d'Epidémiologie & recherche clinique, et un chercheur PSRL de l'unité d'Epidémiologie & recherche clinique.

Madame Tsaraso Malala ANDRIANINARIVOMANANA, étudiante en thèse de sciences accueillie à l'Unité d'Entomologie médicale, a été lauréate du Prix L'Oréal-UNESCO 2020.

Tableau 1 : Post-doctorants, étudiants et divers stagiaires accueillis à l'IPM en 2020

Types de stage		Malgache	Non-malgache	Total	Bourses ¹
Post-doctorants		0	3	3	
Thèse de sciences (PhD)	Etudiants	5	2	7	3 BG
	Salariés IPM	12	0	12	
Master 2	Etudiants	4	0	4	4 M2
Thèse d'exercice		6	0	6	4 M2, 2 CIRAD
Internes qualifiants		3	0	3	
Licence (paramédicaux)		5	0	5	
				37	
Stage d'observation 3 ^{ème}		9	0	9	
Stage d'observation		4	0	4	
Formations diverses		8	0	8	
Autres stages (administration)		6	0	6	
				32	
Total²		62	5	67	

¹BG : bourse Girard ; M2: bourse de Master 2 et de thèse d'exercice.

²Le nombre d'étudiants accueillis à l'IPM en 2020 a diminué par rapport aux années précédentes : d'une part, pour assurer un encadrement optimal des stagiaires, le nombre d'étudiants accueillis a été réduit ; d'autre part, le contexte sanitaire lié à l'épidémie de COVID-19 a entraîné une baisse des activités de recherche à l'IPM d'où une baisse du nombre de stages offerts et l'organisation d'une seule session de sélection des stagiaires dans l'année (au lieu de deux).

III. 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 étudiants et jeunes chercheurs présentent leurs travaux. En 2020, 17 Parlures ont été faites par 11 étudiants doctorants en sciences pour la présentation de l'avancement de leurs travaux de thèse, 2 étudiants en Master 2 et 2 en thèse d'exercice à la fin de leur stage, 1 chercheur post-doctorant et une coordinatrice de projet. A cause de la crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19, les parlures ont été interrompues en mars 2020 et ont pu reprendre au mois de septembre avec une audience restreinte en présentiel et la possibilité de diffusion sur la plateforme de visio-conférence Zoom.

Des « **Conférences de l'IPM** » ouvertes sont également organisées. Nous avons pu inviter 4 scientifiques internationaux pour présenter les résultats de leurs travaux de recherche. Le mini-symposium annuel sur la modélisation en Ecologie et Epidémiologie (E2M2) a eu lieu avec la participation des apprenants à la formation E2M2 et de leurs formateurs.

La Direction scientifique recueille les **publications des chercheurs de l'IPM** et en effectue une **analyse bibliométrique multi-annuelle des** (figures 1 et 2). En 2020, les chercheurs de l'IPM ont publié 44 articles dans les journaux internationaux à comité de lecture dont 17 ayant un Impact Factor ≥ 3 et 26 publiés par les chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteur. Par rapport aux années précédentes, la production scientifique par les chercheurs de l'IPM a diminué et la qualité des revues a baissé par rapport à 2018 et 2019 (tableau 2). Par contre, la proportion d'articles publiés par les chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteur a augmenté (26/44 soit 59%) montrant l'implication et le leadership des chercheurs de l'IPM dans la conduite des projets de recherche (tableau 2).

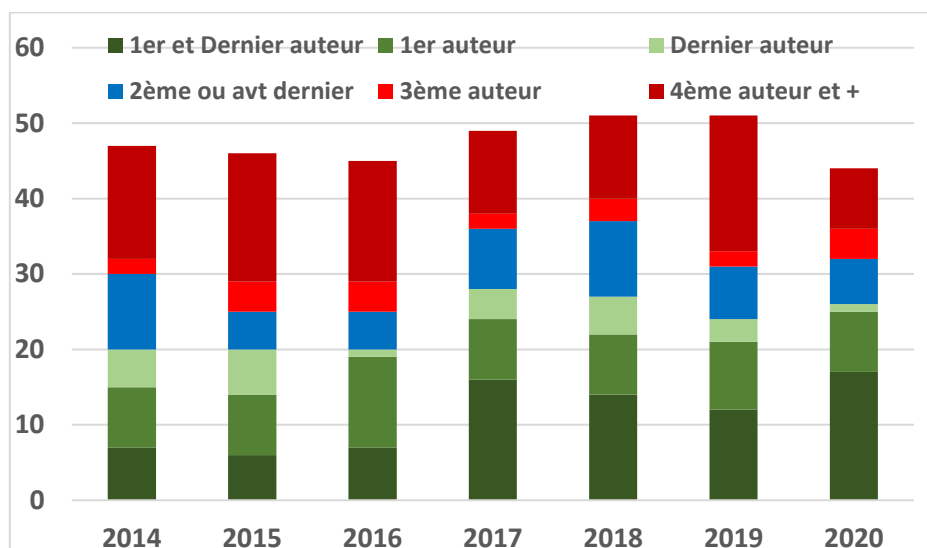


Figure 1 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2020) et du rang d'auteur

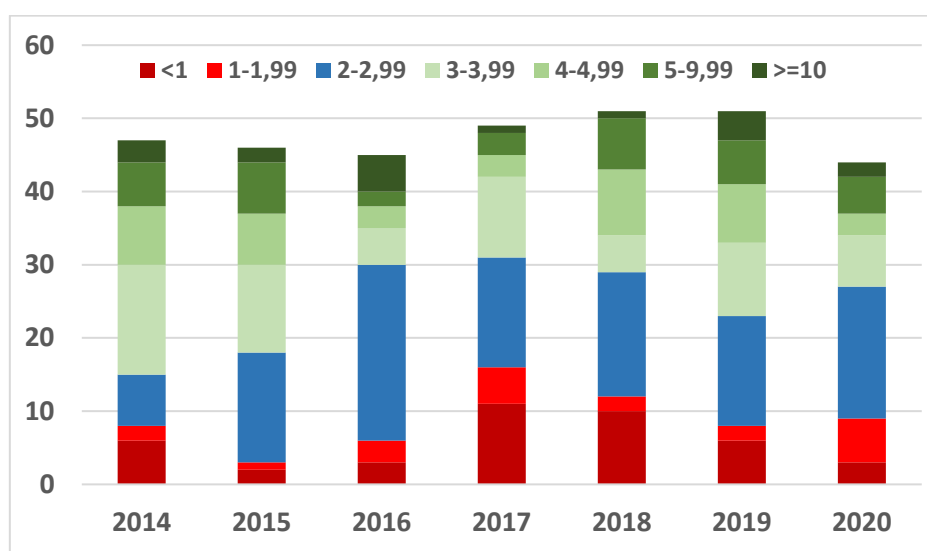


Figure 2 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2020) et l'impact facteur de la revue

Tableau 2 : Nombre d'articles publiés par l'IPM dans des revues à comité de lecture avec un IF ≥ 3 et produites par des chercheurs IPM en premier et/ou dernier auteurs de 2017-2020

Année	IF ≥ 3	1er et/ou dernier auteur
2017	18/49 (37%)	28/49 (57%)
2018	22/51 (43%)	27/51 (53%)
2019	28/51 (59%)	24/51 (47%)
2020	17/44 (39%)	26/44 (59%)

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 3 et 4).

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

Institution	Nombre de publications	Nombre de co-auteurs nationaux non-IPM
Ministère de la santé publique	6	10
Universités	3	3
Centres hospitalo-universitaires	3	9
Centre de recherche ValBio	2	3
USAID (Madagascar)	2	3

Tableau 4 : 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	12
Institut Pasteur du Cambodge	2
Institut Pasteur de Guinée	1
Universités Françaises	7
Universités américaines	5
Universités anglaises	4
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)-Genève	1
Swiss Tropical of Public Health Institute	2
Université de Montréal	2
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Colorado	1
Université Catholique de Louvain, Belgique	1
Institut de Recherche pour le développement (IRD)-Montpellier	1

Par ailleurs, 11 communications orales et 2 communications affichées ont été présentées à des conférences nationales ou internationales.

IV. Divers

La Direction scientifique a participé à l'atelier de restitution du projet PERILIC (Pertussis in Low Income Countries) qui s'est déroulé le 16 janvier 2020. Les partenaires d'exécution de ce projet ont été représentés durant cet atelier, dont le Programme Elargi de Vaccination (PEV) du Ministère de la santé publique.

La Direction scientifique a participé à la réunion du conseil de perfectionnement de l'IPM le 10 décembre 2020.

Les 19 et 20 novembre 2020, la chargée de mission auprès de la Direction scientifique et le chef de l'Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique ont été invités à donner une formation sur la communication affichée à différents chercheurs d'instituts de recherche appartenant au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESupreS). Cette formation entre dans le cadre du renforcement de la collaboration de l'IPM avec ses partenaires locaux.

La direction scientifique est responsable de la rédaction du rapport technique annuel de L'IPM dans le cadre de la justification de la demande subvention adressée au Ministère de l'enseignement supérieur et de l'innovation français (MESRI) pour soutenir les activités de recherche, de santé publique et de formation de l'institut.

V. Perspectives pour 2021

- Pour assurer la visibilité et mieux valoriser les projets de recherche menés par les chercheurs de l'IPM, une série de conférences IPM sera organisée mensuellement pour présenter et diffuser les résultats des projets de recherche aux collaborateurs locaux et internationaux. Ces conférences seront transmises via la plateforme de visio-conférence Zoom.
- La direction scientifique participera à l'organisation de plusieurs formations dans le cadre du programme RISE.
- Les groupes thématiques devront être redynamisés et leur composition revue.
- Suite aux besoins croissants des chercheurs en analyses bio-informatiques, un groupe ou une cellule bio-informatique devra être mis en place pour accompagner les chercheurs dans leurs analyses et conseiller la direction de l'IPM dans la stratégie de développement des outils bio-informatiques à l'Institut.

VI. Personnel de l'entité



- Voahangy RASOLOFO RAZANAMPARANY, PhD, HDR, Directrice scientifique, *Chief of Party* du Projet RISE
- Marie Chrystine SOLOFOHARIVELO, PhD, Chargée de mission
- Mialitiana RANAIVOARIVELO, MSc, Chargée de mission
- Nicole PRADA, PhD, Coordinatrice scientifique du Projet RISE
- Dina RATSIRASON, Attachée de gestion 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 notamment :

- 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 (GP), qui 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 d'assurer l'ensemble des approvisionnements, dès la prospection à la réception des produits ainsi que de gérer le magasin général. Il est également responsable de l'ensemble des opérations douanières et de transit pour les articles ou matériels importés.
- Service des Moyens Généraux (SMG), qui est chargé de nombreuses missions de soutien : 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. Il joue un rôle important dans la concrétisation des projets de construction et de rénovation.
- Service Contrôle (SC) qui coordonne, pilote 3 cellules spécifiques à savoir :
 - o Cellule de Suivi de l'Exécution Budgétaire (CSEB) dont la mission essentielle est l'élaboration budgétaire, le suivi des imputations budgétaires par poste analytique et par ligne budgétaire, le contrôle de l'exécution budgétaire ainsi que la mise en place d'outil de pilotage correspondant.
 - o 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.
 - o 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.
- 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

¹ Principal Investigateur

vidéosurveillance. Il coordonne la maintenance de l'ensemble de ces infrastructures. Depuis 1^{er} août 2020, le développeur d'applications de gestion qui se charge de la réalisation, de la gestion des applications à travers la plate-forme WAPPI et l'administration des serveurs SAGE (Comptabilité, Gestion commerciale, Paie, Immobilisation) a intégré le service informatique.

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'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 à l'IPM

II.1. Ressources humaines IPM : effectifs au 31/12/2020

STATUT	Nombre	%
Salariés locaux		
CDD	211	36%
CDI	328	55%
Sous-Total	539	91%
Détachés ministères		
Bilharziose	3	1%
Mycobactéries	1	0%
Peste	5	1%
Sous-Total	9	2%
Autres statuts		
Prestataires / Vacataires / Tacherons	23	4%
Stagiaire Malagasy	3	1%
Stagiaire Etranger	3	1%
Autres Bourses	0	0%
Bourse DEA	3	1%
Boursier Girard	1	0%
Expatriés	11	2%
Sous-total	44	7%
TOTAL	592	100%

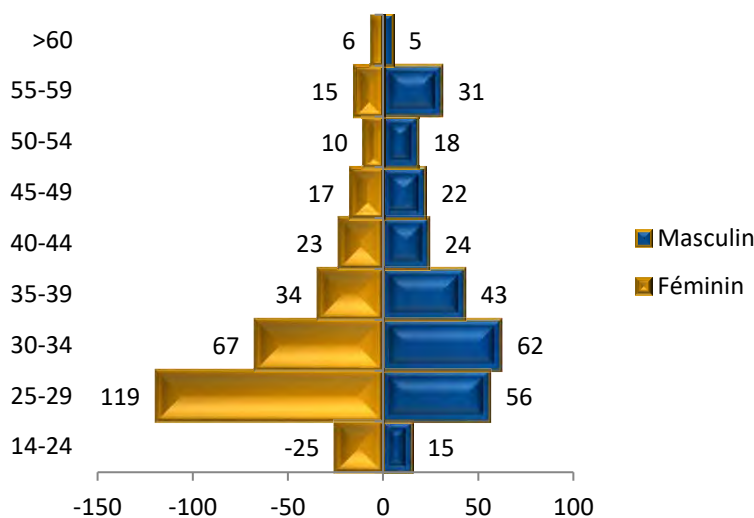
Au 31/12/2020 l'effectif de l'ensemble du personnel est de 592, composé de :

- 539 contrats locaux dont 55% en CDI contre 36 % en CDD
- 9 personnels détachés Ministère de la Santé,
- 44 sous autres statuts
- 11 expatriés (7 IPP, 2 CIRAD, 1 IRD PIVOT, 1 MAE)
- 44 prestataires, vacataires et tâcherons dont 10 prestataires étrangers

96% du personnel est de nationalité malgache.

Au 31/12/2020	Nombre	%
PERSONNEL TECHNIQUE	343	58%
CHERCHEUR	36	6%
PERSONNELS DE LABORATOIRE	114	19%
PERSONNELS TECHNIQUE	170	29%
MEDECIN	23	4%
ADMINISTRATIF ET LOGISTIQUE	249	42%
TOTAL	592	100%

Au 31/12/2020, plus de la moitié de l'effectif total, soit 58% sont des personnels scientifiques et techniques et 42%, représente les personnels administratifs et logistiques.



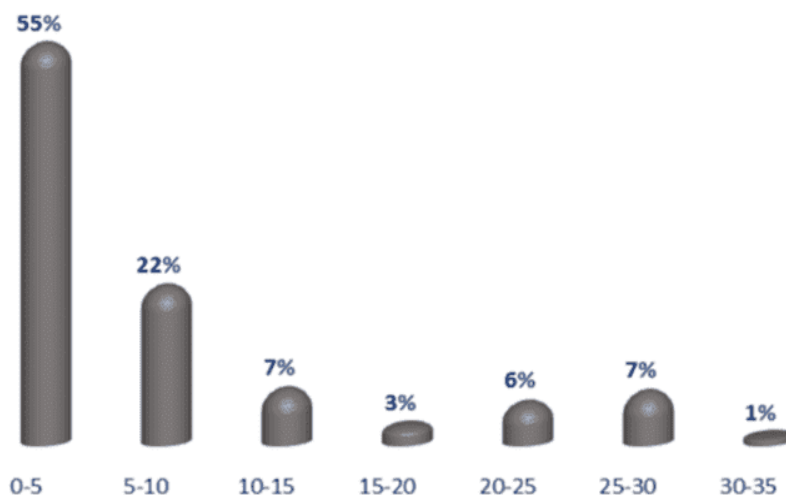
Au 31/12/2020, 46% du personnel sont des hommes et 52% sont des femmes.

Avec un âge moyen de 35 ans, le personnel tous statuts confondus au 31/12/2020 est constitué de :

- 58 % de moins de 34 ans
- 32 % de 35 à 54 ans et
- 10 % de plus de 55 ans.

II.2. Ressources humaines IPM : ancienneté et mouvement des salariés

Ancienneté



Parmi les personnels salariés classés suivant les catégories A, B, C, D au 31/12/2020 :

- 55% ont une ancienneté de service inférieure à 5 ans
- près de 22% ont une ancienneté entre 5 à 10 ans,
- le reste soit 24% ont plus de 10ans d'ancienneté.

Turnover (To) en 2020

Le taux de turnover, également appelé « **taux de renouvellement du personnel** » ou « **taux de rotation du personnel** », est un ratio qui permet d'appréhender dans une organisation, le rythme de renouvellement des effectifs.

Taux de turnover = [(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

Mobilité du personnel permanent (CDD et CDI) :

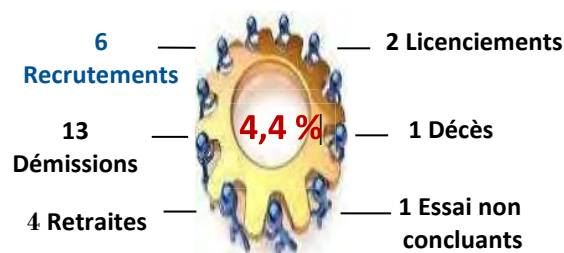
Mobilité personnel CDD et CDI en 2020	HORS PROJET	SUR PROJET	TOTAL
Recrutement initiaux	15	83	98
Fin de contrat CDD non renouvelé	3	74	77
Démission	11	14	25
Licenciement	2	0	2
Retraite	3	1	4
Essai non concluant	2	0	2
Retour disponibilité	0	0	0
Départ disponibilité	0	0	0
Décès	1	0	1
Inaptitude	0	2	2
Rupture conventionnelle	0	2	2
TOTAL	37	176	213
Effectif au 01/01/2020	361	171	532
Turnover en 2020	20%		

Le taux de turnover élevé de 20% pour les personnels permanents (CDD et CDI) est justifié par les mouvements du personnel pris en charge sur projets, sachant qu'au cours de l'année 2020, 98 personnes ont été recrutées à l'institut dont 85% sont pris en charge par les projets. A part les personnels sur projet, quelques embauches étaient nécessaires pour pallier les départs et renforcer les effectifs des laboratoires et services.

Mobilité du personnel CDI en 2020 :

Mobilité CDI en 2020	CDI
Recrutement initiaux	6
Démission	13
Licenciement	2
Retraite	4
Essai non concluant	1
Décès	1
Inaptitude	0
Rupture conventionnelle	0
TOTAL	27
Effectif au 01/01/2020	305
Turnover CDI en 2020	4,4%

Ce taux est de 4,4% chez le personnel titulaire d'un CDI. Ce faible taux peut être interprété comme un bon indice de satisfaction du personnel au sein de l'institut.



Ressources humaines : plan de formation et évolution de carrière

Type de formation	Nombres de personnes formées	Coût (€)
Correspondance	12	16 880
Etranger	10	17 878
Interne	109	5 510
Madagascar	7	1 479
Université	11	2 350
Total général	149	44 097

Malgré le contexte de COVID en 2020, 149 salariés ont bénéficié de formation, pour un coût total de 44 097 €. En outre, l'Institut Pasteur de Madagascar a accueilli 62 étudiants et stagiaires dont 13 étudiants boursiers (10 étudiants en thèse de sciences et 3 doctorants).

II.3. Budget – Finances : Répartition des produits et charges**Les produits**

La figure 1 représente la répartition des produits de 2020. La répartition des produits sur 2020 est constituée par 51% des ventes et prestations de service diverses, 33% de subventions, contrats et dons, 12% de reprise des provisions et transferts de charges, 1% de produits financiers et exceptionnels et 0.1% de loyers.

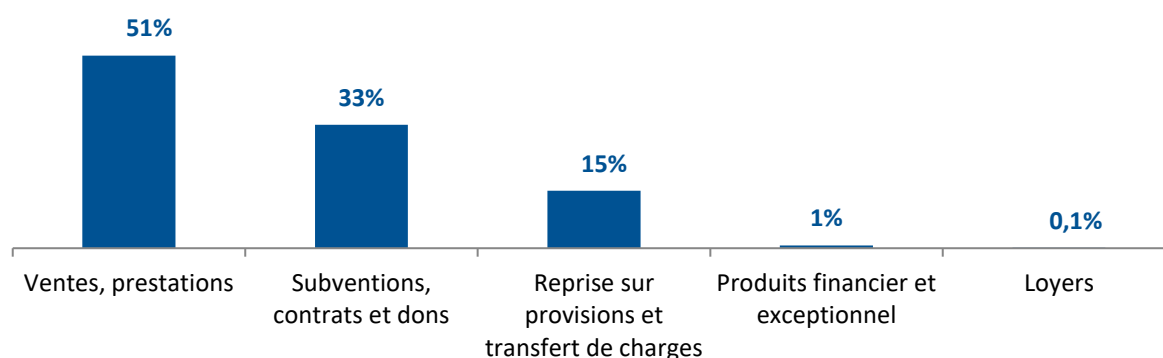


Figure 1 : Répartition des produits de 2020

Les charges

Pour les répartitions des charges, la part la plus dominante est toujours relative aux charges consommées (33%). La seconde place est attribuée aux achats et charges externes (21%). La troisième position revient aux charges du personnel (20% en 2020). Le reste représente les impôts et taxes, dotations aux amortissements (DAP), aux charges financières et exceptionnelles, ainsi qu'aux autres charges. (Figure 2)

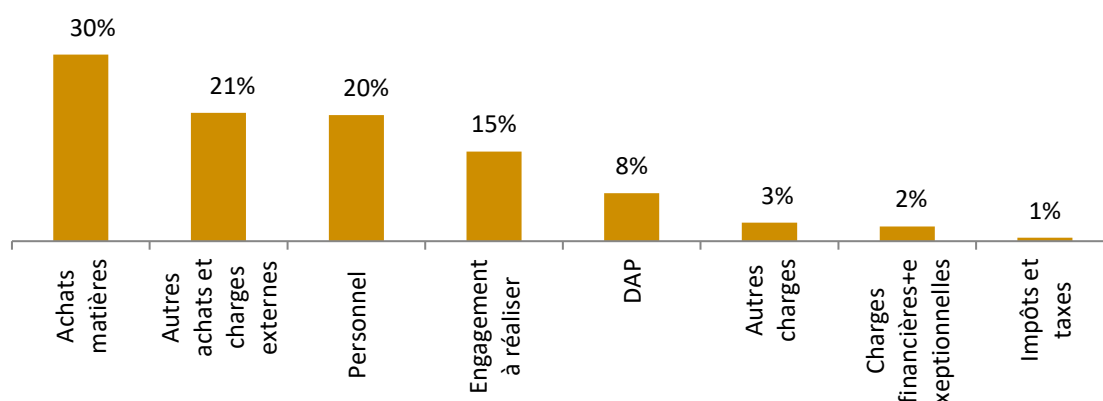


Figure 2 : Répartition des charges de 2020

Investissements : montant et répartition

En 2020, le montant des investissements réalisés par IPM est de 1 647 163 €, le tableau ci-dessous affiche les détails :

Catégorie	Montant (€)	Répartition
Logiciel	6 386	0%
Matériels de laboratoire	1 368 880	83%
Installation générale	27 653	2%
Matériels de transport	103 265	6%
Matériels informatiques	122 806	7%
Matériels et Mobiliers de bureau	1 150	0,1%
Bâtiment	11 682	1%
Matériels divers	5 341	0,3%
Total	1 647 163	100%



Afin d'appuyer les missions de recherche et de santé publique, l'Institut Pasteur de Madagascar s'est doté de 2 Toyota 4*4 financés sur projet.
























Au niveau du LHAE, l'année 2020 a vu la concrétisation du projet de laboratoire des micropolluants, avec le soutien de l'Union Européenne à travers le projet PROCOM qui a permis d'équiper le laboratoire

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

L'année 2020 a été particulièrement marquée par :

- La survenue et les impacts de la pandémie de COVID-19. L'état d'urgence relatif à cette pandémie été décrété à Madagascar du 19 mars au 18 octobre.
- L'assujettissement à l'impôt sur les revenus (IR): avant l'entrée en vigueur de la loi de finances initiales 2020 (LFI 2020), l'IPM n'était pas assujetti à cet impôt sur les revenus compte tenu de son statut d'organisme privé à but non lucratif. Toutefois, l'article 01.01.05 – IV du CGI suivant la LFI 2020 stipule que : « Les personnes physiques ou morales exerçant des activités dans le cadre de la profession de santé [...] quel que soit le montant de leurs revenus sont passibles de l'Impôt sur les Revenus à raison de l'ensemble de leurs revenus » avec un taux d'imposition de 10% (Cf. article 01.01.14 – V du CGI). Par conséquent, l'IPM est soumis à l'IR au taux de 10%.
- Pour faire face à la période de confinement relatif à la pandémie de COVID où les transports publics ont arrêté de travailler, l'institut a dû faire appel à des prestataires externes pour assurer le transport des personnels ayant assuré les activités essentielles. En plus, un suivi des effectifs journaliers a été également instauré pour assurer un suivi rigoureux des personnels suivant le plan de continuité d'activités (PCA) de chaque service.
- Dans la lutte contre le COVID, plusieurs collaborateurs de différentes unités ont contribué au renforcement de l'Unité de virologie.

- Le service des ressources humaines en collaboration avec le cabinet de direction a assuré et s'est activé dans les démarches de rapatriement des 33 personnels et leur famille durant la fermeture de l'espace aérien nationaux.
- La dépréciation de 16% de l'Ariary par rapport à l'Euro : 1 Euro valait 4 041,90 Ar au 1^{er} janvier 2020 contre 4 686,98 Ar au 31 décembre 2020
- Activités : quelques indicateurs en 2020

74 709 Ecritures comptables 	17 117 Bons de commande vérifiés 	1 542 Modifications budgétaires 	56 Nouveaux projets 
149 Personnels formés 	399 Missions 	40% Taux d'occupation studio 	115 Tableaux de bord et rapport 
421 064 Articles sortie du Magasin IPM 	662 Dossier Douanes traités 	1 071 Interventions informatiques 	177 Contrôles et investigations 
10 Tonnes De déchets incinérés 	3 903 Bons de voiture 	191 431 Km parcourus 	381 Documents gérés 
514 Bons de travaux 	561 Utilisateurs WAPPI 	84.002 Repas servis Cantine 	12.364 Opérations en caisse 
1 647 k€ Acquisitions d'immobilisation 	4 652 620 € Financements reçus 	2 333 € Economies réalisées sur achat de biens et de services 	

IV. Perspectives pour 2021

- Ressources humaines :
 - Projet d'externalisation des prises en charge santé
- Renforcement de capacité dans le domaine de la comptabilité :
 - Recrutement d'un comptable fiscaliste afin d'assurer une veille fiscale pour faire face aux changements des textes relatifs à la mise à jour de la loi de finance
 - Mise en place de SAGE IMMO et optimisation de son utilisation pour une meilleure gestion des immobilisations
- Amélioration en continue du système informatique :
 - Sauvegardes, anticipation des pannes, téléphonie VoIP moderne, ainsi que des applications de gestion, toujours dans l'objectif d'avoir une meilleure traçabilité, contrôle et analyse tout

- en ayant des informations sécurisées. Les applications de gestion font partie intégrante des outils de pilotage. Pour 2021 s'ajoutera :
- Amélioration de l'outil de gestion budgétaire (affichage des montants payés sur l'application S-Budget)
 - Automatisation des demandes de modification budgétaires sur WAPPI (S-Transfert)
 - Mise en place Campus IPM, Application de gestion de projet, tableau de bord budget
 - Mise en place MOOC afin de promouvoir les formations en ligne
 - Formation en SAGE GESCOM, SAGE Comptabilité, Gestion de stock, E-Facture
- Restructuration du Service des achats et approvisionnements et création d'un magasin général adapté aux besoins :
- Suppression ou limitation des dépôts de stockage au niveau des unités
 - Rationalisation des produits et utilisation plus conséquentes des achats via IPP et restructuration des prix de ventes en interne des produits
 - Réalisation de la procédure d'achat pour améliorer l'application du manuel d'achat mis en place en 2019
 - Demande de P.A.D (procédure accélérée de dédouanement) afin que l'IPM puisse bénéficier du circuit vert (sortie de la marchandise le jour même)
 - Initiation des différentes études de marché permettant de faire de véritables économies spécialement pour des matériels efficaces et l'intégration effective dans le Magasin Général du maximum de consommables de labo communément utilisés par les services et unités
 - Ouverture d'appel d'offres sur les locations de voitures de longue durée
- Outil de pilotage et contrôle :
- Audit et contrôle
 - Mise à jour charte d'audit interne et méthodologie de contrôle interne
 - Extension du domaine de contrôle par la mise en place de contrôle inopiné
 - Renforcement des contrôles des stocks et formation en gestion de stock
 - Contrôle financier et contrôle de gestion
 - Optimisation de la collecte des données
 - Mise en place rapport Laboratoire mobile et LSB3
 - Mise en place de procédure financière, mode opératoire tableau de bord contrôle de gestion
 - Suivi budgétaire
 - Activation du traitement de la demande de modification budgétaire automatisé à travers l'application S-Transfert
- Travaux d'infrastructures et de mises aux normes :
- Effort pour optimisation des coûts.
 - Réalisation des grands projets financés par l'AFD :
 - Construction de magasin général, achat nouveau groupe électrogène et nouvel incinérateur, réhabilitation bâtiment RALAROSY
 - L'extension du 2ème étage au-dessus de la Direction (extension Sud) et au-dessus de l'accueil (extension Nord)
 - L'intégration du 3ème étage au-dessus de l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique et au-dessus de l'accueil
 - Réaménagement des espaces de travail des ateliers et les stockages en enlevant les matériels non réparables par la nouvelle politique de tri de déchets.
- Traitement des déchets :
- Réalisation d'un dépliant sur la gestion des déchets à l'IPM

V. Personnel de l'entité

138 personnels, répartis dans 7 services, sous la coupe du DAF dont 1 « operations and finance manager », 1 « operations and finance officer » (coordination projet RISE), contribuent au bon fonctionnement de la direction administrative et financière.

SERVICE	Nombre
Ressources humaines	14
Achat- Approvisionnement	16
Finances - Comptabilité	11
Informatique	6
Moyens généraux	77
Contrôle	8
Gestion des programmes	3
Total	138

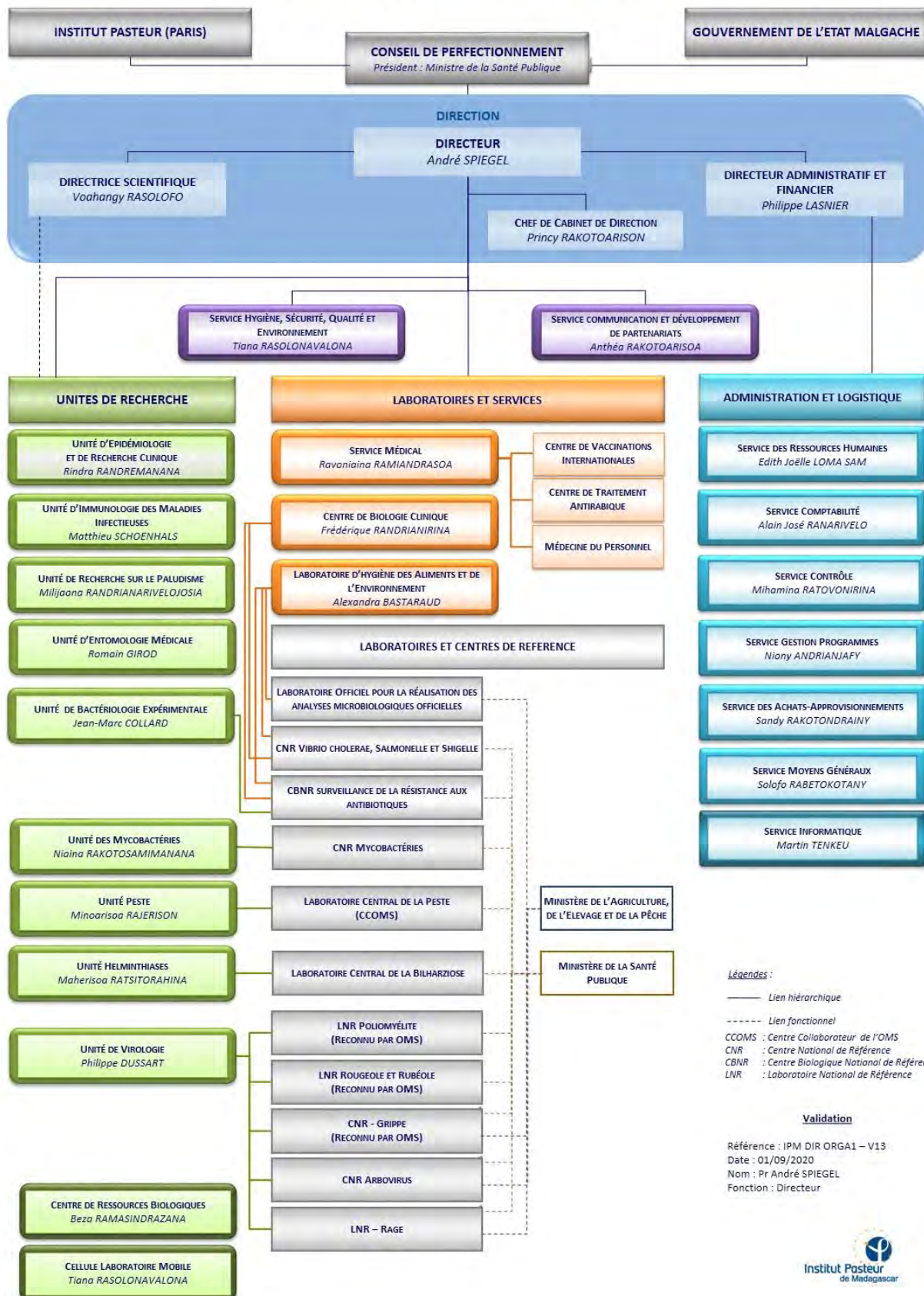


Evènements marquants de l'année 2020

7 janvier	Visite de Mr Alain Mérieux, Directeur de la Fondation Mérieux
16 janvier	Restitution des résultats préliminaires du programme Perilic
20 au 24 janvier	Formation sur le transfert de connaissances dans le cadre du projet RISE
21 février	Visite de Mr Jean Yves le Drian, Ministre de l'Europe et des Affaires Etrangères
24 au 28 février	Formation des médecins et des infirmiers en milieu carcéral dans le cadre du projet MIARANA
mars	L'Institut Pasteur de Madagascar caractérise les deux premiers génomes complets de virus SARS-CoV-2 détectés à Madagascar
28 mars	Visite de Son Excellence Monsieur Andry RAJOELINA, Président de la République de Madagascar, dans le cadre de la lutte contre le Covid-19
8 avril	Visite du Pr Ahmad AHMAD, Ministre de la Santé Publique dans le cadre de la lutte contre le Covid-19 et le suivi des biologistes du ministère en formation à l'IPM
5 mai	Déploiement du laboratoire mobile à Toamasina pour le diagnostic biologique du Covid-19
15 mai	Conférence de presse suite aux 67 cas de Covid-19
24 juillet	Signature d'un accord de financement de 1 millions d'euros dans le cadre de la riposte contre l'épidémie de Covid-19 et du maintien des autres missions essentielles de l'IPM au service de la population de Madagascar (CMG 1720)
27 juillet	Décoration Dr Jean Michel HERAUD
12, 19, 26 octobre et 2, 9, 16 novembre	Portes ouvertes du CBC aux prescripteurs
30 septembre	Visite de la délégation de l'Agence AFD à Madagascar dirigée par son Directeur Mr Yves Guicquero, dans le cadre du projet d'appui de l'AFD aux activités de l'IPM dans la lutte contre la Covid_19
29 octobre	Lancement officiel du projet APRECIT
14 novembre	Déploiement du laboratoire mobile à Toamasina en appui du Ministère de la Santé Publique pour réaliser les tests PCR de la Covid_19 nécessaire dans le cadre du match des Barea de Madagascar et des Eléphants de la Côte d'Ivoire
17 au 20 novembre	52 ^{ème} réunion des Directeurs des Instituts Pasteur en visioconférence
30 novembre au 4 décembre	Formation SIG dans le cadre du projet RISE
10 décembre	Conseil de perfectionnement
16 décembre	Signature d'un accord de financement de 1 millions d'euros dans le cadre de la riposte contre l'épidémie de Covid-19 et du renforcement des capacités de l'IPM au service de la population de Madagascar (CMG 1729)

Organigramme

ORGANIGRAMME DE L'INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR



1. Présentation des entités

Unité de Bactériologie Expérimentale

Introduction

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. 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 aborde 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

- « Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-income countries » (BIRDY 2): Fiche **UBE-BIRDY 2**
- « Pertussis Immunization programs in Low Income Countries »: Fiche **UBE-PERIC**
- Sérologie diphtérie : 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-IPM**
- Participation aux analyses qPCR pour les cibles bactériennes et parasitaires dans le projet diarrhées du programme RISE : Fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**

II. Faits marquants de l'année

- Obtention du PTR (Programmes transversaux de Recherche) : « Neonatal acquisition of ESBL-PE in the community of a low-income country » (NeoLIC, PTR303-20) (avec le Dr Bich-Tram Huynh, IPP)
- Participation à la rédaction et soumission du projet « Genital Inflammation Test for HIV Prevention and Reproductive Health: Point-of-Care Cytokine Biomarker Lateral Flow Test for Asymptomatic Inflammatory sexually Transmitted Infections and Bacterial Vaginosis » (GIFT). Août 2020.
- Participation à la rédaction et soumission du projet « Surveillance de l'Antibio –Résistance en Afrique » (SARA), étude multicentrique avec le Bénin, Cameroun, Maroc, République Centrafricaine, le Sénégal. Novembre 2020.
- Participation à la rédaction et soumission du projet CIRCus « Circulation of multi-drug resistant Enterobacteriaceae (MDR-E) in humans, animals and in the environment in rural, peri urban and urban areas in low-and middle-income countries: a One Health approach » (CircUs), étude multicentrique avec le Burkina-Faso, la Côte d'Ivoire et le Cambodge. Décembre 2020.

III. Perspectives pour 2021

- Démarrage de 3 projets (PTR NeoLIC, GIFT financé par l'EDCTP, SARA financé par FSPI)
- Soutenance de 2 thèses doctorales (PhD)
- Dépôt d'un projet de recherche (JPIAMR).

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Jean-Marc COLLARD, Chef d'Unité jusqu'au 30 septembre 2020, PhD,
- Tania CRUCITTI, Chef d'Unité depuis le 1^{er} octobre 2020, PhD
- Andrianiaina Rakotondrasoa, Adjointe au chef d'unité, PhD
- Lala Rafetrarivony, coordinatrice de laboratoire, Vétérinaire
- Odile Lalainaso, coordinatrice de laboratoire, PhD
- Noah Rabenandrasana, chercheur, Master 2 (doctorant)

Le personnel permanent

- Project-Manager: 1
- Agent d'entretien: 1

Le personnel non permanent

- Technicien, Correspondant qualité: 1
- Techniciennes : 3
- Chauffeurs : 2

Prestataire

- Technicien : 1 (étudiant en thèse)

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child 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**. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(7): 1736-1746. doi: 10.1093/jac/dkaa107. IF : 5,439
- **Genome-based insights into the resistomes and mobilomes of two *Providencia rettgeri* strains isolated from wound infections in Madagascar.** Tchuinte PLS, Rabenandrasana MAN, Ramparany L, Ratsima E, Enouf V, Randrianirina F, Collard JM. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 20:178-182. doi: 10.1016/j.jgar.2019.07.013. IF: 2,706

- **Immunoglobulin recognition of fecal bacteria in stunted and non-stunted children: findings from the Afribiota study.** Huus KE, Rodriguez-Pozo A, Kapel N, Nestoret A, Habib A, Dede M, Manges A, Collard JM, Sansonetti PJ, Vonaesch P, Finlay BB; Afribiota Investigators. *Microbiome* 2020; 8(1):113. doi: 10.1186/s40168-020-00890-1. **IF : 11,607**
- ***Klebsiella pneumoniae* carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, genomic diversity and risk factors.** Huynh BT, Passet V, Rakotondraso A, Diallo T, Kerleguer A, Hennart M, Lauzanne A, Herindrainy P, Seck A, Bercion R, Borand L, Pardos de la Gandara M, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Vray M, Garin B, Collard JM, Rodrigues C, Brisse S. *Gut Microbes*. 2020; 11(5):1287-1299. doi: 10.1080/19490976.2020.1748257. **IF : 7,740**
- **Seroprevalence of pertussis in Madagascar and implications for vaccination.** Razafimahatratra SL*, Wesolowski A*, Rafetrarivony L, Heraud J-M, Jones FK, Cauchemez S, Razafindratsimandresy R, Raharinantoanina SJ, Harimanana A, Collard JM**, Metcalf CJE**. *Epidemiol Infect.* 2020; 148:e283.doi: 10.1017/S0950268820002800. **IF: 2,152**

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- Néant

Unité d'Entomologie Médicale

Introduction

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 et à leur lien avec les 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 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'entité

- 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**
- Emergence des arbovirus et nouvelles approches de lutte antivectorielle : Fiche **Entomo-Moustiques-PreEmpt**
- Biologie des puces et mise en place des études de compétence vectorielle : Fiche **Entomo-Puces-BioCompétence**
- Révision des modes opératoires pour l'évaluation de la résistance aux insecticides de la puce *Xenopsylla cheopis* et caractérisation des mécanismes associés : Fiche **Entomo-Puces-Résistance**
- Diversité génétique d'*Anopheles coustani* et rôle dans la transmission du paludisme à Madagascar : Fiche **Entomo-Moustiques-Coustani**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Néant

I.2. Activités de santé publique/services

- Evaluation de la bio-efficacité de moustiquaires imprégnées distribuées à Madagascar : Fiche **Entomo-Moustiquaires-Bioefficacité**
- Investigations entomologiques d'épidémies de paludisme et de dengue, Madagascar : Fiche **Entomo-Invest-Epidémies**

II. Faits marquants de l'année

- Départ de l'Adjointe au Chef d'Unité, assistante de recherche. Recrutement d'un chercheur post-doctorant, promotion de deux assistants de recherche au grade de chargés de

- recherche, remaniements au sein de l'équipe support (changement de gestionnaire de projet, mise en route du nouveau surveillant de laboratoire, recrutement de nouveaux assistants administratifs)
- Difficultés d'organisation et de fonctionnement liées à l'état d'urgence sanitaire instauré à Madagascar dans le contexte de la pandémie de Covid-19. Capacités de télétravail limitées des cadres scientifiques et personnels administratifs. Difficultés de maintien des activités techniques. Déplacements internationaux ou régionaux annulés/reportés. Problèmes de transfert de matériel biologique depuis/vers les partenaires
 - Suite et fin des investigations de terrain prévues dans le cadre du projet M2Moka, soutenu par le Wellcome Trust (collectes de moustiques, 20 districts, 2 saisons). Mise en place du traitement des échantillons en laboratoire (validation des identifications, analyses des repas de sang). Analyse des données et préparation d'articles. Tous déplacements (formation en arbovirologie et modélisation) et transferts d'échantillons entre les partenaires reportés.
 - Activité persévérante dans le cadre du projet PreEmpt. Capture de moustiques dans 5 districts, traitement et envoi des échantillons à l'IP pour l'étude du virome. Tentatives d'élevage d'espèces nouvelles en insectarium. Abandon des études de compétence vectorielle.
 - Poursuite de la mise en place des activités du programme TIS-Aedes-OI, soutenu par le Feder Réunion, à Madagascar. Début des travaux possible en fin d'année seulement.
 - Poursuite des travaux des étudiants en thèse de doctorat portant sur i) la diversité infraspécifique d'*An. coustani* et son rôle dans la transmission du paludisme à Madagascar et ii) la biologie des puces vectrices de la peste et leur compétence vectorielle vis-à-vis du bacille pesteux
 - Obtention de 2 bourses Calmette & Yersin pour la réalisation de stages d'étudiants/techniciens de l'Unité en France. Stages reportés en 2021
 - Poursuite des travaux de taxonomie, de génétique des populations et de phylogéographie des puces de Madagascar. Valorisation des résultats
 - Poursuite des travaux prévus dans le cadre du projet portant sur la résistance de *X. cheopis* aux insecticides, soutenu par l'OMS (TDR)
 - Soumission et acceptation d'une ACIP portant sur le rôle des puces dans la persistance de la peste bubonique à Madagascar. Mise en place du projet.
 - Poursuite de la mise en place de la nouvelle Unité Mixte de Recherche de l'IP (PIU) portant sur les mécanismes d'émergence, de maintenance et de diffusion de la peste à Madagascar
 - Implication 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 de rérudescences de cas de paludisme (Ivohibe) et de dengue (Mahajanga) à la demande des autorités sanitaires
 - Continuité des travaux soutenus par USAID : Evaluation des indicateurs entomologiques du risque pesteux, évaluation de la bioefficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action, programmation d'une étude de l'efficacité des pièges de repos pour la surveillance et la lutte contre les anophèles
 - Production scientifique : 8 articles publiés dans des revues à comité de lecture international impliquant les membres de l'Unité. Participation des membres de l'équipe à un congrès international (en distantiel) et un workshop régional (en présentiel). Au total, 2 communications orales et 2 posters présentés.

III. Perspectives pour 2021

- Poursuite des traitements en laboratoire des échantillons collectés dans le cadre du projet M2Moka. Travaux prévus d'arbovirologie et de modélisation. Valorisation des résultats. Mise en place d'un

projet d'étude de la biologie évolutive d'*Ae. aegypti* (soutenu par le NIH). Mise en place d'une nouvelle thèse de sciences s'intéressant aux vecteurs d'arboviroses.

- Finalisation des collectes de moustiques prévues dans le cadre du projet PreEmpt. Contribution à la mise en place d'un projet portant sur le virome des moustiques de Madagascar (PTR).
- Poursuite des travaux de taxonomie, de biologie, d'écologie des moustiques de Madagascar. Valorisation des travaux menés sur les moustiques vecteurs du virus West-Nile.
- Développement d'une activité de recherche s'intéressant à *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* dans le cadre du projet de coopération régionale TIS-Aedes-OI (Feder Réunion).
- Continuité du projet RISE (USAID-PMI) : démarrage de l'étude de l'efficacité des « resting traps » pour la surveillance et la lutte contre les anophèles vecteurs de paludisme, poursuite des activités de suivi de la bio-efficacité de moustiquaires imprégnées distribuées à Madagascar, de la surveillance entomo-mammalogique de la peste chez les rongeurs et les puces, organisation d'un cours d'entomologie médicale.
- Accueil au sein de l'UEM d'un chercheur de l'IRD en affectation longue durée à l'IPM et redimensionnement des activités de recherche sur les anophèles et le paludisme.
- Finalisation des travaux de thèse portant sur le rôle d'*Anopheles coustani* dans la transmission du paludisme et de *Xenopsylla cheopis* dans la transmission du bacille pesteux.
- Mise en place des projets récemment acceptés portant sur i) le rôle des puces dans la persistance de la peste bubonique à Madagascar (ACIP) et 2) l'étude de la compétence vectorielle des puces vis-à-vis du bacille pesteux (PIU). Mise en place d'une nouvelle thèse sur ce sujet.
- Accueil au sein de l'UEM d'un groupe de recherche s'intéressant au rôle de *Pulex irritans* dans la transmission de la peste bubonique à Madagascar
- Valorisation scientifique des données disponibles et concernant les travaux sur la surveillance entomo-mammalogique des risques de peste, le risque d'introduction de la peste dans les îles de l'Océan Indien, les études génétiques des puces vectrices de la peste à Madagascar.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

Les cadres scientifiques

- Romain GIROD, Chef d'Unité, PhD
- Mireille HARIMALALA, Chargée de recherche, Adjointe au Chef d'Unité, PhD
- Luciano TANTELY, Chargé de recherche, PhD
- Thierry NEPOMICHENE, Chargé d'études, PhD
- Nina GRAU, Post-doctorante, PhD

Le personnel permanent

- Gestionnaire de projet: 1
- Assistant Admin.: 1
- Surveillant : 1
- Resp. HSQE: 1
- Technicien : 5
- Aide technicien : 2

Le personnel non permanent

- Prestataire: 1
- Assistant admin.: 1
- Technicien: 6
- Aide-Technicien: 1

Les stagiaires

- Doctorant : 2
- Master2 : 1

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **A cross-sectional examination of socio-demographic and ecological determinants of nutrition and disease across Madagascar.** Golden CD, Rice BL, Randriamady HJ, Vonona AM, Randrianasolo JF, Tafangy AN, Andrianantenaina MY, Arisco NJ, Emile GN, Lainandrasana F, Mahonjolaza RFF, Raelson HP, Rakotoarilalao VR, Rakotomalala AANA, Rasamison AD, Mahery R, Tantely ML, Girod R, Annapragada A, Wesolowski A, Winter A, Hartl DL, Hazen J, Metcalf CJE. *Front Public Health*. 2020; 8: 500. doi: 10.3389/fpubh.2020.00500. **IF: 2,483**
- **Discrimination of *Uranotaenia* species (Diptera: Culicidae) from Madagascar based on morphology and wing morphometric traits.** Tantely ML, Randrianambinintsoa FJ, Rakotonirina A, Woog F, Boyer S, Girod R. *Zootaxa*. 2020; 4801(1). doi: 10.11646/zootaxa.4801.1.9. **IF: 0,955**
- **Remote sensing and multi-criteria evaluation for malaria risk mapping to support indoor residual spraying prioritization in the Central Highlands of Madagascar.** Rakotoarison AR, Rasamimalala M, Rakotondramanga JM, Ramiranirina B, Franchard T, Kapesa L, Razafindrakoto J, Guis H, Tantely LM, Girod R, Rakotoniaina S, Baril L, Piola P, Rakotomanana F. *Remote Sens*. 2020; 12(10): 1585 doi: 10.3390/rs12101585. **IF: 4,509**
- **Two new phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) from the forest edge in Madagascar: the anthropophilic *Phlebotomus artemievi* sp. nov. and *Sergentomyia maroantsetraensis* sp. nov.** Randrianambinintsoa FJ, Depaquit J, Martinet JP, Golden CD, Boyer S, Robert V, Tantely LM. *Parasitol Res*. 2020. doi: 10.1007/s00436-020-06639-x. **IF: 1,641**
- **Variation in *Anopheles* distribution and predictors of malaria infection risk across regions of Madagascar.** Arisco NJ, Rice BL, Tantely LM, Girod R, Emile GN, Randriamady HJ, Castro MC, Golden CD. *Malar J*. 2020; 19(1): 348. doi: 10.1186/s12936-020-03423-1. **IF: 2,631**
- **Presence of the Oriental rat flea (Siphonaptera: Pulicidae) infesting an endemic mammal and confirmed plague circulation in a forest area of Madagascar.** Harimalala M, Rahelinirina S, Girod R. *J Med Entomol*. 2020; 57(4): 1318-1323. doi: 10.1093/jme/tjaa026. **IF: 1,925**
- **Differential contribution of *Anopheles coustani* and *Anopheles arabiensis* to the transmission of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in two neighbouring villages of Madagascar.** Goupeyou-Youmsi M, Rakotondranaivo T, Puchot N, Peterson I, Girod R, Vigan-Womas I, Paul R, Ndiath O, Bourgouin C. *Parasit Vectors*, 2020; 13(1): 430. doi: 10.1186/s13071-020-04282-0. **IF: 3,031**

- **Human plague: an old scourge that needs new answers.** Vallès X, Stenseth NC, Demeure C; Horby P, Mead PS, Cabanillas O, Ratsitorahina M, Rajerison M, Pizarro-Cerda P, Scholz H, Girod R, Hinnebusch J, Vigan-Womas I, Fontanet A, Yazdanpanah Y, Carrara G, Deuve J, Belmain SR, D'Ortenzio E, Baril L. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020; 14(8): e000825. doi: 10.1371/journal.pntd.0008251. **IF: 4,487**

V.2. Communications orales

- **Surveillance of plague infection in mammals and fleas, Madagascar, 2019.** Rahelinirina S, Harimalala M, Rakotoniaina J, Girod R, Rajerison M. 69th Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 15-19 novembre 2020. Virtual Meeting.
- **First data on the susceptibility of *Aedes albopictus* to insecticides in Madagascar.** Raharimalala FN, Epelboin Y, Rakotomanga MN, Vololoniaina AO, Cornélie S, Dusfour I, Ngoagouni C, Girod R. Journées scientifiques du DP - One Health Ocean Indien, 26 octobre – 2 novembre 2020. Virtual Meeting.

V.3. Communications affichées

- **Entomological investigations of malaria outbreaks in southeastern Madagascar highlight the role of the secondary malaria vector *Anopheles coustani* and substantial outdoor biting.** Nepomichene TN, Andrianinarivomanana T, Randrenjarison R, Rakotomanga T, Ratovonjato J, Girod R. 69th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 15-19 novembre 2020. Virtual meeting.
- **Assessing susceptibility of flea vectors to insecticides as part of plague risk monitoring in Madagascar, 2019.** Harimalala M, Rahelinirina S, Andrianaja A, Rakotovo S, Rajerison M, Girod R. 69th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 15-19 novembre 2020. Virtual meeting.

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

- MIHARISOA Sylviane, 30 septembre 2020. Actualisation des connaissances sur la typologie des gîtes larvaires et la distribution d'*Aedes albopictus*, Skuse 1894 et d'*Aedes aegypti*, Linnaeus 1762 (DIPTERA : Culicidae) à Madagascar. Université d'Antananarivo, Faculté des sciences, GDINS, Master2.

Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique

Introduction

L'Unité mène de multiples activités en épidémiologie, en recherche clinique, en sciences sociales et en géomatique / télédétection afin d'appuyer les programmes de santé publique prioritaires à Madagascar. Elle est aussi très impliquée dans les activités de formation. Ses principales activités dans le cadre de la recherche biomédicale sont :

- 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,
- 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,
- 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,
- socio-anthropologie de la santé permettant des études qualitatives enrichissant la connaissance des résultats de nos problématiques de recherche,
- approche une seule santé («One Health») intégrant santé humaine et animale ainsi que l'ensemble des composantes environnementales,
- surveillance biologique renforcée qui s'est mis en place en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique et,
- 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 est riche grâce à l'accueil de chercheurs du CIRAD (Département ASTRE) et de l'IRD (Département MIGEVEC) ce qui nous permet de développer les projets type « One Health » et les questions environnementales et sociétales. Par ailleurs, notre unité travaille en très étroite collaboration avec les Départements ESPACE-DEV, CEPED et NUTRIPASS de l'IRD.

L'équipe a le soutien d'une équipe de gestion de projets qui assurent le montage et le suivi des aspects budgétaires, administratifs, ressources humaines et logistiques des projets. Ceci permet à l'équipe d'assurer la coordination de projets de recherche multidisciplinaires et/ou multinationaux et facilitent les interactions avec les différents partenaires.

En termes d'activités de formation, l'unité accueille des stagiaires malagasy 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 la recherche clinique.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Les principales thématiques de recherche sont les maladies infectieuses (humaines et animales) et la santé mère-enfants. Un axe important concerne les populations vulnérables (femmes enceintes, détenus, populations vivant dans des zones d'accès difficiles). L'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique apporte son expertise méthodologique et technique à de nombreux projets et bénéficie du support des laboratoires 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**
- 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-ASIDE2**
- Étude observationnelle des infections humaines par le virus de la dengue à Toamasina : Fiche **EPI-RC-DEMARE**
- 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**
- 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**

Les projets qui ont débuté en 2020 ont été les suivants :

- Enquête sur les premiers cas d'infections par le Coronavirus (COVID-19) et leurs contacts à Antananarivo, Madagascar : Fiche **EPI-RC FFX**
- Evaluation des facteurs de risque d'infection par le Coronavirus SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé des Centres Hospitaliers de référence de la prise en charge des cas de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar : Fiche **EPI-RC HCW**
- Étude qualitative sur la vaccination de routine des enfants de moins de cinq ans dans deux zones à Madagascar : Antananarivo et Ampanihy : Fiche **EPI-RC VACC**

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

I.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

- Avec le contexte sanitaire dû à la COVID-19, le démarrage des projets prévus au cours du 1er semestre a été décalé vers le dernier trimestre 2020 ou au premier trimestre 2021
- Participation à la surveillance de la COVID-19 avec l'unité de virologie : gestion de la base de données, participation à la saisie et analyse des données
- Participation à plusieurs projets de recherche sur la COVID-19

III. Perspectives pour 2021

- Valorisation des projets clôturés en se focalisant sur la publication des articles scientifiques dans des revues internationales

- Renforcement de la compétence de l'équipe en méthodologie, biostatistique, data management, socio-anthropologie par la poursuite des formations (Diplôme universitaire/ Master/thèse)
- Renforcement de l'appui de l'unité aux autres unités de l'IPM en termes d'analyse statistique de données et méthodologie
- Formation en méthodologie et statistiques de base pour les chercheurs, étudiants des autres unités de l'IPM

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Rindra Vatosoa RANDREMANANA, MD, PhD, Chef d'unité (PSRL)
- Fanjasoa RAKOTOMANANA, MD, PhD, adjointe de l'Unité (PSRL)
- Anou DREYFUSS, HDR, PhD, MSc, DVM adjointe de l'unité
- Aina HARIMANANA, MD, PhD, chargée de recherche (PSRL)
- Perlinot HERINDRAINNY, MD, PhD jusqu'en mai 2020 (PSRL)
- Rila RATOVOSON, MD, PhD, chargée de recherche (PSRL)
- Daouda KASSIE, PhD, Géographe de la Santé, ASTRE, CIRAD
- Hélène GUISS, DVM, PhD, Vétérinaire, Épidémiologiste, ASTRE, CIRAD
- Andres GARCHITORENA, PhD, DVM, Modélisation mathématique, MIVEGEC, IRD (mission longue durée Accueil à partir de 2019)
- Chiarella MATTERN, PhD, socio-anthropologue

Personnel permanent

- PSRL : 04
- Médecin Coordinateur d'Etude clinique : 03
- Anthropologue : 01
- Project Manager : 03
- Ingénieur Géomatique : 01
- Technicien SIG : 01
- Data Manager : 04
- Responsable Caisse : 01
- Chauffeur : 01
- Agent d'entretien : 02

Personnel non permanent

- Epidémiologiste (ETI)
- Coordinateur de projet : 03
- Socio-anthropologue : 01
- Consultant en capitalisation : 01
- Ingénieur d'étude : 01
- Chercheur accueilli : 03
- Conseiller santé : 01
- Project Manager : 04
- Médecin Coordinateur d'étude clinique : 08

- Assistant Administratif : 02
- Logisticien : 02
- Géographe : 01
- Superviseur : 12
- Technicien d'Etude Clinique : 44
- Gestionnaire de site : 01
- Enquêteur : 11
- Interprète : 07
- Agent de saisie : 03
- Agent de santé : 01
- Agent de surface : 01

- Coordinateur d'Etude qualitative : 05
 - Attaché de Recherche Clinique : 08
 - Modélisateur : 01
 - Biostatisticien : 03
 - Data Manager : 06
 - Ingénieur Géomatique : 01
 - Assistant de coordination : 04
- Stagiaires
- Thèse de Sciences : 02
 - Thèse de Vétérinaire : 02
 - Master 2 : 01
 - Autres stages : 01

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **An open-label, randomized, non-inferiority trial of the efficacy and safety of ciprofloxacin versus streptomycin + ciprofloxacin in the treatment of bubonic plague (IMASOY): study protocol for a randomized control trial.** Randremanana RV, Raberahona M, Randria MJD, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Légrand A, Rasoanaivo TF, Randriamparany R, Mayouya-Gamana T, Mangahasimbola R, Bourner J, Salam A, Gillesen A, Edwards T, Schoenhals M, Baril L, Horby P, Olliaro P. *Trials*. 2020 ;21(1):722. doi: 10.1186/s13063-020-04642-2. **IF: 1,883**
- **Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child 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. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75,7: 1736-1746. doi: 10.1093/jac/dkaa107. **IF: 5,439**
- **Enabling animal rabies diagnostic in low-access areas: sensitivity and specificity of a molecular diagnostic test from cerebral tissue dried on filter paper.** Rasolonjatovo FS, Guis H, Rajeev M, Dacheux L, Arivony Nomenjanahary L, Razafitrimo G, Rafisandrantantsoa JT, Cêtre-Sossah C, Heraud J.-M, Andriamandimby SF. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(3): e0008116. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008116>. **IF : 3,885**
- **Factors Influencing Atypical Clinical Presentations during the 2017 Madagascar Pneumonic Plague Outbreak: A Prospective Cohort Study.** Salam AP*, Raberahona M*, Andriantsalama P, Read L, Andrianarintsiferantsoa F, Razafinambintsoa T, Rakotomalala R, Hasiniatsy RNE, Razafimandimby D, Castle L, Funk A, Mangahasimbola RT, Renaud B, Bertherat E, Lovering A, Heraud JM, Andrianaivoarimanana V, Randrianirina F, Razanajatovo N, Baril L, Fontanet A, Rajerison M, Horby P, Randria M, Randremanana R. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 ; 102(6): 1309-1315. doi: 10.4269/ajtmh.19-0576. **IF: 2,126**
- **Frequency, risk factors, and complications of induced abortion in ten districts of Madagascar: results from a cross-sectional household survey.** Ratovoson R, Kunkel A., Rakotovao J. P., Porette D., Mattern C., Andriamiadana J., Harimanana A. and Piola P. *BMC women's health*. 2020;20(1):96. doi: 10.1186/s12905-020-00962-2. **IF: 1,544**
- **GeneXpert for the diagnosis of COVID-19 in LMICs.** Rakotosamimanana N, Randrianirina F, Randremanana R, Raherison MS, Rasolofo V, Solofomalala GD, Spiegel A, Heraud JM. *Lancet Glob Health*. 2020;8(12):e1457-e1458. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30428-9. **IF: 21,597**
- **Human Exposure to Hantaviruses Associated with Rodents of the Murinae Subfamily, Madagascar.** Rabemananjara, H. A., Raharinosy V., Razafimahefa R. M., Ravalohery J. P., Rafisandrantantsoa J. T., Andriamandimby S. F., Rajerison M., Rahelinirina S., Harimanana A., Irinantenaina J., Olive M. M., Rogier C., Tordo N., Ulrich R. G., Reynes J. M., Petres S., Heraud J. M., Telfer S. and Filippone C. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(3):587-90. doi: 10.3201/eid2603.190320. **IF: 6,259**

- **Inequalities in cause-specific mortality in children and adolescents in the Moramanga health survey, Madagascar.** Ratovoson R, Masquelier B, Andriatahina T, Mangahasimbola R, Andrinirina Z, Pison G, Baril L. *Int J Pub Health* 2020; 65(6):781-790. doi: 10.1007/s00038-020-01409-z. **IF: 2,419**
- **Mapping malaria seasonality in Madagascar using health facility data.** Nguyen, M. Howes, R. E., Lucas TCD, Battle KE, Cameron E, Gibson HS, Rozier J, Keddie S, Collins E, Arambepola R, Kang SY, Hendriks C, Nandi A, Rumisha SF, Bhatt S, Mioramalala SA, Nambinisoa MA, Rakotomanana F, Gething PW, Weiss DJ. *BMC Med.* 2020; 18(1):26. doi: 10.1186/s12916-019-1486-3. **IF: 6,782**
- **Multidrug-resistant tuberculosis surveillance and cascade of care in Madagascar: a five-year (2012-2017) retrospective study.** Knoblauch AM, Grandjean Lapierre S, Randriamanana D, Raheison MS, Rakotoson A, Rahoilijaona BS, Ravaoarimanga M, Ravololonandriana PE, Rabodoarivelo MS, Ratsirahonana O, Rakotomanana F, Razafindranaivo T, Rasolofo V, Rakotosamimanana N, 2020, *BMC Med*, 18 (1):173. doi: 10.1186/s12916-020-01626-6. **IF: 6,782**
- **Perception of Drug Vendors and Pig and Poultry Farmers of Imerintsiatosika, in Madagascar, Toward Risks Related to Antibiotic Usage: A Q-Method Approach.** Bâtie C, Kassie D, Randravatsilavo DNRM, Baril L, Waret Szkuta A, Goutard FL. *Front Vet Sci.* 2020 ;7:490. doi: 10.3389/fvets.2020.00490. **IF: 2,245**
- **Remote Sensing and Multi-Criteria Evaluation for Malaria Risk Mapping to Support Indoor Residual Spraying Prioritization in the Central Highlands of Madagascar.** Rakotoarison HA, Rasamimalala M, Rakotondramanga JM, Ramiranirina B, Franchard T, Kapesa L, Razafindrakoto J, Guis H, Tantely LM, Girod R, Rakotoniaina S, Baril L, Piola P, Rakotomanana F. *Remote Sensing.* 2020; 12(10):1585. <https://doi.org/10.3390/rs12101585>. **IF : 4,509**
- **Seroprevalence of pertussis in Madagascar and implications for vaccination.** Razafimahatratra, S. Wesolowski L.A., Rafetrarivony L, Heraud JM, Jones FK, Cauchemez S, Razafindratsimandresy R, Raharinantoanina SJ, Harimanana A, Collard JM and Metcalf CJE. *Epidemiology and infection.* 2020;148:e283. doi: 10.1017/S0950268820002800. **IF: 2,152**
- **The impact of rainfall on drinking water quality in Antananarivo, Madagascar.** Bastaraud A, Perthame E, Rakotondramanga J-M, Mahazosotra J, Ravaonindrina N, Jambou R. *PLoS ONE* 2020; 15(6): e0218698. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218698>. **IF: 2,740**
- **Rage et leptospirose : d'autres zoonoses menaçantes.** Kassie D., Chapitre d'ouvrage p40. ; In Salem G. et Fournet F., Atlas mondial de la santé, La santé face à ses défis : accès aux soins, crise des systèmes de santé, anticiper les prochaines pandémies. *Ed. Autrement*, Paru le 7/10/2020, 96p.

V.2. Communications orales

- **Les réponses d'anticorps au *Plasmodium falciparum* pour inférer la dynamique de transmission dans les hautes terres de Madagascar.** Journée du département « Processus Ecologiques et Evolutifs au sein des Communautés ». Rakotondramanga JM, Garchitorena A, Roche B. (PEEC), MIVEGEC Montpellier, 05 octobre 2020 (Présentation orale via ZOOM).
- **Modélisation de la dynamique de population des moustiques : application aux Anopheles vecteurs du paludisme à Madagascar.** Rakotoarison A. Journées scientifiques du DP One Health OI. 27 octobre au 02 novembre 2020. En distanciel.
- **Méthode Q et Surveillance de la perception des antibiotiques à Madagascar.** Bâtie C, Kassie D, Randravatsilavo DNRM, Baril L, Waret Szkuta A, Goutard FL. Journées scientifiques du DP One Health OI. 26 octobre au 02 novembre 2020. En distanciel
- **Generating evidence for plague treatment regimens.** Olliaro P, Bourner J & Randremanana R on behalf of the IMASOY team. ISARIC Preparedness Research: Member Assembly, « Clinical research networks addressing Covid-19 & Future challenges », 25-27 Février 2020, Les Pensières Center for Global Health, Annecy, France.

- **Malaria prevalence and care seeking behaviors prior to a pilot expanding malaria community case management to older ages in Farafangana, Madagascar, 2019.** Sayre D, Steinhardt L, Irinantenaina J, Dentinger C, Kapesa L, Razafindrakoto Legrand A, Prada N, Cotte A, Cash S, Gutman J, Lewis L, Rasoanaivo T, Mangahasimbola R, Garchitorena A, Harimanana A. *American Society of Tropical Medicine & Hygiene*. 15-19 novembre 2020. En distanciel

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

- Rila RATOVOSON. 01 décembre 2020. Mortalité et santé à Madagascar – La transition sanitaire dans la zone de Moramanga, Madagascar. Doctorat en Epidémiologie, Université Sorbonne, Paris
- Reziky Tiandraza MANGAHASIMBOLA. 09 octobre 2020. Contribution à l'amélioration du chaînage des données individuelles dans l'observatoire démographique de Moramanga. Master 2 en Expertise Ingénierie en Système d'Information en Santé (EISIS). Université d'Aix Marseille
- Judickaëlle IRINANTENAINA. 04 septembre 2020. Les facteurs associés aux formes sévères de la grippe à Antananarivo 2012-2014. Master 1 Santé Publique, ISPED-Université de Bordeaux
- Lou MACAUX. 03 juillet 2020. La tuberculose pulmonaire de l'enfant à Madagascar : évaluation des nouvelles méthodes de diagnostic par une approche bayésienne lors d'une étude de cohorte prospective. Thèse de doctorat en médecine. Université de Sorbonne, Paris

Unité Helminthiases

Introduction

L'unité Helminthiases est constituée par l'Unité de recherche sur les helminthiases et les Maladies Tropicales Négligées (MTN) et le laboratoire Central de Bilharziose (LCB), laboratoire du Ministère de la Santé Publique (MSanP) hébergé à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) depuis 1960.

Les activités de cette unité sont principalement dictées par le plan directeur de lutte contre les MTN, fixé par le MSanP, ainsi que les recommandations des experts nationaux et internationaux pour développer la recherche sur les schistosomiasis et les géo helminthiases 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 MTN demandent la collaboration de plusieurs disciplines et impliquent ainsi d'autres unités de l'IPM : les unités d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, d'Immunologie des Maladies Infectieuses et de Bactériologie expérimentale. L'unité met en œuvre des techniques de parasitologie classiques et moléculaires, et projette d'utiliser d'autres outils plus simples et moins coûteux pour le diagnostic de routine des helminthiases au niveau des formations sanitaires. En plus de ses activités liées à la recherche et à la santé publique, l'unité Helminthiases continue de participer activement aux activités de formation à travers la formation des étudiants et la formation du personnel technique nouvellement affecté au sein de l'unité.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

- **US-UK Collab: Resolving feedbacks between global biodiversity change and disease ecology of human schistosomiasis in the poorest regions of the world.** Participation à la mise en place du document de projet, investigation sur la faisabilité de mise en œuvre de la partie humaine du projet par l'Unité (University of California – Santa Barbara, Bangor University - UK, RISEAL Madagascar, Laboratoires Mahaliana, PIVOT Madagascar, IPM, MSanP)
- **Mise à jour de la prévalence de la bilharziose et des autres helminthiases dans les Fokontany riverains du Lac Itasy.** Dissémination des résultats en cours (MSanP, IPM, Région Itasy – Région Nouvelle-Aquitaine, Dokkyo Medical University – Japon, Laboratoire de parasitologie et Mycologie - CHU Bordeaux)

I.2. Activités de santé publique

A cause de l'épidémie de COVID-19 et à l'absence de techniciens de laboratoire opérationnels de suite, l'unité n'a pu assurer le diagnostic de routine de la bilharziose au cours de l'année 2020. Il en est de même concernant sa participation aux missions de terrain relatives aux activités de lutte contre la bilharziose et les autres MTN, à savoir les TMM comprenant les enquêtes avant et après TMM ainsi que les formations et supervisions relatives à la campagne de traitement.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2020 a été marquée par l'obtention de l'autorisation de recherche émanant du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale auprès du Ministère de la Santé Publique, pour le projet intitulé « Méthodes améliorées de diagnostic et d'évaluation des infections dues aux *Schistosoma mansoni* et *S. haematobium* utilisant des échantillons cliniques humains à Madagascar ». Ce projet vise à renforcer la collaboration avec les chercheurs des universités dont ceux de Dokkyo Medical University du Japon et ceux du Queensland Institute of Medical Research Berghofer (QIMRB), Brisbane Australie.

La concrétisation de ce projet permettra de :

- renforcer la capacité de diagnostic de cas de bilharziose à tous les niveaux de la structure de soins ;
- développer mutuellement la connaissance sur la bilharziose.

Un autre évènement a aussi marqué la vie de l'unité, il s'agit de l'obtention de 2 nouveaux techniciens de laboratoire dont :

- un technicien à plein temps, personnel du MSanP, sage-femme de formation ;
- un autre technicien à temps partiel (20%), personnel de l'Unité Peste de l'IPM.

III. Perspectives pour 2021

- Multiplication des partenariats avec d'autres entités nationales et internationales œuvrant dans le domaine de la bilharziose et des autres helminthiases ;
- Mise en œuvre d'un projet d'étude concernant le diagnostic de la bilharziose « Detection of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium* using LAMP technique : a validation study for a new diagnostic tool within the Madagascar context » ;
- Renforcement de la collaboration de recherches et d'études d'intérêt en santé publique avec les autres unités de l'IPM et le MSanP ;
- Réalisation du projet d'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 Bilharziose, PhD

Le personnel permanent

- Technicien responsable diagnostic moléculaire, doctorant : 1
- Secrétaire : 1
- Technicienne de laboratoire (temps plein) : 1
- Technicien de laboratoire (temps partiel 20%) : 1

V. Productions scientifiques

V.1. Publication

- **Impact of a 3-year mass drug administration pilot project for taeniasis control in Madagascar.** Ramiandrasoa NS, Ravoniarimbina P, Rafalimanantsoa Solofoniaina A, Rakotomanga IP, Andrianarisoa SH, Molia S, Labouche AM, Fahrion AS, Donadeu M, Abela-Ridder B, Rajaonatahina D. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(9):e0008653. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008653>. **IF: 3,885**

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

Introduction

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 *P. Vivax*, à (ii) développer des tests de diagnostic sérologique et moléculaire pour des pathologies telles que le paludisme, la cysticerose/neurocysticerose, 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, de l'Institut Pasteur à Paris et des Instituts du réseau (RIIP), les programmes de recherche menés au sein de l'unité ont pour objectifs d'évaluer la réelle prévalence de maladies endémiques à Madagascar (paludisme, peste, téniasis/cysticerose et leptospirose, ...), d'explorer les interactions hôte-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 coordonnées par l'entité

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

- Etude de la dynamique des interactions Hôte-Parasite (*Plasmodium falciparum* et *P. vivax*) et des réponses immunes au cours du paludisme : Fiche **IMI-VIPers**
- Développement de tests de diagnostic sérologiques (ELISA, Multiplex) et moléculaires (PCR, qPCR et LAMP), pour renforcer le diagnostic de la téniasis/Cysticerose/neurocysticerose

- Analyse des réponses immunes humorales et cellulaires au cours de la malnutrition infantile chronique. **Projet AFRIBIOTA** : Fiche **IMI-AFRIBIOTA-ImmunoHealth**.
- Diagnostic et analyse des réponses immunes humorales et cellulaires chez des patients atteints de peste bubonique ou pulmonaire **Projet co-développé Peste et IMI** : Fiche **Peste-IMI-RIYP**
- Surveillance sérologique de l'épidémie de COVID-19 à Madagascar : Fiche **IMI-Sérodiagnostic COVID-19**
- Étude de l'immunité innée et de la réponse adaptative pendant les stades précoces de l'infection au COVID-19 protégeant les enfants africains contre les manifestations cliniques sévères : Fiche **IMI-COVID-CHILD**.
- Immunophénotypage peptidique des réponses immunitaires dirigées contre les protéines structurales de SARS-CoV-2 des lymphocytes B et T chez les patients à COVID-19 : Fiche **IMI-COV-PIM**.

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

- Enquête sur les premiers cas d'infections par le Coronavirus (COVID-19) et leurs contacts à Antananarivo, Madagascar : analyse de la cinétique d'acquisition des réponses immunes humorales chez des patients COVID-19 et leurs contacts à Antananarivo (cohorte EPI-RC-FFX) : Fiche **EPI-RC-FFX**.
- Évaluation des facteurs de risque d'infection par le Coronavirus SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé des Centres Hospitaliers de référence de la prise en charge des cas de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar : Fiche **EPI-RC-HCW**.
- L'objectif du projet APRECIT est d'évaluer les valeurs diagnostic et pronostic des tests utilisé 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. Un « top-up » Initiative 5% a été obtenu en 2020 et permet à l'IMI en collaboration avec l'unité TB de développer un test multiplexe robuste de sérologie SARS-CoV2 afin de comprendre l'impact que peut avoir l'infection à SARS-CoV2 chez ces contacts intra-domiciliaires : Fiche **TB-APRECIT-COVID-19**.
- Renforcement des capacités de diagnostic du Centre de Biologie Clinique (CBC) : des protocoles sont en place pour le diagnostic de la cysticercose humaine et en cours de développement pour le diagnostic de la leptospirose et la numération cellulaire par cytométrie de flux des populations lymphocytaires T CD4⁺ et CD8⁺ (suivi des patients atteints de SIDA-VIH).

II. Faits marquants de l'année

Le 19 mars 2020, Madagascar a identifié son premier cas de COVID-19. Des restrictions à travers le pays ont été rapidement adoptées le 21 mars afin de ralentir l'épidémie, limitant simultanément la conduite d'enquêtes en population. Malgré ces restrictions, Madagascar a connu des pics épidémiques dans différents endroits, en particulier à Toamasina (avril-juin 2020) et à Antananarivo (juin-août 2020). L'état d'urgence sanitaire a pris fin le 18 octobre et une série de mesures de secours a été progressivement mise en œuvre. Le ministère de la Santé de Madagascar a notifié au 15 février 2021, 19360 cas confirmés et 285 décès liés à la COVID-19.

Dans ce contexte rendant impossible la continuité de nos activités en lien avec la nutrition, le paludisme ou la peste notamment, l'unité d'IMI s'est fortement impliquée dans un certain nombre de projets transversaux portés par l'unité ou par nos collaborateurs de l'EPI-RC ou de l'unité de Virologie.

- Le projet **IMI-Sérodiagnostic COVID-19** a été financé par l'USAID dans le cadre de la riposte à COVID-19. Il nous a permis de décrire la séroprévalence des IgG anti-SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang depuis le début de l'épidémie et son évolution tout au long de l'épidémie dans 5 CRTS du pays, à savoir Antananarivo, Toamasina, Fianarantsoa, Mahajanga et Tuléar.

- Deux projets ont obtenu des financements *Flash-COVID-19* du RIIP : 1) **IMI-COVID-CHILD** est une étude de l'immunité innée et de la réponse adaptative pendant les stades précoces de l'infection au COVID-19 protégeant les enfants africains contre les manifestations cliniques sévères, cette étude sera mise en place en 2021. 2) **IMI-COV-PIM** portant sur l'immunophénotypage peptidique des réponses immunitaires dirigées contre les protéines structurales de SARS-CoV-2 des lymphocytes B a débuté en Décembre 2020.
- Un projet IMI (**IMI-REPAIR-WP3**) a été retenu dans le cadre de la réponse des membres du RIIP Afrique. Notre implication sera d'analyser la cinétique d'acquisition des réponses immunes humorales chez des patients COVID-19 et leurs contacts à Antananarivo (cohorte **EPI-RC-FFX**).
- Implication de l'Unité dans l'analyse des réponses immunes cellulaires et humorales au cours de la peste bubonique et pulmonaire : cette nouvelle thématique menée en étroite collaboration avec l'unité Peste (IPM), l'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique (IPM) et l'Unité des *Yersinia* (IP Paris) vise à renforcer le diagnostic sérologique des infections à *Yersinia pestis* et à mieux comprendre les réponses immunes cellulaires au cours de cette pathologie. Un étudiant en thèse financé par une bourse Calmette et Yersin est arrivé en 2020 pour un séjour de 3 ans. (**Peste-IMI-RIYP**).

III. Perspectives pour 2021

Les projets en cours seront maintenus en 2021 et des thématiques nouvelles deviendront progressivement prioritaires.

- Développer des projets de recherche innovants en immunologie des pathologies infectieuses ayant un impact majeur sur la santé des populations et orientés vers une analyse moins descriptive, d'avantage orientée vers une analyse mécanistique.
- 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 en particulier en lien avec la thématique SARS-CoV2 (publications, séminaires, congrès).

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Matthieu SCHOENHALS, PhD, chef de l'unité
- Anjanirina RAHANTAMALALA, PhD, adjointe au chef d'unité
- Niry RABENINDRINA, Vétérinaire, ingénieur biotechnologie
- Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA, ingénieur biotechnologie
- Rado Lalaina ROKOTOHARISON, ingénieur biotechnologie

Le personnel permanent

- 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

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **An open-label, randomized, non-inferiority trial of the efficacy and safety of ciprofloxacin versus streptomycin + ciprofloxacin in the treatment of bubonic plague (IMASOY): study protocol for a randomized control trial.** Randremanana RV, Raberahona M, Randria MJD, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Legrand A, Rasoanaivo TF, Randriamparany R, Mayouya-Gamana T, Mangahasimbola R, Bourner J, Salam A, Gillesen A, Edwards T, Schoenhals M, Baril L, Horby P, Olliaro P. *Trials*. 2020; 21(1):722. doi: 10.1186/s13063-020-04642-2. **IF : 1,883**
- **Development and evaluation of loop-mediated isothermal amplification for detection of *Yersinia pestis* in plague biological samples.** Randriantseheno LN, Rahantamalala A, Randrianierenana AL, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237655. doi: 10.1371/journal.pone.0237655. **IF : 2,740**

V.2. Communications orales

- **Exploration du système immunitaire systémique chez les enfants atteints de malnutrition chronique.** Andriamanantena Z. Parlure. Institut Pasteur de Madagascar, 7 Octobre 2020. Antananarivo, Madagascar
- **Tuberculose et COVID-19 : Rationnel d'étude.** Schoenhals M. Lancement officiel du projet APRECIT, Institut Pasteur de Madagascar, 30 Novembre 2020.

Unité des Mycobactéries

Introduction

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

I. Activités

I.1. Activités de recherche

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

- 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**
- 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-EDCTP-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**

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**
- Diagnostic du COVID-19 par la technique GeneXpert (Xpert®Xpress-SARS-Cov2)

II. Faits marquants de l'année

- Participation de l'unité à l'évaluation et au diagnostic du COVID-19 par le GeneXpert (Xpert®Xpress-SARS-Cov2)
- Forte diminution du volume de prélèvements reçus pour le programme TB-MR à cause de la crise sanitaire liée au COVID-19
- Acquisition de l'appareil BACTEC MGIT pour la culture automatisée de *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu liquide dans le cadre du projet TB-INTENSE
- Utilisation du séquençage de génome complet à haut débit disponible dans le laboratoire pour identifier les isolats et les résistances aux anti-tuberculeux.

- Lancement du recrutement des participants au projet APRECIT, financé par l'Initiative 5% pour l'amélioration de suivi des contacts de patients TB à Madagascar et au Cameroun
- Fin de l'inclusion pour les projets TB-DROP et MTBVAC financés respectivement par le Grand Challenges Africa et par l'EDCTP
- Accord de financement du projet MTBVAC3 pour la poursuite des essais du candidat vaccin MTBVAC
- Accord de financement pour la mise à l'échelle au niveau de Madagascar du projet DROP-TB

III. Perspectives pour 2021

- Lancement du recrutement des participants pour le projet TB-INTENSE financé par l'EDCTP sur le renforcement de la prise en charge des TB méningées
- Lancement du recrutement des participants du projet MIARINA (TB-PRISONS) financés par l'Initiative 5%.
- Préparation et lancement des projets MTBVAC3 et DROP-TB2
- Préparation et mise en œuvre de l'enquête Nationale sur la pharmaco-résistance aux anti-tuberculeux à Madagascar

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques et techniques

- 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)

Post-Docs

- Paulo RANAIVOMANANA, PhD, Assistant de Recherche PSRL
- Marie Sylvianne RABODOARIVELO, PhD, Ingénieure de Recherche

Le personnel permanent

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

Les stagiaires

- Master: 2
- Doctorant (PhD) : 1

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Association of baseline white blood cell counts with tuberculosis treatment outcome: a prospective multicentered cohort study.** Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, Russomando G, Acosta CCD, Arenas R, Ranaivomanana PPR, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Rakotosamimanana N, Hamze M, Ismail MB, Bayaa R, Berland JL, Delogu G, Endtz H, Ader F, Goletti D, Hoffmann J; on behalf the HINTT working group within the GABRIEL network. *Int J Infect Dis.* 2020; 100:199-206. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.017. **IF: 3,202**
- **Drones and digital adherence monitoring for community-based tuberculosis control in remote Madagascar: A cost-effectiveness analysis.** Bahrainwala L*, Knoblauch AM*, Andriamiadanarivo A, Diab MM, McKinney J, Small PM, Kahn JG, Fair E, Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235572. doi: 10.1371/journal.pone.0235572. **IF: 2,740**
- **Evaluating the use of educational videos to support the tuberculosis care cascade in remote Madagascar.** Reeves H, Grandjean Lapierre S, Razafindrina K, Andriamiadanarivo A, Rakotosamimanana N, Razafindranaivo T, Seimon T, Blalock B, Bello-Bravo J, Pittendrigh B, McKinney J, Small PM, Knoblauch AM, Fair E. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020; 24(1):28-35. doi: 10.5588/ijtld.19.0161. **IF: 2,268**
- **GeneXpert for the diagnosis of COVID-19 in LMICs.** Rakotosamimanana N, Randrianirina F, Rendremanana R, Raherison MS, Rasolofo V, Solofomalala GD, Spiegel A, Heraud JM. *Lancet Glob Health.* 2020; (12):e1457-e1458. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30428-9. **IF: 21,597**
- **Latent tuberculosis infection prevalence in rural Madagascar.** Sadananda G*, Knoblauch AM*, Andriamiadanarivo A, Razafindrina K, Ambinintsoa I, Rabetombosoa RM, Pando CE, Tsang LY, Small PM, Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2020; 114(11):883-885. doi: 10.1093/trstmh/traa054. **IF: 1,868**
- **Multidrug-resistant tuberculosis surveillance and cascade of care in Madagascar: a five-year (2012-2017) retrospective study.** Knoblauch AM*, Grandjean Lapierre S*, Randriamanana D, Raherison MS, Rakotoson A, Raholijaona BS, Ravaoarimanga M, Ravololonandriana PE, Rabodoarivelo MS, Ratsirahonana O, Rakotomanana F, Razafindranaivo T, Rasolofo V, Rakotosamimanana N. *BMC Med.* 2020; 18(1):173. doi: 10.1186/s12916-020-01626-6. **IF: 6,782**

V.2. Communications

- Néant

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

- ANDRIANJANAMANOTRONA Sarah Alexandre, juin 2020. Evaluation du test QuantiTIFERON-TB Gold Plus pour la détection d'une infection tuberculeuse chez les femmes enceintes à Madagascar Université Hassan, Mémoire de Master 1, II, Casablanca, Maroc.

Unité Peste

Introduction

L'Unité Peste regroupe l'Unité de recherche sur la peste et le Laboratoire Central Peste (LCP) du Ministère de la Santé Publique (MSan). 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 (TDR-peste). Elle met le TDR-peste avec son kit de prélèvement à disposition des Services de Santé du District (SSD) et même au niveau des Centres de Santé de Base (CSB). 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 (EPI-RC), 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 aborde en particulier les caractéristiques génétiques de l'agent pathogène, les réservoirs et leur écologie. La détermination des facteurs de risque et la modélisation de la transmission ont été abordées dans le cadre d'un projet d'étude sur les zoonoses. 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 amélioration des méthodes de lutte contre la peste.

L'Unité Peste a été nommée Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste en janvier 2020. Par ailleurs, l'Unité Peste a continué à assurer des services intéressants les programmes d'intérêt régional et mondial de l'OMS.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'entité

- Suivi de la viabilité de *Y. pestis* dans les cadavres pesteux : étude chez le rat : Fiche **Peste-VIABILITE**
- Etude de la persistance de la peste dans un foyer actif : efficacité des systèmes de surveillance et implication dans la santé publique : Fiche **Peste-IRBA**
- Evaluation d'un Point of Need « Lateral Flow Immunoassay (F1 & V) » pour la détection de la peste humaine à Madagascar : Fiche **Peste-PoN**
- 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**
- Contrôle de la fertilité du rat noir réservoir de la peste à Madagascar : évaluation au laboratoire et sur terrain : Fiche **Peste-Ratfertilité**
- Etude de la circulation de la peste dans le Parc naturel de Makira : Fiche **Peste-SWM**
- Etude des mécanismes de la réponse immunitaire chez les patients convalescents suite à l'infection par *Yersinia pestis* : Fiche **Peste-IMI-RIYP**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

Afin de remplir ses missions, l'Unité Peste travaille en étroite collaboration avec d'autres entités de l'IPM telles que l'UEM pour le volet vecteur, l'Unité EPI-RC pour le volet investigation d'épidémie et la surveillance épidémiologique et l'Unité IMI pour la réponse immune.

- Investigating flea vector roles towards understanding human bubonic plague persistence in Madagascar
- 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

(fiche **EPI-RC-IMASOY**) dont l'Unité Peste est responsable de la confirmation biologique et de la sérologie des patients

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 contre la peste et la recherche : Fiche **Peste-CCOMS**

II. Faits marquants de l'année

- Nomination de l'Unité Peste en tant que CCOMS, 27 janvier 2020
- Dans le cadre de l'Unité mixte Peste (PIU) au sein du Réseau International des Instituts Pasteur, accueil d'un étudiant en thèse (Nicolas Bernaud) de l'Université Paris-Saclay sur l'étude des mécanismes de la réponse immunitaire chez les patients convalescents suite à l'infection par *Yersinia pestis* (workpackage 2 de la PIU)
- Appui de l'Unité Peste à l'Unité de virologie pour le diagnostic de COVID-19 (mise à disposition des personnels techniques et des locaux du laboratoire)
- Restitution des résultats du projet IRBA aux autorités, responsables sanitaires et aux agents communautaires du District d'Ankazobe
- Mise en place du projet Peste-PoN : Evaluation d'un Point of Need « Lateral Flow Immunoassay (F1 & V)» pour la détection de la peste humaine à Madagascar dans les districts foyers pesteux (Ankazobe, Ambohidratrimo, Ambositra, Manandriana, Tsiroanomandidy, Moramanga, Antanifotsy, Antsirabe II, Betafo, Manjakandriana)

III. Perspectives pour 2021

- Poursuite des activités dans le cadre du projet Peste-PoN- MedDx (saison-2), RISE –Année 2
- Mise en place des nouveaux projets :
 - o "Developping effective rodent control strategies for reduce disease risk in ecologically and culturally diverse rural landscapes" (Financement UK-Research Councils-GCRF)
 - o "Mitigating rodent impacts on health and well-being in rural Madagascar" (Financement Wellcome-Trust-Fellow for S Telfer)
- Recherche de financement et poursuite 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
- Jerry Sylvio Rakotoniaina, Médecin détaché du Msan, MD
- Hantalalao Ramamiarisoa, Médecin détaché du Msan, MD

Le personnel permanent

- Project Manager : 1
- Surveillante : 1
- Data Manager détaché du Msan : 1
- Techniciens : 1 MSan, 1 IPM, 1 technicien animalier
- Aide-Techniciens : 2
- Agent de labo : 1 (Msan)

Le personnel non permanent

- Project Manager- Assistante : 1
- Techniciens : 3 CDD
- Technicien prestataire

Les stagiaires

- Master II : 3
- Thèse vétérinaire : 1
- Thèse : 1
- Thèse Science (bourse Calmette et Yersin) : 1

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **An open-label, randomized, non-inferiority trial of the efficacy and safety of ciprofloxacin versus streptomycin + ciprofloxacin in the treatment of bubonic plague (IMASOY): study protocol for a randomized control trial.** Rendremanana RV, Raberahona M, Randria MJD, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Legrand A, Rasoanaivo TF, Randriamparany R, Mayouya-Gamana T, Mangahasimbola R, Bourner J, Salam A, Gillesen A, Edwards T, Schoenhals M, Baril L, Horby P, Olliaro P. *Trials* 2020;21(1):722. doi: 10.1186/s13063-020-04642-2. **IF: 1,883**
- **Bat coronavirus phylogeography in the Western Indian Ocean.** Joffrin L, Goodman SM, Wilkinson DA, Ramasindrazana B, Lagadec E, Gomard Y, Le Minter G, Dos Santos A, Corrie

- Schoeman M, Sookhareea R, Tortosa P, Julienne S, Gudo ES, Mavingui P, Lebarbenchon C. *Sci Rep*. 2020;10(1):6873. doi: 10.1038/s41598-020-63799-7. IF: 3,998
- **Development and evaluation of loop-mediated isothermal amplification for detection of *Yersinia pestis* in plague biological samples.** Randriantseho LN, Rahantamalala A, Randrianierenana AL, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V. *PLoS One* 2020;15(8):e0237655. doi: 10.1371/journal.pone.0237655. IF: 2,740
 - **Factors Influencing Atypical Clinical Presentations during the 2017 Madagascar Pneumonic Plague Outbreak: A Prospective Cohort Study.** Salam AP, Raberahona M, Andriantsalama P, Read L, Andrianarintsiferantsoa F, Razafinambintsoa T, Rakotomalala R, Hasiniatsy RNE, Razafimandimby D, Castle L, Funk A, Mangahasimbola RT, Renaud B, Bertherat E, Lovering A, Heraud JM, Andrianaivoarimanana V, Frédérique R, Razanajatovo N, Baril L, Fontanet A, Rajerison M, Horby P, Randria M, Randremanana R. *Am J Trop Med Hyg* 2020;102(6):1309-1315. doi: 10.4269/ajtmh.19-0576. IF: 2,126
 - **Human exposure to Hantaviruses associated with rodents of the Murinae subfamily, Madagascar.** Rabemananjara HA*, Raharinosy V*, Razafimahefa RM, Ravalohery JP, Rafisandratantsoa JT, Andriamandimby SF, Rajerison M, Rahelinirina S, Harimanana A, Irinantenaina J, Olive MM, Rogier C, Tordo N, Ulrich RG, Reynes JM, Petres S, Heraud JM, Telfer S, Filippone C. *Emerg Infect Dis* 2020;26(3):587-590. doi: 10.3201/eid2603.190320. IF : 6,259
 - **Human plague: An old scourge that needs new answers.** Vallès X, Stenseth NC, Demeure C, Horby P, Mead PS, Cabanillas O, Ratsitorahina M, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Ramasindrazana B, Pizarro-Cerda J, Scholz HC, Girod R, Hinnebusch BJ, Vigan-Womas I, Fontanet A, Wagner DM, Telfer S, Yazdanpanah Y, Tortosa P, Carrara G, Deuve J, Belmain SR, D'Ortenzio E, Baril L. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(8):e0008251. doi: 10.1371/journal.pntd.0008251. IF: 3,885
 - **Performance of plague rapid diagnostic test compared to bacteriology: a retrospective analysis of the data collected in Madagascar.** Rajerison M, Melocco M, Andrianaivoarimanana V, Rahajandraibe S, Rakotoarimanana F, Spiegel A, Ratsitorahina M, Baril L. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):90. doi: 10.1186/s12879-020-4812-7. IF: 2,688
 - **Presence of the oriental rat flea (Siphonaptera: Pulicidae) infesting an endemic mammal and confirmed plague circulation in a forest area of Madagascar.** Harimalala M, Rahelinirina S, Girod R. *J Med Entomol* 2020. 57(4): 1318-1323. Doi: 10.1093/jme/tjaa026. IF: 1,925
 - **Short- and long-term humoral immune response against *Yersinia pestis* in plague patients, Madagascar.** Andrianaivoarimanana V, Iharisoa AL, Rahalison L, Ralimanantsoa ML, Ratsitorahina M, Rakotonanahary RJL, Carniel E, Demeure C, Rajerison M. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):822. doi: 10.1186/s12879-020-05565-8. IF: 2,688

V.2. Communications orales

- **Surveillance of plague infection in mammals and fleas, Madagascar, 2019.** Rahelinirina S., Harimalala M., Rakotonaina J., Girod R. and Rajerison M. ASTMH 69th Annual Meeting 15-19 November 2020, City, Country (Virtual Meeting).

V.3. Communications affichées

- **Assessing the susceptibility of flea vectors to insecticides as part of plague risk monitoring in Madagascar, 2019.** Harimalala M., Rahelinirina S., Andrianaja A., Rakotovo S.H., Rajerison M and Girod R. ASTMH 69th Annual Meeting 15-19 November 2020, City, Country (Virtual Meeting).

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

- Sitraka RAKOTOSAMIMANANA, soutenu le 26 novembre 2020. La peste à Madagascar: spatialisation, connaissances par la population et perception de l'accessibilité aux soins. Thèse de doctorat en Sciences humaines et sociales, géographie (PhD). Université d'Antananarivo, Madagascar / Université de La Réunion, France (co-tutelle).

Unité de Recherche sur le Paludisme

Introduction

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 : (i) l'évaluation de l'efficacité des antipaludiques, (ii) le génotypage de *P. falciparum* incluant le typage des marqueurs génétiques de la résistance aux principaux antipaludiques recommandés par la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar, (iii) la détection des infections plasmodiales, et (iv) la surveillance épidémiologique de la maladie. Elle a aussi une activité de formation pour les professionnels de santé.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Le présent rapport porte sur le Test d'Efficacité Thérapeutique (Projet TET 2020) des médicaments à base des dérivés d'artémisinine recommandés pour la prise en charge du paludisme non compliqués selon la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar – les combinaisons fixes artésunate + amodiaquine (ASAQ) et arteméther + luméfantine (AL). L'Institut Pasteur de Madagascar a assuré la réalisation du projet TET 2020 dans deux sites situés dans la partie sud-est de Madagascar (Farafangana et Mananjary). Au-delà de l'évaluation de l'efficacité de ces médicaments, nous voulons déterminer avec le plus de certitude le phénotype de sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques contenant des dérivés d'artémisinine afin d'identifier des isolats associés à des véritables échecs thérapeutiques. Ce faisant, on ouvre la voie vers l'identification d'autres marqueurs génétiques de la résistance à l'artémisine.

Activités coordonnées par l'entité

- Test d'Efficacité Thérapeutique (Projet TET) des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine : Fiche **PALU-TET 2020**

I.2. Activités de santé publique/services

Quatre espèces plasmodiales infectant l'homme coexistent à Madagascar dont *Plasmodium falciparum* (l'espèce prédominante présente dans plus de 90% des infections plasmodiales confirmées), *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Par conséquent, il s'avère impératif de mettre à jour la carte de répartition des espèces non-*P. falciparum* afin de guider la stratégie de diagnostic parasitologique à adopter afin de réussir l'élimination du paludisme en tant que problème de santé publique à Madagascar. Nous avons analysé par PCR des échantillons de sang provenant des patients symptomatiques du district de santé de Maevatanana (zone de transmission pérenne du paludisme) et du district de Ambatolampy (zone de faible transmission du paludisme sur les hautes terres centrales); et des échantillons de sang collectés lors de l'enquête en population pendant l'épidémie de paludisme dans les districts d'Ivohibe et de Befotaka (sur les marges des hautes terres).

Activités coordonnées par l'entité

- Infection plasmodiale à non-*Plasmodium falciparum* à Madagascar : Fiche **PALU-non-*P. falciparum***

I.3. Activités de formation

En marge de la réalisation du projet TET 2020 dans le district de santé de Mananjary, suite à la demande du médecin inspecteur, nous avons procédé à la remise à niveau des deux techniciens du Centre Hospitalier de Référence du District (CHRD) de Mananjary sur la microscopie pour la détection des infections plasmodiales; sur la collecte d'échantillon de sang sur papier buvard et sur les règles de base des bonnes pratiques de laboratoire. La formation a eu lieu dans le CHRD de Mananjary pendant cinq jours.

Aussi, en février et mars 2020, nous avons formé, sélectionné et recruté six paramédicaux et deux techniciens de laboratoire pour le projet TET 2020. Ils ont été formés à la microscopie du paludisme, à la gestion des patients et à la gestion des données.

II. Faits marquants de l'année

Nous avons travaillé dans un contexte particulier avec l'épidémie de Covid-19 et d'insécurité régnante. Malgré une interruption de deux semaines suite à la mesure prise par l'Etat Malagasy, le projet TET 2020 a été réalisé. Nos résultats mettent encore en évidence la bonne efficacité thérapeutique des combinaisons fixes artésunate + amodiaquine (ASAQ) et arteméther + luméfantrine (AL) chez les enfants de 6 mois à 15 ans dans le sud-est de Madagascar, ce, 14 ans après leur utilisation à l'échelle nationale à Madagascar.

Un incident a eu lieu dans le site d'étude de Vohitromby à Farafangana. Pour la première fois depuis l'existence de l'unité de recherche sur le paludisme en 1988, notre équipe médicale a été attaquée par des dahalo (bandits). Grâce à l'implication des autorités civile, militaire et coutumière locales, nous avons pu poursuivre en toute sérénité la réalisation du projet.

Des locaux dans les centres de santé où nous avons travaillé ont été réhabilités.

III. Perspectives pour 2021

Le génotypage des isolats collectés dans le cadre du projet TET 2020 sera effectué. D'une part, en collaboration avec le CDC Atlanta, USA, des marqueurs génétiques de la résistance aux antipaludiques seront typés. D'autre part, nous allons standardiser la méthode pour analyser des microsatellites de *P. falciparum* avec l'amplification des loci par PCR conventionnelle à l'Institut Pasteur de Madagascar et l'externalisation de l'électrophorèse par capillarité auprès d'un prestataire à l'étranger. L'analyse des microsatellites permettra d'affiner la distinction entre réinfection et recrudescence lors des études d'efficacité des médicaments ; et aussi de faire de la génétique de population.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

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

Le personnel permanent

- Ingénieur de recherche : 2
- Technicien : 2
- Secrétaire : 1
- Assistant de gestion de projet : 1
- Agent de laboratoire : 1

Les stagiaires

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

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **School-based sero-surveys to assess the validity of using routine health facility data to target malaria interventions in the Central Highlands of Madagascar.** Steinhardt L, Ravaoarisoa E, Wiegand R, Harimanana A, Hedje J, Cotte AH, Zigirumugabe S, Kesteman T, Rasoloharimanana TL, Rakotomalala E, Randriamoramanana AM, Rakotondramanga JM, Razanatsiorimalala S, Mercereau-Puijalon O, Perraut R, Ratsimbaoa A, Butts J, Rogier C, Piola P, Randrianarivojosia M, Vigan-Womas I. J Infect Dis. 2020 Aug 6 : jiaa476. doi: 10.1093/infdis/jiaa476. Online ahead of print

V.2. Communications orales

- **Histoire naturelle de maladies infectieuses à Madagascar – avec l'exemple de la COVID-19.** Randrianarivojosia M. Académie des Sciences, Séance plénière (conférence inaugurale), 26 Novembre 2020, Antananarivo, Madagascar.
- **mRDT dans la lutte contre le paludisme sur les marges des hautes terres à Madagascar.** Randrianarivojosia M. Enseignement Post Universitaire, 21 Aout 2020, Ihosy, Madagascar.
- **Paludisme à Madagascar.** Randrianarivojosia M. Journée du Conseil Régional de l'Ordre des Médecins de Boeny, 30 Octobre 2020, Mahajanga, Madagascar.
- **Professionnels de santé, acteurs majeurs dans la mise en œuvre des stratégies de lutte contre le paludisme à Madagascar.** Randrianarivojosia M. Enseignement Post Universitaire, 11 Novembre 2020, Tolagnaro, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- Néant

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

- Rakotondranaivo Tsiriniaina, 12 Février 2021, Université de Toliara, Ecole Doctorale Génie du Vivant et Modélisation. Impact des moustiquaires imprégnées d'insecticides sur la dynamique de la transmission de *Plasmodium falciparum* par *Anopheles funestus* à Tsararano, Marovoay. Thèse en vue de l'obtention du Doctorat ès Science (PhD).

Unité de Virologie

Introduction

Les activités de l'unité de virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) sont orientées vers la recherche biomédicale et la surveillance des maladies infectieuses. Elles se divisent en cinq domaines principaux :

- les virus respiratoires (principalement la grippe saisonnière et le virus respiratoire syncytial),
- les virus entériques (poliovirus et autres entérovirus),
- les maladies virales éruptives (rougeole et rubéole),
- les arbovirus (dengue, chikungunya et fièvre de la vallée du Rift), et
- les virus zoonotiques (la rage) et émergents (coronavirus dont le SARS-CoV-2).

L'unité de virologie se compose donc de plusieurs laboratoires en charge des différentes thématiques disposant pour la plupart d'un label de laboratoire de référence : le laboratoire national de référence (LNR) pour la poliomyélite, le LNR rougeole-rubéole, le centre national de référence pour la grippe (CNRG), tous trois reconnus par l'organisation mondiale de la santé (OMS), le LNR pour les arbovirus et LNR pour la rage (diagnostics animaux et humains). 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 partage par ailleurs, avec l'Unité des Mycobactéries, 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.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

L'unité est impliquée dans de nombreux programmes de recherche en collaboration avec des partenaires malgaches (Ministère de la santé publique, Ministère de l'élevage, Universités) 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...).

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**
- Etude de la dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar : Fiche **Viro-ViReSy**
- Surveillance hospitalière du VRS associé aux infections respiratoires aiguës sévères chez les enfants moins de 5 ans : Fiche **Viro-RISE-IRA**

L'unité de virologie contribue également à des projets coordonnés par d'autres équipes de l'IPM, principalement l'Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique et l'Unité d'Entomologie Médicale (voir fiches recherche des autres unités).

I.2. Activités de santé publique/services

- Surveillance des infections humaines à SARS-CoV-2 à Madagascar : Fiche **Viro-SurvCOVID**
- Surveillance de la grippe et des infections respiratoires aiguës à Madagascar : Fiche **Viro-SurvGIR**
- Surveillance des cas de décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo : Fiche **Viro-Surv_DC_IRA**
- Surveillance des poliovirus et des paralysies flasques aiguës à Madagascar : Fiche **Viro-SurvPolio-PFA**

- Surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement à Madagascar : **Fiche Viro-SurvPolio-Env**
- Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins de 5 ans à Madagascar : **Fiche Viro-Surv_Diarrhées**
- Surveillance de la rougeole et de la rubéole à Madagascar : Fiche **Viro-Surv_MR**
- Surveillance des arboviroses à Madagascar : Fiche **Viro-Surv_Arbo**
- Surveillance laboratoire de la Rage à Madagascar : Fiche **Viro-Surv_Rage**

II. Faits marquants de l'année

L'année 2020 a été marquée par l'émergence du SARS-CoV-2, agent responsable du COVID-19 (pour *Coronavirus disease 2019*) suite à l'émergence de ce dernier dans la ville de Wuhan en Chine fin 2019. Ce virus a diffusé à travers le monde au cours du premier trimestre 2020 provoquant une pandémie.

L'Unité de Virologie a été l'une des premières équipes en Afrique et le premier laboratoire à Madagascar à pouvoir détecter le SARS-CoV-2. Ainsi, dès le 29 janvier 2020, notamment grâce aux collègues du pôle de recherche Hong Kong University – Pasteur, l'IPM était en capacité de mettre en œuvre le diagnostic moléculaire par amplification génique (RT-PCR) du virus. Le diagnostic du COVID-19 a été réalisé au sein de l'Unité de Virologie par le CNRG reconnu par l'OMS et le Ministère de la Santé Publique (MSP). A compter du 21 mars 2020, l'unité était en capacité de traiter les échantillons suspects de SARS-CoV-2 sept jours sur sept. Cette activité est devenue prioritaire, impactant l'ensemble des activités de recherche et de surveillance de l'Unité de Virologie pendant plusieurs semaines. Afin de faire face à l'afflux des échantillons adressés à l'IPM, l'ensemble des unités et laboratoires de l'IPM est venu prêter main forte à l'Unité de Virologie. Au total, 35 361 prélèvements suspects ont été analysés et 5 869 personnes (19,2%) ont été testées positives par l'Unité de Virologie en 2020.

Pour la 7^{ème} année consécutive, le CNRG a obtenu 100% de réussite au contrôle externe de la qualité (CEQ) de la grippe coordonnée par l'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). Par ailleurs, un taux de réussite de 100% a aussi été obtenu au premier CEQ sur le SARS-CoV-2 organisé également par l'OMS.

En raison de la pandémie de COVI-19, les scientifiques de l'Unité de Virologie n'ont pu participer aux conférences internationales auxquels ils devaient se rendre pour y exposer leurs résultats sous format de communications orales et affichées (Cf. communications). En termes de publications, 13 articles ont été publiés au cours de l'année.

Enfin, après 12 années passées à l'unité de Virologie comme adjoint puis comme chef d'Unité, le Dr Jean-Michel HERAUD a quitté l'IPM fin août pour de nouveaux horizons. Le Dr Philippe DUSSART lui a succédé à compter du 24 août 2020.

III. Perspectives pour 2021

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

Par ailleurs, l'acquisition d'un séquenceur de nouvelle génération (ou NGS pour *Next Generation sequencing* pour NGS ; Illumina ISeq100) fin 2019 grâce à un financement de la fondation Gates a permis de mettre en place en 2020 le séquençage des premières souches de SARS-CoV-2 détectées à Madagascar. L'objectif en 2021 sera donc de renforcer l'activité de séquençage NGS des virus SARS-CoV-2 et de l'élargir à d'autres pathogènes d'intérêt pour l'unité comme les virus respiratoires ou le virus de la rage. L'implémentation du

pipeline d'analyses bioinformatiques associé est également primordial. A terme, il est envisagé d'augmenter les capacités de séquençage NGS au sein de l'Unité de Virologie en vue de la création d'une plateforme dédiée.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Jean-Michel HERAUD, Chef d'Unité, PhD, HDR (⇒ août 2020).
- Philippe DUSSART, Chef d'Unité, PharmD, PhD (depuis le 24 août 2020).
- Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Adjointe au chef d'unité et responsable technique du LNR de la Rage et du LNR des Arbovirus, MD, PhD.
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY, Responsable technique du LNR OMS pour la Poliomyélite et du LNR OMS Rougeole-Rubéole, PhD.
- Norosoa RAZANAJATOVO, Co-responsable du CNR OMS pour la Grippe, PhD.
- Iony RAZANAJATOVO, PhD, Responsable technique du Laboratoire de sécurité de Niveau 3 (NSB3)
- Joelinotahiana RABARISON, Médecin coordonnateur d'étude, MD.
- Lalaina NOMENJANAHARY, Responsable de l'Animalerie, Vétérinaire.

Le personnel permanent

- Secrétaire/Surveillante : 1
- Manager de Projet : 1
- Ingénieur : 1
- Techniciens : 5
- Agents de Laboratoire : 2
- Animalier : 1

Le personnel non permanent

- Médecin d'étude Clinique : 2
- Ingénieur : 4
- Secrétaire : 1
- Techniciens : 6
- Data Manager : 1
- Agent de saisie : 1
- Animalier : 1

Les stagiaires

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

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Arboviruses and Muscle Disorders: From Disease to Cell Biology.** [Filippone C](#), Legros V, Jeannin P, Choumet V, Butler-Browne G, Zoladek J, Mouly V, Gessain A, Ceccaldi PE. *Viruses*. 2020; 12(6):E616. doi: 10.3390/v12060616. **IF : 3,816**
- **Development of a New Internally Controlled One-Step Real-Time RT-PCR for the Molecular Detection of Enterovirus A71 in Africa and Madagascar.** Volle R, Joffret ML, Ndiaye K, Fernandez-Garcia MD, [Razafindratsimandresy R](#), [Heraud JM](#), Rezig D, Sadeuh-Mba SA, Boulahbal-Anes L, Seghier M, Deshpandeh JM, Bessaud M, Delpeyroux F. *Front Microbiol*. 2020; 11:1907. doi: 10.3389/fmicb.2020.01907. **IF: 4,235**
- **Enabling animal rabies diagnostic in low-access areas: Sensitivity and specificity of a molecular diagnostic test from cerebral tissue dried on filter paper.** [Rasolonjatovo FS](#), Guis H, Rajeev M, Dacheux L, [Arivony Nomenjanahary L](#), [Razafitrimo G](#), [Rafisandrantantsoa JT](#), Cêtre-Sossah C, [Heraud JM](#), [Andriamandimby SF](#). *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14(3):e0008116. doi: 10.1371/journal.pntd.0008116. **IF: 3,885**
- **Factors Influencing Atypical Clinical Presentations during the 2017 Madagascar Pneumonic Plague Outbreak: A Prospective Cohort Study.** Salam AP, Raberahona M, Andriantsalama P, Read L, Andrianarintsiferantsoa F, Razafinambintsoa T, Rakotomalala R, Hasiniatsy RNE, Razafimandimby D, Castle L, Funk A, Mangahasimbola RT, Renaud B, Bertherat E, Lovering A, [Heraud JM](#), Andrianaivoarimanana V, Frédérique R, [Razanajatovo N](#), Baril L, Fontanet A, Rajerison M, Horby P, Randria M, Randremanana R. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1309-1315. doi: 10.4269/ajtmh.19-0576. **IF: 2,126**
- **Genetic diversity and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus circulated in Antananarivo, Madagascar, from 2011 to 2017: predominance of ON1 and BA9 genotypes.** [Razanajatovo NH](#), Rybkina K, [Randriambolamanantsoa TH](#), [Razafimanjato H](#), [Heraud JM](#). *J Clin Virol*. 2020; 129:104506. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104506. **IF: 2,777**
- **GeneXpert for the diagnosis of COVID-19 in LMICs.** Rakotosamimanana N, Randrianirina F, Randremanana R, Raheison MS, Rasolofo V, Solofomalala GD, Spiegel A, [Heraud JM](#). *Lancet Glob Health*. 2020; 8(12):e1457-e1458. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30428-9. **IF: 21,597**
- **Human Exposure to Hantaviruses Associated with Rodents of the Murinae Subfamily, Madagascar.** [Rabemananjara HA](#), [Raharinosy V](#), [Razafimahefa RM](#), [Ravalohery JP](#), [Rafisandratantsoa JT](#), [Andriamandimby SF](#), Rajerison M, Rahelinirina S, Harimanana A, Irinantenaina J, Olive MM, Rogier C, Tordo N, Ulrich RG, Reynes JM, Petres S, [Heraud JM](#), Telfer S, [Filippone C](#). *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(3):587-590. doi: 10.3201/eid2603.190320. **IF: 6,259**
- **Measles outbreak in 2018-2019, Madagascar: epidemiology and public health implications.** Nimpa MM, Andrianirinarison JC, Sodjinou VD, Douba A, Masembe YV, Randriatsarafara F, Ramamonjisoa CB, Rafalimanantsoa AS, [Razafindratsimandresy R](#), Ndiaye CF, Rakotonirina J. *Pan Afr Med J*. 2020; 35:84. doi: 10.11604/pamj.2020.35.84.19630. **IF: 0,400**
- **Towards better targeting: lessons from a posthoneymoon measles outbreak in Madagascar, 2018-2019.** Raheindrasana A, Metcalf CJ, [Heraud JM](#), Cauchemez S, Winter A, Wesolowski A, [Razafindratsimandresy R](#), Randriamampionona L, Rafalimanantsoa SA, Masembe Y, Ndiaye C, Rakotonirina J. *BMJ Glob Health*. 2020; 5(10):e003153. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003153. **IF: 4,280**
- **Seroprevalence of pertussis in Madagascar and implications for vaccination.** Razafimahatratra SL*, Wesolowski A*, Rafetrarivony L, [Heraud J-M](#), Jones FK, Cauchemez S, [Razafindratsimandresy R](#), [Raharinantoanina SJ](#), Harimanana A, Collard JM**, Metcalf CJE**. *Epidemiol Infect*. 2020; 148:e283.doi:10.1017/S0950268820002800. **IF: 2,075**

V.2. Communications orales

- **Measles Outbreaks in Madagascar: 2018-2019. Lessons from managing laboratory during measles outbreaks.** Razafindratsimandresy R. Measles and Rubella Laboratory Director Meeting 27-28 February 2020. Kampala, Uganda (communication orale en visioconférence).

V.3. Communications affichées

- Néant

Centre de Ressources Biologiques

Introduction

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), compte tenu de son expertise, de la richesse et de l'originalité du patrimoine biologique qu'il héberge, fait partie depuis 2015 des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) impliqués dans la mise en œuvre du projet PIBnet (Pasteur International Bioresources network). Dans ce contexte, le Centre de Ressources Biologiques (CRB-IPM) a été mis en place au sein de l'institut afin de collecter, conserver et valoriser les ressources biologiques, en respectant l'ensemble des dispositions légales, réglementaires et éthiques en vigueur.

I. Activités

I.1. Projet en collaboration avec les Unités de recherche de l'IPM

Actuellement, le CRB-IPM héberge sept collections provenant des unités de recherche. Pendant l'année 2020, aucune nouvelle intégration n'a été faite car les unités et les services ont été impliqués dans la gestion de la pandémie de COVID-19. Cependant, cette situation a permis aux personnels du CRB-IPM d'acquérir des compétences en matière de gestion et développement d'une biobanque à travers des formations : Fiche **CRB-IPM**.

I.2. Gestion des collections et des bases de données associées

Une session REDcap-CRB a été développée en collaboration avec l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique. L'utilisation de ce logiciel permettra d'assurer la traçabilité et le suivi des échantillons hébergés par le CRB-IPM.

II. Faits marquants de l'année

En 2020, le CRB-IPM a pu :

- Mettre à jour des procédures et documents d'enregistrements pour maintenir la bonne gestion des matériels et des infrastructures ;
- Améliorer les compétences des personnels à travers des cours en ligne ;
- Rédiger un plan stratégique pour le développement du CRB-IPM.

III. Perspectives pour 2021

Au cours de l'année 2021, le CRB-IPM continuera à travailler en étroite collaboration avec les unités de recherche et les services de l'IPM afin d'étoffer ses collections biologiques. Le CRB-IPM mettra en place une stratégie opérationnelle afin d'améliorer la visibilité du Centre et de ses collections. Une étude des besoins des éventuels collaborateurs sera effectuée pour satisfaire leur demande.

Par ailleurs, le CRB-IPM va travailler sur la recherche de collaboration à l'échelle régionale (Afrique et l'Océan Indien) et internationale pour l'inclusion et/ou la valorisation des collections. Ainsi, le CRB-IPM a commencé à rechercher de nouvelles pistes de financement afin d'améliorer ses activités.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Voahangy RASOLOFO, Directrice Scientifique, Présidente du Comité de Pilotage du CRB-IPM
- Beza RAMASINDRAZANA, Responsable du CRB-IPM

Le Personnel permanent

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

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 (Laboratory On Wheels ou LOW) 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).

Le Laboratoire mobile a été inauguré le 19 septembre 2019, sous le haut patronage du Ministre de la Santé publique.

Afin d'organiser la gestion et le déploiement du Laboratoire mobile, la Direction de l'IPM a créé la Cellule Laboratoire Mobile (CLM) le 22 octobre 2019 en tant qu'entité de l'IPM.

I. Activités

- Gestion et mise en œuvre du Laboratoire mobile sur le terrain selon les besoins du Ministère de la Santé publique et des différentes entités de l'IPM.
- Maintenance de la cellule laboratoire et des équipements techniques associés.
- Supervision de l'entretien et la maintenance du « véhicule » qui sont assurées et sous la responsabilité du Service des Moyens Généraux de l'IPM.
- Formation des utilisateurs au fonctionnement de la cellule laboratoire et des équipements spécifiques y associés.

II. Faits marquants de l'année

Dans le cadre de l'épidémie de Covid-19, le laboratoire mobile a été amené à réaliser des tests de diagnostic du Coronavirus (Sars-Cov2) par la technique de RT-PCR à la demande du Ministère de la Santé publique,

- Recrutement d'un technicien logistique le 06 avril 2020 pour renforcer l'équipe de la CLM ;
- Du 5 au 21 juillet 2020 (71 jours), déploiement dans la ville de Toamasina :
 - o 20 personnes, organisées en cinq équipes multidisciplinaires (chercheurs, ingénieurs, techniciens, spécialistes en biosécurité et personnels de soutien) mobilisées,
 - o 2 568 tests PCR ont été réalisés et 485 cas de Covid-19 ont été diagnostiqués.
- Du 13 au 20 novembre 2020 (8 jours), dans la ville Toamasina, dans le cadre des matchs de la Coupe d'Afrique des Nations (CAN) :
 - o une équipe multidisciplinaire de 8 personnes mobilisée,
 - o 257 tests PCR réalisés et 3 cas de Covid-19 diagnostiqués.



III. Perspectives pour 2021

- 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 logistique.
- Former d'autres équipes des différentes entités à l'utilisation du laboratoire mobile.

IV. Personnel de l'entité

- 1 Responsable de la Cellule Laboratoire Mobile, Chef du service HSQE
- 1 Technicien logistique (60%ETP)

V. Formation

Vu le contexte lié à l'épidémie de COVID-19, seuls les utilisateurs du laboratoire mobile pendant la mission COVID-19 à Toamasina ont été formés (3 ingénieurs et 4 techniciens).

Centre de Biologie Clinique

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

I. Activités

I.1. Activités de recherche

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 2020, les activités de recherche du laboratoire portaient sur les projets :

- **UBE-BIRDY2** (cf. fiche projet)
- **TB-HINTT** (cf. fiche projet)
- **EPI-RC-FFX** (cf. fiche projet)

I.2. Activités de santé publique/services

Activités coordonnées par l'entité

Réalisation des analyses de biologie médicales réparties dans 4 secteurs techniques : Hématologie, Biochimie/ sérologie, Microbiologie et l'Anatomocytopathologie : Fiche **CBC** et Fiche **LACP**.

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

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 01 Décembre 2020.
- Maintien en 2020 du niveau activités de 2019 malgré la pandémie du COVID-19.
- Ajout des analyses réalisées au CBC :
 - o Charge virale des hépatites B et C,
 - o Charge virale HIV,
 - o Recherche de HPV potentiellement oncogène dans les prélèvements génitaux
 - o PCR sars CoV-2,
 - o Sérologie SARS CoV-2
 - o Marqueurs tumoraux (NSE, CIFRA 21, Ac anti TPO et Ac anti TG)
 - o Dosage de la vitamine D, fructosamine, PTH intact, Tacrolimus

III. Perspectives pour 2021

- Extension de la portée d'accréditation en microbiologie : sérologie « maladies infectieuses »
- 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 :

- Thèse de médecine vétérinaire : 1
- Internes qualifiants : 3

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Genome-based insights into the resistomes and mobilomes of two *Providencia rettgeri* strains isolated from wound infections in Madagascar.** Tchuinte PLS, Rabenandrasana MAN, Ramparany L, Ratsima E, Enouf V, Randrianirina E, Collard JM. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 20:178-182. doi: 10.1016/j.jgar.2019.07.013. IF: 2,706

- **GeneXpert for the diagnosis of COVID-19 in LMICs.** Rakotosamimanana N, [Randrianirina F](#), Rendremanana R, Raheison MS, Rasolofo V, Solofomalala GD, Spiegel A, Heraud JM. *Lancet Glob Health*. 2020; (12):e1457-e1458. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30428-9. IF: 21,597

V.2. Thèse et mémoires soutenus par les étudiants de l'unité

- Niadina RAMAROMANJAKA, 20 novembre 2020. Infections urinaires : Profil et évolution de l'antibiorésistance des souches isolées à l'Institut Pasteur de Madagascar de 2014-2018. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo, thèse de médecine vétérinaire

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

VI.1. Formations et enseignements

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

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

- Le CBC et LHAÉ constitue le Centre national de référence pour *Vibrio cholerae*, *Salmonella* et *Shigella*.
- En 2020, le CBC a isolé :
 - o 09 souches de Shigelle,
 - o 06 souches de Salmonelles
 - o PAS de *V. cholerae* O1 ou O 139 isolée.
- Le CBC associé au Laboratoire Hygiène des Aliments et de l'Environnement et à l'Unité de Bactériologie Expérimentale est Centre Biologique National de Référence de surveillance de la résistance aux antibiotiques (CBNR-ANR).

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

Introduction

Le laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) fournit des prestations analytiques 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).

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

L'installation récente du laboratoire des micropolluants (pesticides, mycotoxines...) renforce ses capacités dans l'évaluation de la qualité sanitaire et phytosanitaire des 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.

I. Activités

I.1. Activités de santé publique/services

Le LHAE héberge le 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 2020 a vu la concrétisation du projet de laboratoire des micropolluants (Micropoll) au sein du LHAE. Ce projet a été mené avec l'appui du CASEF (Appui aux chaînes de valeur et à la sécurisation foncière) et piloté par le Ministère de l'Agriculture, de l'Élevage et de la Pêche (MAEP), ce qui a permis d'équiper le laboratoire pour un montant de 1 040 000 USD. L'intérêt de ce laboratoire est de renforcer l'analyse des produits agro-alimentaires et d'appuyer le développement de nombreuses filières prioritaires pour le pays, mais aussi des filières en devenir, comme la transformation des produits d'origine animale. Il permet de mieux maîtriser la production en Agriculture Biologique et de s'assurer de la qualité sanitaire et phytosanitaire des produits mis sur le marché intérieur et extérieur.
- Le laboratoire Micropoll réalise le dosage des principaux contaminants chimiques (pesticides, mycotoxines, dioxines, antibiotiques, et autres résidus médicamenteux) dans les produits alimentaires sur une chaîne de chromatographie en phase gazeuse (GC) avec une détection en spectrométrie de masse (MSD) et une chaîne de chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (LC-MS/MS). La formation d'application a été dispensée en janvier 2020 par Thermo Fisher Scientific, Canada.

- L'Union Européenne (UE) à travers le projet PROCOM (Programme d'appui à l'emploi et à l'intégration régionale) a soutenu le renforcement et la mise sous assurance qualité du laboratoire Micropoll (formation aux nouvelles exigences de la NF EN ISO 17025 :2017, implémentation du LIMS, acquisition d'un logiciel qualité, sécurisation du circuit électrique et de l'archivage des données, formation de base en chromatographie et en spectromètre de masse). Cet appui a permis la dématérialisation du système de management de la qualité et la réorganisation de la gestion informatique du laboratoire.

III. Perspectives pour 2021

Les perspectives pour l'année 2021 sont :

- Début de la phase opérationnelle de l'activité WASH-QUALITY (évaluation des contaminants chimiques prioritaires dans la ressource en eau) dans le cadre du projet RISE-Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation (2019-2024).
- 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) ;
- L'extension d'accréditation pour la biologie moléculaire en santé animale (LAB GTA 32), 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

- Responsable technique : 4
- Responsable qualité: 1
- Correspondant
- métrologie : 1
- Surveillant : 1
- Chargé de formation : 1
- Conseiller clientèle : 1
- Technico-commercial : 1
- Assistante de gestion : 1
- Secrétaire : 1
- Technicien de laboratoire : 6
- Aide-laboratoire : 7

Les stagiaires

- Master 2: 1
- These médecine vétérinaire : 1

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **The impact of rainfall on drinking water quality in Antananarivo, Madagascar.** [Bastaraud A](#), Perthame E, Rakotondramanga JM, [Mahazosaotra J](#), [Ravaonindrina N](#), Jambou R. *PLoS One*. 2020; 15(6):e0218698. doi: 10.1371/journal.pone.0218698. **IF: 2,740**
- **Urbanization and Waterborne Pathogen Emergence in Low-Income Countries: Where and How to Conduct Surveys?.** [Bastaraud A](#), Cecchi P, Handschumacher P, Altmann M, Jambou R. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2). pii: E480. doi: 10.3390/ijerph17020480. **IF: 2,849**

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-CTAR et DISP

III. Perspectives pour 2021

- 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 Fanirihalina ANDRIANANDRASANA RALAIVAO, Dispensaire, fanirihalina@pasteur.mg
- Dr Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA, Dispensaire, rmirado@pasteur.mg

Le personnel permanent

- Mme Caroline ANDRIANJAFY, CVI, caroline@pasteur.mg
- Mme Mayah RASOLOMANANA, CTAR, mayah@pasteur.mg

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

Introduction

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

Pendant l'année 2020, l'équipe du Service HSQE s'est essentiellement focalisé sur :

- les activités relatives à la biosécurité et à l'environnement : suivi et gestion des déchets, renforcement des désinfections, formation des collaborateurs internes et externes amenés à travailler sur le terrain ;
- le soutien à l'Unité de virologie : revue des procédures de réception des échantillons destinés au diagnostic de la Covid-19, gestion des déchets et désinfection,...

Malgré le contexte lié à l'épidémie de Covid-19, l'équipe métrologie du service HSQE a pu participer au maintien de l'accréditation Cofrac du CBC et du LHAE.

III. Perspectives pour 2021

Poursuivre la consolidation du 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 management de la qualité :
 - o Recruter un ou deux qualitatifs afin de répondre aux besoins du Service HSQE, répondre aux exigences des laboratoires accrédités et accompagner les unités candidates à l'accréditation.
- En métrologie :
 - o 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.
 - Renforcer la formation du personnel de l'IPM en HSE.

IV. Personnel de l'entité



Cadres :

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

Personnel permanent :

- 2 Techniciens en métrologie
- 1 Technicien logistique (40% ETP)

Service Communication

Introduction

En 2020, le Service Communication était 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.

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 ;
- assurer l'organisation d'évènement et la gestion d'autres activités liées à la communication ;
- mettre en œuvre le plan de communication établi pour les projets ;
- produire des supports de communication et documentation photographique demandés par les services / unités.

I. Activités

I.1. Activités coordonnées par l'entité

- Organisation et / ou suivi de **5 visites** de partenaires et de hautes personnalités dont, par ordre chronologique, le Directeur de la Fondation Mérieux, Mr Alain Mérieux, le Ministre de l'Europe et des Affaires Etrangères, Mr Jean Yves Le Drian, le Président de la République, SEM Andry Rajoelina, le Ministre de la Santé Publique, Pr Ahmad Ahmad et le Directeur de l'Agence Française de Développement (AFD) à Madagascar, Mr Yves Guicquero.
- Participation à l'organisation de la **formation sur le transfert de connaissance**. (20 au 24 janvier)
- Participation à l'organisation de la **conférence de presse « Covid-19 »**. (15 mai)
- Participation à l'organisation de la **formation SIG/RISE**. (16 au 20 novembre)
- Participation à l'organisation du **conseil de perfectionnement**. (10 décembre)
- Participation à l'organisation de la **signature des conventions AFD**. (24 juillet et 16 décembre)
- Production des supports de communication et documentation photographique des activités.
- Production des supports de communication et documentation photographique dans le cadre de la Covid-19.

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

- Appui en communication à l'occasion de **3 formations et de 7 évènements**.

II. Faits marquants de l'année

- Passage du Service Communication en télétravail durant la période de confinement ;
- Couverture photos de la mission du laboratoire mobile à Toamasina dans le cadre d'une mission de diagnostic virologique sur des cas du Covid-19.

III. Perspectives pour 2021

- Refonte du site internet
- Appui en communication du projet RISE
- Appui en communication des activités dans le cadre de la convention de financement de l'AFD
- Renforcement des capacités du service Communication à produire des supports de communication
- Renforcement de la visibilité de l'IPM sur les médias sociaux
- Renforcement des échanges entre les services et les unités de l'IPM avec le Service Communication

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

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

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

2. Activités de recherche

Entomo-Moustiques-Coustani		Diversité génétique d' <i>Anopheles coustani</i> et rôle dans transmission du paludisme à Madagascar	
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA , Unité d'entomologie médicale, tsarasoa@pasteur.mg		Date de rédaction 24/02/2021 Lieux des travaux Maevatanana, Antananarivo Budget total	
Co-investigateur hors IPM : - Catherine BOURGOUIN , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date début : 30/09/2018	Date fin : 30/09/2021		
Financements : IPM, Unité d'entomologie médicale , fonds propres			
Mots-clés : <i>Anopheles coustani</i>, diversité génétique, paludisme, Madagascar			

I. Contexte et justification

Le paludisme reste un problème majeur de santé publique à Madagascar. Le pays a connu une augmentation du nombre de cas depuis 2017. Le paludisme est dû à un protozoaire du genre *Plasmodium* transmis par des moustiques du genre *Anopheles*. Madagascar compte cinq espèces d'anophèles reconnues comme étant des vecteurs majeurs (*An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus* et *An. merus* et *An. mascarensis*). Une autre espèce reconnue comme vecteur secondaire ou occasionnel du paludisme dans certaines régions de l'Afrique subsaharienne, *An. coustani*, est très abondante et largement répartie sur le territoire malgache. Cette espèce présente un comportement trophique zoo-anthropophile et de manière inquiétante a été récemment impliquée dans la transmission du paludisme. La grande variabilité de son comportement a amené à faire l'hypothèse que l'espèce *An. coustani* pourrait rassembler en fait plusieurs espèces jumelles. Afin de tester cette hypothèse, une analyse moléculaire de plusieurs populations d'*An. coustani* de Madagascar a été initiée, en ciblant le gène mitochondrial COI et la région ITS2 de l'ADN ribosomal, classiquement utilisés dans l'étude des complexes d'espèces. Pour mieux comprendre le rôle d'*An. coustani* dans la transmission du paludisme, il apparaît essentiel d'étudier de manière approfondie la diversité génétique au sein de différentes populations de ce moustique.

II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont de:

- Caractériser l'existence d'espèces cryptiques (jumelles) au sein de différentes populations des moustiques *An. coustani* de Madagascar.
- Evaluer la prévalence d'infection par le *Plasmodium* chez les moustiques capturés chez l'homme.
- Développer des marqueurs moléculaires spécifiques pour distinguer les espèces entre elles.

III. Méthodes

Des moustiques ont été collectés dans plusieurs localités de Madagascar par différentes méthodes : piégeages lumineux (PL), captures dans les parcs à zébus (PZ), pyréthrage dans les maisons (PYR) et captures directes sur homme (HLC) puis identifiés morphologiquement. L'ADN génomique des anophèles a été extrait à partir du corps de chaque moustique. Ce matériel génétique a été utilisé pour caractériser le gène mitochondrial (COI) et les régions inter-géniques de l'ADN ribosomal (ITS2) nucléaire. Ces régions ont été

amplifiées par PCR en utilisant des amorces « consensus », puis séquencées. Les séquences ainsi obtenues sont en cours d'analyse. Par la suite, l'identification d'haplotypes sera exploitée pour définir des marqueurs spécifiques devant permettre de caractériser les populations (ou espèces jumelles) d'*An. coustani*. La validation de ces marqueurs utilisables en PCR simple (PCR-RFLP) sera testée afin de pouvoir transférer cette technique pour une utilisation en routine.

Pour évaluer la prévalence de l'infection plasmodiale chez les *An. coustani* capturés sur homme, une PCR en temps réel a été mise en place pour détecter la présence du parasite dans le moustique.

IV. Résultats et discussion

Trois sessions de collectes ont été effectuées en 2019 et 2020 dans 2 villages, Ambohitromby et Miarinarivo, situés sur la commune d'Andriba, district de Maevatanana. Au total, 626 *An. coustani* ont été capturés sur homme (intérieur et extérieur des maisons), 2 ont été collectés par pyréthrage dans les maisons et 335 ont été collectés avec les pièges lumineux. Par ailleurs, 20 moustiques, capturés avec des pièges lumineux, collectés dans chacune de 4 autres régions de Madagascar (Nord, Sud, Est et le Centre) ont été sélectionnés pour compléter l'étude de la diversité génétique. Les manipulations en laboratoires d'amplification et de séquençage des gènes COI et ITS2 sont en cours de réalisation pour tous ces échantillons.

Une étude préliminaire a été réalisée sur des séquences COI et ITS2 de spécimens d'*An. coustani* collectés sur homme (n= 10), au piège lumineux (n=10) à Miarinarivo, sur homme (n=10) à Ambohitromby et en parc à zébu (n=10) à Vavatenina, district de Toamasina, en parc à zébu (n=7) et sur homme (n=3) à Farafangana, district de Farafangana. L'analyse de ces séquences est en cours afin de déterminer l'existence d'éventuelles espèces cryptiques au sein de ces différentes populations d'*An. coustani*.

V. Impact

Différentes stratégies de lutte anti vectorielle sont proposées pour impacter la transmission du paludisme mais pour la plupart, elles ont été développées sur la base des connaissances concernant les vecteurs majeurs de *Plasmodium*. D'ailleurs, le paludisme persiste suggérant l'implication probable d'autres espèces « négligées ». La découverte d'espèces jumelles (complexe d'espèces) au sein d'*An. coustani* permettra de mieux comprendre la bionomie de celle-ci et de caractériser le rôle vecteur de chacun des membres de ce complexe d'espèces, afin d'ajuster la stratégie de lutte anti-vectorielle déployée et partant, la lutte antipaludique à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Moustiques-M2Moka		Cartographie et modélisation de la distribution et de la dynamique des moustiques vecteurs d'arbovirus et des risques de maladies associées à Madagascar	
Correspondant : Luciano TANTELY		Email : lucinambi@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg - Hélène GUI , Unité d'épidémiologie et de recherche clinique, ghelene@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD / Philippe DUSSART , Unité de virologie, jmheraud@pasteur.mg / pdussart@pasteur.mg		Date de rédaction 27/01/2021 Lieux des travaux 24 districts, Madagascar Budget total 213 618 €	
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 : 01/02/2022		
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 (RVFV) et de la fièvre West Nile (WNV) présentent une large distribution et des incidences non négligeables à Madagascar. Ces arbovirus sont transmis à l'homme et aux animaux domestiques ou sauvages par piqûre des moustiques infectés.

II. Objectifs

Le projet M2Moka 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

Les investigations de terrain menées au cours de l'année 2019 ont permis de collecter 25 espèces de moustiques, connues pour être associées au RVFV et au WNV, dans 25 districts de Madagascar. Les moustiques de ces espèces représentaient 91,7% (n=109541) de tous les moustiques collectés. En 2020, l'étude de leurs préférences trophiques a été initiée au laboratoire. La modélisation de la distribution et de dynamique de ces populations vectorielles, visant à identifier les sites et périodes à haut risque de transmission du RVFV et du WNV, est prévue. Dans l'optique de la validation des modèles, deux sessions de collectes de terrain supplémentaires ont été réalisées en 2020.

Les collectes de moustiques ont été menées dans 20 districts, en février puis en octobre 2020. Les collectes ont été effectuées à l'aide de six pièges lumineux (PL) et dans six puits de Muirhead-Thomson (PMT).

L'analyse moléculaire de l'origine des repas de sang a été réalisée sur des femelles gorgées collectées au repos dans les PMT et par pyrèthrage (PYR) à l'intérieur des habitations humaines au cours de l'année 2019. Les ADN ont été extraits à l'aide du kit DNeasy (QIAGEN) conformément aux instructions du fournisseur. La méthode de Pitzer et al. (2011) a été appliquée pour discriminer spécifiquement les repas de sang prélevés chez l'homme, le cheval, le zébu, les caprins, les ovins, les chiens et les cochons.

IV. Résultats et discussion

Au total 37027 moustiques appartenant à 12 genres et 43 espèces ont été collectés en février et octobre 2020. *Culex antennatus* était l'espèce la plus abondante (45,4%), suivie d'*An. gambiae* sl (16,1%), de *Cx. tritaeniorhynchus* (9,0%), d'*An. squamosus/cydippis* (7,2%) et de *Cx. quinquefasciatus* (4,7%). Les moustiques présentaient les mêmes profils d'abondance en février et octobre 2020 qu'en février et octobre 2019 (Figure 1A).

Au total 1177 femelles gorgées appartenant à dix espèces ont été testées et le sang de sept hôtes vertébrés impliqués dans la transmission des RVFV et WNV a été identifié (Figure 1B). Ces résultats soutiennent l'importance de ces espèces dans la transmission des deux virus à Madagascar.

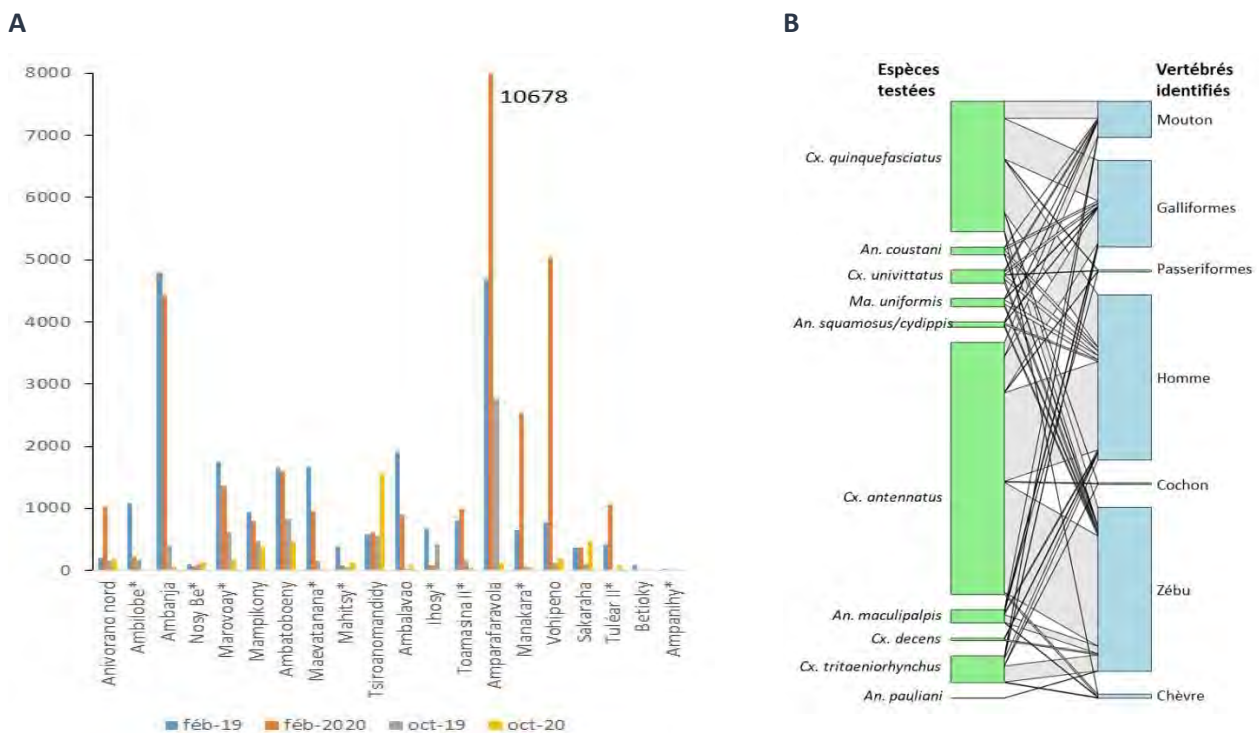


Figure 1 : Abondance des moustiques collectées en février et octobre 2019 et 2020 (A) et relation entre sang de vertébrés identifié et espèces de moustiques testées (B). *Districts investigués en 2019 dans lesquels de nouveaux sites ont été investigués en 2020.

V. Impact

Ces travaux ont permis d'apporter des informations sur la distribution des espèces de moustiques et leur biologie, utiles pour mettre en place des modèles de risque vectoriel sur le territoire de Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Moustiques-PreEmpt		Emergence des arbovirus et nouvelles approches de lutte antivectorielle	
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Nina GRAU , Unité d'entomologie médicale, ngrau@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD / Philippe DUSSART , Unité de virologie, jmheraud@pasteur.mg / pdussart@pasteur.mg		Date de rédaction 01/02/2021 Lieux des travaux 5 districts, Antananarivo, Madagascar Budget total 148000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Carla SALEH / Cassandra KOH , Unité Virus et interférence ARN, Institut Pasteur, Paris, France			
Date début : 01/01/2019	Date fin : 31/03/2021		
Financements : DARPA via Institut Pasteur			
Mots-clés : Moustiques, Arbovirus, Virôme, Emergence, Madagascar			

I. Contexte et justification

La distribution géographique de plusieurs arboviroses s'est étendue ces dernières années. L'émergence récente d'épidémies provoquées par les virus Chikungunya et Zika en est une illustration.

Les études portant sur la modélisation et la biosurveillance de leurs vecteurs, des moustiques, ont permis de générer d'épatantes données puisqu'aux utilisations multiples : de la prédiction à l'analyse de propagation des prochaines épidémies arbovirales. S'appuyant sur le Réseau International des Instituts Pasteur, le programme PREEMPT a pour objectif d'identifier des arbovirus nouveaux susceptibles d'émerger et des virus spécifiques d'insectes pour pourraient être utilisés à l'avenir pour la lutte anti-vectorielle.

II. Objectifs

L'UEM joue un rôle de premier plan dans ce programme, ayant pour mission de collecter des moustiques dans divers domaines bio-climatiques de Madagascar. Les données collectées ont contribué à cartographier les répartitions et densités de moustiques sur toute l'île et à analyser leur dynamique. Quant aux spécimens capturés, ils ont été envoyés à l'Institut Pasteur pour une identification exhaustive de leur virome.

III. Méthodes

Du Nord au Sud et d'Est en Ouest, les 5 sites de collectes qui ont été choisis sont, respectivement : Ambanja vs Sakaraha et Amparafaravola vs Ambato Boeny et Mampikony (Figure 1). Les échantillonnages ont été effectués en 2019 et 2020, à raison d'une mission en saison des pluies (février) et une en saison sèche (août ou octobre) chaque année.

Les moustiques ont été capturés en utilisant des pièges lumineux et des puits de Muirhead Thomson (PMT) disposés auprès de points d'eau, d'habitations humaines ou encore de parcs à zébus.

IV. Résultats et discussion

Les sites offrant le plus de diversité de spécimens étaient situés au nord et à l'ouest de l'île, réciproquement à Ambanja et AmbatoBoeny et Mampikony, bien que localisés dans une région au climat sec. De façon générale, le genre prépondérant était le genre *Culex*, et ce qu'importe la saison (Figure 1), bien que l'hétérogénéité/distribution des spécimens de moustiques retrouvés sur les sites variait clairement en fonction des saisons. L'évolution de la population de moustiques capturés en fonction des années était

relativement stable (Figure 2), notamment durant la saison des pluies. Cette variation pouvant être incriminée au décalage de date de mission due à la pandémie (août en 2019 et octobre pour 2020).

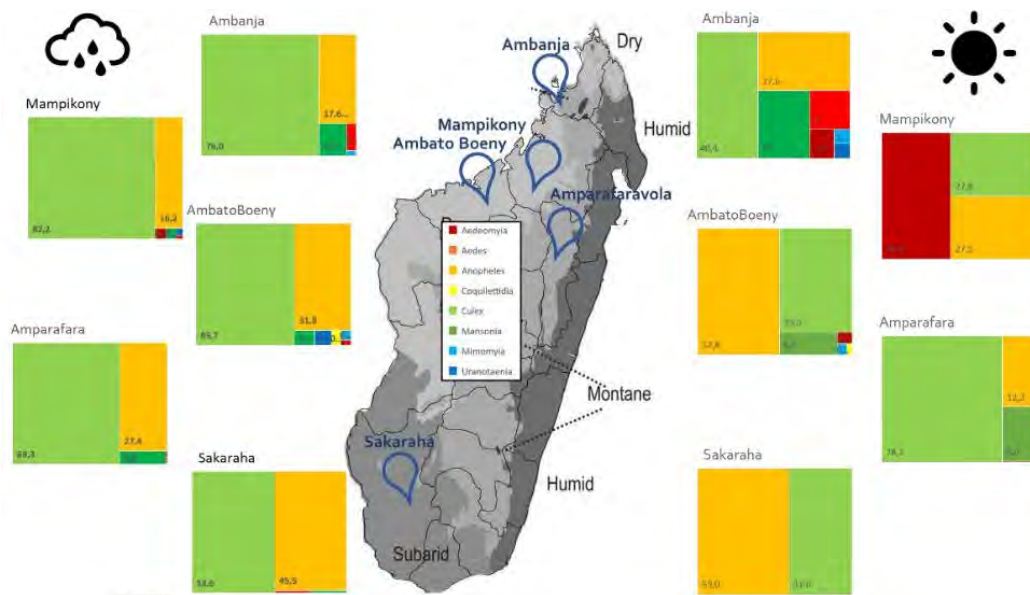


Figure 1 : Distribution et abondance (%) des genres de moustiques collectés sur les 5 sites de captures en fonction des saisons

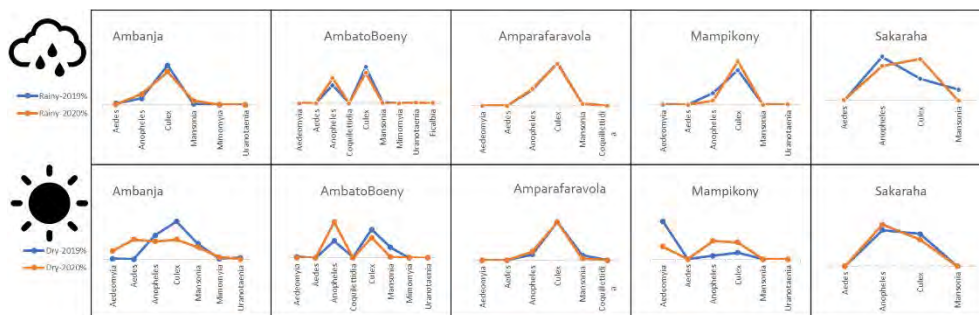


Figure 2. Dynamique de la population de moustiques en fonction des années et des saisons de captures

V. Impact

La stratégie d'échantillonnage adoptée par l'UEM a permis d'obtenir des informations sur la distribution, la saisonnalité et l'écologie des différents moustiques capturés sur le territoire malgache. Combinées aux données de l'IP qui seront générées par l'analyse du virome des moustiques récoltés sur l'île, le programme PreEmpt permettra d'avoir une vision globale de la dynamique des arbovirus et de leurs vecteurs, et d'identifier de potentiels virus spécifiques d'insectes, essentielle pour la compréhension, la prévention et le contrôle des arboviroses.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Puces- BioCompétence		Biologie des puces et mise en place des études de compétence 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@yahoo.fr - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg		Date de rédaction 25/01/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 2300 €	
Co-investigateur hors IPM :			
Date début : 01/10/2017	Date fin : 30/09/2020		
Financement : IPM, Unité d'entomologie médicale , fonds propres			
Mots-clés : <i>Synopsyllus fonquerniei</i> , <i>Xenopsylla cheopis</i> , biologie, <i>Yersinia pestis</i> , infection expérimentale			

I. Contexte et justification

Les études sur les maladies à transmission vectorielle nécessitent une meilleure connaissance des insectes vecteurs qui jouent un rôle important dans le cycle de transmission. La biologie du développement des vecteurs s'intéresse au déroulement des différents stades de développement (œuf à adulte). Elle peut également s'intéresser à la reproduction et à la durée de vie des adultes. Les puces sont vectrices d'agents pathogènes à leur stade adulte pendant lequel elles peuvent piquer un hôte et transmettre par exemple le bacille pesteux. Par conséquent, les études sur leur cycle de développement et sur leur aptitude à transmettre la bactérie pesteuse sont d'importances majeures à Madagascar où les cas de peste bubonique sont majoritaires. Ces études doivent être réalisées du moins pour les deux majeures espèces vectrices dont *Synopsyllus fonquerniei* (Sf) et *Xenopsylla cheopis* (Xc).

II. Objectifs

Les objectifs de ces études étaient de :

- Déterminer la durée des stades pré-adultes, la longévité et le taux de ponte des puces ;
- Mettre au point les manipulations d'infection expérimentale des puces en laboratoire.

III. Méthodes

Pour l'étude de la biologie du développement, les puces vivantes collectées sur le terrain (générations G0) ont été élevées en bocaux en insectarium, à l'obscurité, à température 25°C et humidité relative 75%. Vingt-et-un jours après la date de collecte, les G0 ont été transférés dans de nouveaux bocaux pour permettre aux générations suivantes (G1) de se développer (œufs, larves et nymphes). Les adultes G1 ont été identifiés et gorgés sur des souriceaux pendant une nuit. Ensuite, ils ont été mis en bocaux par lots de 10 individus (5 mâles et 5 femelles) pour l'accouplement. Les œufs pondus de génération G2 ont fait l'objet de suivis quotidiens. Les différents stades (œuf, larve L1-L2-L3, nymphe et adulte) ont été observés et les changements de stade notés. L'étude de la longévité a été effectuée en utilisant des adultes nouvellement émergés. Les puces ont été groupées par lot de 30 (15 mâles et 15 femelles) et lot de 6 (5 mâles et 1 femelle) et, elles ont été mises dans une chambre climatique, à température 25°C et humidité relative 75%, pour l'élevage et les suivis. Tous les jours, la mortalité et la ponte ont été enregistrées.

Les mises au point d'infection expérimentale ont été effectuées au laboratoire de niveau de sécurité 2. Les puces à infecter ont été sélectionnées une semaine avant la manipulation. Le jour de l'infection, les puces ont été gorgées avec du sang de rat infecté par une souche avirulente de *Yersinia pestis* en utilisant des dispositifs de gorgement artificiel. Les suivis post-infection ont été effectués 5h après la manipulation puis pendant 27 jours pendant lesquels la survie et la formation du biofilm (bactéries) au niveau du proventricule ont été observées (J2, J6, J9, J13, J16, J20, J23 et J27).

IV. Résultats et discussion

Pour l'étude de la biologie du développement, 493 (Sf) et 689 (Xc) œufs ont pu être collectés et ont été utilisés pour les suivis pré-adulte. Les durées de stades pré-adultes (œuf à émergence adulte) étaient de 21 - 37 jours (Sf) et 21 - 46 jours (Xc). Les taux de survie observés pour les passages aux différents stades (larve, nymphe, adulte) étaient de 78 - 84% (Sf) et 74 - 87% (Xc). Les taux d'émergence à partir de l'oeuf étaient de 43% (Sf) et 41% (Xc). Les femelles adultes avaient une longévité supérieure par rapport aux mâles : 86 - 121 jours (Sf) et 84 - 117 jours (Xc) contre 68 - 70 jours (Sf) et 61 - 90 jours (Xc). Le support avait un effet sur le taux de ponte : les puces poussaient plus en bocaux qu'en capsules. Les femelles poussaient en moyenne 0 à 3 œufs par jour.

Concernant les mises au point des tests d'infections expérimentales, 6 sessions de mise au point ont pu être programmées. Au cours des différentes sessions (1^{ère} au 4^{ème}), les taux de mortalité observés des puces étaient élevés (>50%) notamment à J2 post-infection, ce qui n'a pas permis de suivre les puces jusqu'à J27. Quelques spécimens de Sf (5^{ème} session) ont été suspectés d'avoir présenté un biofilm au niveau de leur proventricule.

V. Impact

Les études sur la biologie du développement ont permis de mieux connaître les caractéristiques biologiques des puces. Les mises au point des manipulations d'infection expérimentale ont contribué à identifier les paramètres/difficultés associées à la mise en place des études de compétence vectorielle.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Puces Résistance			Révision des modes opératoires pour l'évaluation de la résistance aux insecticides de la puce <i>Xenopsylla cheopis</i> et caractérisation des mécanismes associés				
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 09/02/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 65000 USD			
Co-investigateurs de l'IPM : - Mireille HARIMALALA , Unité d'entomologie médicale, hmireille@pasteur.mg -							
Co-investigateur hors IPM : - Adelaïde MIARINJARA , Rocky Moutains Laboratories, NIAID, Hamilton, USA							
Date début : 20/01/2019	Date fin : 28/02/2020	Durée (mois) : 14					
Financements : OMS , Programme spécial TDR							
Mots-clés : <i>Xenopsylla cheopis</i> , insecticides, résistance, Madagascar							

I. Contexte et justification

L'utilisation d'insecticides est la méthode de riposte adoptée pour la lutte contre les puces lors des épidémies de peste à Madagascar. De ce fait, l'évaluation de l'efficacité de ces produits reste importante et doit être effectuée en suivant des méthodes appropriées avec des protocoles bien établis. L'évaluation en routine de la sensibilité des puces aux insecticides, utilisant la méthode définie par l'OMS, a permis de constater que certains paramètres nécessitent une évaluation/révision. Par ailleurs, les mécanismes associés à la résistance phénotypique observée restent peu connus.

II. Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient de:

- Améliorer les modes opératoires utilisés pour l'évaluation de la sensibilité des puces aux insecticides ;
- Déterminer les mécanismes biochimiques associés à la résistance aux insecticides.

III. Méthodes

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

Les souches de puces utilisées étaient celles d'Andranomanalina et de Farafangana, sensibles à la deltaméthrine (Pyréthriinoïde). Les paramètres évalués étaient :

- Le papier imprégné d'insecticide (papier OMS à 0.05% de deltaméthrine) : importance de la face du papier utilisée pour l'exposition des puces (face imprégnée vs non imprégnée) et comparaison des résultats obtenus avec le papier déposé verticalement dans un tube à essai et le papier déposé horizontalement dans une boîte de Pétri.
- La dose diagnostique, évaluée avec le protocole OMS : La dose diagnostique est le double de la dose discriminative correspondant à la concentration qui permet d'obtenir 100% de mortalité. La recherche de la dose diagnostique a été effectuée en testant les concentrations suivantes de deltaméthrine : 0.012%, 0.020%, 0.025%, 0.050%. Le temps d'exposition diagnostique était de 8h et la lecture finale effectuée après 24h.

- La dose diagnostique, évaluée avec les bouteilles CDC : Les concentrations suivantes de deltaméthrine ont été testées : 2 µg/ml, 4 µg/ml, 6 µg/ml, 7,5 µg/ml, 9 µg/ml et 12 µg/ml. Le temps d'exposition diagnostic était de 1h et la lecture finale effectuée après 24h.

Analyses biochimiques de la résistance

Deux replications ont pu être réalisées pendant lesquelles les puces ont été soit poolés (1^{ère} replication) soit individualisées (2^{ème} replication). Cinq souches ont été testées suivant leur statut de sensibilité à la deltaméthrine 0,05% : Andranomanalina (sensible), Farafangana (sensible), RML (sensible), Tsararano Ambony (résistante), Tsenabe Isotry (résistante). Les enzymes quantifiées ont été les oxydases (conférant la résistance aux pyréthrinoides et au DDT), les estérases et les GST (conférant la résistance aux organophosphorés et aux carbamates).

IV. Résultats et discussion

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

Les différences des taux de mortalité n'étaient pas significatives quelle que soit la face (imprégnée vs. non-imprégnée) ou la position (verticale vs. horizontale) du papier imprégné d'insecticide. En suivant la méthode préconisée par l'OMS (tubes verticaux), des taux de mortalité de 100% ont pu être obtenus avec les souches sensibles à une concentration égale à 0,025%, représentant donc la dose discriminative. La dose diagnostique était donc de 0,050%. En testant les bouteilles CDC, 100% de mortalité a été obtenue à la concentration correspondant à 9 µg/ml, qui représente pour cette méthode la dose diagnostique.

Analyses biochimiques de la résistance

Par rapport à la souche sensible RML, les souches Farafangana et Tsenabe Isotry ont présenté une surproduction d'oxydases et de GST (test de Mann Whitney, P-value < 0.05). La surproduction d'oxydases pourrait correspondre à une résistance métabolique. Toutefois, des études approfondies sont nécessaires avant toute confirmation des mécanismes associés à la résistance phénotypique.

V. Impact

Ces révisions de mode opératoire ont permis de confirmer l'application des paramètres adéquats lors de l'évaluation de la susceptibilité des puces aux insecticides. Les analyses biochimiques ont donné un aperçu des mécanismes pouvant être impliqués dans la résistance des puces aux insecticides.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-AfriBiota		Physiopathologie du syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo et Bangui	
Correspondant : Rindra V RANDEMANANA		Email : rrendrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Maheniasy RAKOTONDRAINPIANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, r.maheniasy@pasteur.mg - Elliot RAKOTOMANANA, Unité d'épidémiologie et de Recherche Clinique, elliottfara@pasteur.mg - Tatamo RAJAONARIVO, Unité d'épidémiologie et de Recherche Clinique, t.rajaonarivo@pasteur.mg - Valérie RAMBOLAMANANA, Unité d'épidémiologie et de Recherche Clinique, v.rambolamanana@pasteur.mg - Jean Marc COLLARD, Bactériologie expérimentale, jmcollard@pasteur.mg - Inès-Vigan WOMAS, Immunologie des maladies infectieuses, ines@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD, Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Alexandra BASTARAUD, LHAÉ, abastaraud@pasteur.mg - Frédérique RANDRIANIRINA, CBC, frederique@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Philippe SANSONETTI, Institut Pasteur, Paris (IPP) - Pascal VONÄSCH, IPP, Paris - Annick ROBINSON, CHUMET, Antananarivo - Francis Allen HUNALD, HJRA, Antananarivo - Lisette RAHARIMALALA, CSMI, Antananarivo - Robert BAROUKI, Hopital 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) : 48	
Financements : Fondation Total			
Mots-clés : Malnutrition chronique, entéropathie environnementale pédiatrique, biomarqueurs, développement psycho-moteur, microbiote, socio-anthropologie			

Date de rédaction

06/02/2021

Lieux des travaux

Antananarivo, Madagascar

Bangui, République

Centrafricaine

Budget total

1.600M[°]€ (425 822€ pour Madagascar)

I. Contexte et justification

Un enfant sur quatre de moins de cinq ans souffre d'une sous-nutrition chronique dans le monde ; à Madagascar ce chiffre a été de 47% en 2015. La malnutrition est due principalement à une insuffisance d'apport alimentaire mais aussi à des infections répétées. Néanmoins, de nouveaux aspects de la malnutrition ont été récemment identifiés chez les enfants dont le syndrome de l'entéropathie environnementale pédiatrique (EEP) qui est maintenant reconnu comme pouvant avoir un impact majeur sur l'assimilation des nutriments et sur la croissance des enfants dans les pays défavorisés. L'EEP est une inflammation chronique de l'intestin grêle suite à une exposition répétée à un environnement hautement contaminé par des bactéries. Bien que l'EEP soit un problème majeur de santé publique, les données scientifiques sont rares et il n'existe pas d'outils simples, rapides et adaptés à des pays à faible ressources

permettant d'en faire le diagnostic. Une meilleure connaissance des mécanismes de l'EEP permettrait de proposer des mesures préventives voire même curatives.

II. Objectifs

Mieux comprendre 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 CHUMET, au Service de chirurgie pédiatrique de l'HJRA et au Centre de Santé Maternelle et infantile de Tsaralana. L'objectif de recrutement est de 460 enfants : 200 malnutris chroniques et 260 normonutris, lesquels seront appariés entre eux selon l'âge, le sexe et le quartier de résidence. Les enfants ont été invités à participer à l'étude s'ils n'ont pas présenté de signes d'infections, ou n'ayant pas été soumis à des situations pouvant avoir des interactions avec l'EEP (prise d'antibiotiques, régime de renutrition), ou si l'état général permet la réalisation des différents prélèvements. Un test VIH a été réalisé chez les enfants éligibles, ceux qui ont eu des résultats négatifs ont été inclus dans l'étude. Différents types de prélèvements ont été effectués pour mesurer les biomarqueurs potentiels de l'EEP : sang, selles, urines et le liquide d'aspiration gastroduodénale (uniquement chez les enfants malnutris). Dans le cadre de l'étude conjointe du volet anthropologie et celui du développement psycho-moteur sur la relation émotionnelle entre un enfant et les adultes maternants, une pré-analyse des données portant sur 9 familles a été réalisée en 2020.

Pour le volet anthropologique (dans le cadre d'une thèse en anthropologie), une analyse de données portant sur le maternage et l'alimentation des jeunes enfants d'une part, et d'autre part, une analyse approfondie de documents en vue de décrire le contexte socio-économique et sanitaire des habitants des quartiers défavorisés d'Antananarivo, ont été réalisées.

IV. Résultats et discussions

Les résultats de la partie ont montré qu'après une rupture, le nourrisson est souvent laissé à la charge de la mère et sa famille. Les pratiques de maternage visent à rendre autonome le jeune enfant le plus tôt possible en matière de mobilité et d'alimentation. Il peut être ainsi confié à une autre personne maternant pendant que la mère travaille. Ceci a pour conséquence l'introduction de l'aliment de complément très précoce, s'opérant dans des conditions d'hygiènes déplorables et l'interaction trop tôt du nourrisson avec le milieu de vie insalubre. Le récit de vie a révélé l'état de santé précaire d'un enfant en absence récurrente de sa mère. La plupart des enfants en retard de croissance vivaient dans une telle condition.

L'analyse de littérature a montré une relation importante entre la politique rizicole de la monarchie *merina*, les politiques pendant et après la colonisation et la trajectoire de vie sociale et économique des habitants des quartiers défavorisés d'Antananarivo. Victime de l'histoire à cause de leur origine servile pour certains, et de la manipulation politique à cause de leur pauvreté pour la plupart, la population de ces quartiers subissait une discrimination raciale et exclusion sociale importantes vis-à-vis des autres habitants d'Antananarivo.

V. Impact

A long terme, les résultats de l'étude permettront de disposer de tests pour mieux diagnostiquer l'entéropathie environnementale, et aussi de proposer des mesures préventives.

EPI-RC-ALERRT		African coalition for Epidemic Research, Response and Training	
Correspondant : Aina HARIMANANA		Email : aharim@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Rila RATOVOSON , Epidémiologie et Recherche Clinique, rila@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg		Date de rédaction 02/02/2020 Lieux des travaux CHUJRB Antananarivo Moramanga Budget total 125 771 €	
Co-investigateur hors IPM : - Mamy RANDRIA , Directeur d'établissement, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (CHUJRB), Antananarivo, Madagascar			
Date début : 01/12/2017	Date fin : 30/11/2022		
Financements: European and Developing Countries Clinical Trials Partnership			
Mots-clés : Epidémie, recherche clinique, Afrique sub-saharien, fièvre, formation			

I. Contexte et justification

Durant une épidémie, l'accès aux soins (diagnostic et traitement) pour la survie des patients et la compréhension de la cause de la survenue de l'épidémie constituent les défis majeurs. Mettre en place des études cliniques, en respectant les normes et l'éthique est un des éléments clés pour répondre aux épidémies. A l'instar d'autres pays africains ayant renforcé leurs capacités en recherche clinique (Kenya, Afrique du Sud), le projet ALERRT (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 ALERRT regroupe 21 institutions dont l'IPM et l'IP Paris.

II. Objectifs

Le projet vise à permettre aux pays d'Afrique Subsaharienne de monter des équipes pluridisciplinaires, de façon pérenne, pour répondre aux épidémies en respectant 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 pour la 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 le système de santé (WP6)

III. Méthodes

Dans le cadre du WP1, une étude sur les aspects cliniques, gravité, prise en charge et issues des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne (projet FISSA) » a été menée. Il s'agit d'une étude transversale qui vise à identifier les issues (résolution, non résolution, décès) des maladies fébriles au niveau de 2 centres hospitaliers (Befelatanana et Moramanga). La durée prévisionnelle de l'étude est de 1 an.

IV. Résultats et discussion

Le protocole d'étude sur « les aspects cliniques, gravité, prise en charge et issues des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne (projet FISSA) » a été soumis pour approbation au Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale. Compte-tenu du contexte COVID-19, la collecte de données a été suspendue. Une mise à jour de la formation du personnel du CHUJRB s'est tenue en décembre 2020 (1^{er} au 4 décembre). Nous avons formé 34 personnels de santé du CHUJRB sur les procédures et le protocole d'étude du projet FISSA : 25 du service de pédiatrie et 9 du service des urgences. Le démarrage des inclusions est prévu pour février 2021. Pour le site de Moramanga, le démarrage de la formation, prévu pour mi-février 2021, est en cours de préparation.

V. Impact

Renforcement des compétences en recherche clinique, mise en place de réseaux de chercheurs, développement d'équipes pluridisciplinaires pour répondre aux épidémies.

EPI-RC-ASIDE2		Alerting and Surveillance for Infectious Disease Epidemics	
Correspondant :		Email : fanja@pasteur.mg	
Fanjasoa RAKOTOMANANA		Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :			
- Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg (jusqu'au mois d'Août 2020)			
- Philippe DUSSART , Unité de virologie, pdussart@pasteur.mg (depuis Septembre 2020)			
- Laurence RANDRIANASOLO , EPI-RC, laurence@pasteur.mg			
- Tojonirina RABEHASIMBOLA , Epi-RC, rabehasimbolatj@pasteur.mg			
- Nirintsoa Fara RAHAINGOVAHOAKA , EPI-RC, nirintsoa@pasteur.mg			
- Jean-Marius RAKOTONDRAMANGA , Epi-RC, rjmarius@pasteur.mg			
- Bienvenue RAHOILJAONA , Epi-RC, rbienvue@pasteur.mg			
- Masiarivony RAVAOARIMANGA , EPI-RC, masiarivony@pasteur.mg			
- Joelinotahiana RABARISON , Unité de Virologie, rjoely@pasteur.mg			
- Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/10/2019	30/09/2020	12	
Financements : Grant N° 5 IDSEP140020-04-00			
Institution : Department of Health and Human Services (DHHS), USA			
Mots-clés : Surveillance, Système d'alerte précoce, Madagascar.			

Date de rédaction

31/01/2021

Lieux des travaux

11 centres de surveillance biologique référents, Madagascar

Budget total

101712 USD

I. Contexte et justification

Depuis 2018, la Direction de la Veille Sanitaire de la Surveillance Epidémiologique et de Riposte (DVSSER) du Ministère de la Santé Publique malagasy (MSANP) coordonne l'ensemble de la surveillance syndromique et de la surveillance en milieu hospitalier. Depuis 2019, 11 sites sentinelles de surveillance des fièvres fonctionnent comme des "centres de surveillance biologique référents" (CSB_R), ayant la capacité d'effectuer des prélèvements biologiques dans le cadre de la surveillance de la grippe, des arbovirus et des diarrhées. L'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) continue à appuyer le MSANP dans cette surveillance. Les analyses biologiques sont assurées par l'Unité de Virologie de l'IPM. Suite à l'émergence du SARS-CoV-2 au niveau mondial, agent responsable de la COVID-19, l'année 2020 a été marquée par une forte activité de diagnostic de la COVID-19 qui a été principalement pilotée par l'Unité de Virologie en réponse à la demande du MSANP.

Dans le cadre du projet ASIDE2, l'IPM participe à un partage de méthode et technique de collecte et d'analyse de données de surveillance avec l'Institut Pasteur de Dakar (IPD), l'Institut Pasteur de Bangui (IPB) et le Centre Pasteur de Cameroun (CPC).

II. Objectifs

L'objectif principal est d'harmoniser les outils de collecte et d'analyse de données à travers une plateforme partagée avec les Instituts 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

- *Renforcement de la réponse aux épidémies d'infections respiratoires, grippe et autres épidémies* : l'EPI-RC et l'unité Virologie appuyaient le MSANP pour la confirmation des cas au cours de leurs missions d'investigation d'épidémie.
- *Surveillance biologique* : Tous les échantillons envoyés par les CSB_R étaient traités à l'unité Virologie de l'IPM pour des analyses biologiques. Les données du laboratoire étaient partagées régulièrement avec le MSANP.
- *Harmonisation des outils de collecte et d'analyse de données* : La réunion annuelle prévue en présentiel à Paris ainsi que les échanges sur site concernant la mise en place des Systèmes d'Information Géographique n'ont pas eu lieu à cause du contexte COVID-19. Néanmoins, le groupe Santé et GÉomatique (SaGEO) de l'EPI-RC a participé au nettoyage des données de géolocalisation des malades et la cartographie de la distribution des cas de COVID-19 à Madagascar.
- *Participation aux réunions techniques organisées par MSANP*.

IV. Résultats et discussion

- *Renforcement des réponses aux épidémies d'infections respiratoires, grippe et autres épidémies* :
 - o L'IPM a été le premier établissement en mesure de faire le diagnostic du COVID-19 à Madagascar. L'IPM, à travers les deux unités (EPI-RC et l'unité Virologie), a contribué principalement à la surveillance et à la confirmation des premiers cas de COVID-19 à Madagascar.
 - o L'unité de Virologie a piloté une mission dans la région Atsinanana pour répondre à l'affluence des cas dans la ville de Toamasina. Pour répondre à cette demande, le laboratoire mobile de l'IPM a été déployé sur le site du CHU Morafeno de Toamasina (05 mai au 24 juillet 2020).
 - o Pour renforcer la capacité de diagnostic au niveau national, 16 biologistes et techniciens en milieu hospitalier ont été formés à la RT-PCR en temps réel spécifique du SARS-CoV-2, aux mesures d'hygiène et de biosécurité du 7 avril au 23 avril 2020. Ils venaient d'Antananarivo (10), Fianarantsoa (2), Mahajanga (2) et de Toamasina (2).
 - o Jusqu'en Septembre 2020, 31644 échantillons biologiques reçus de différents centres de santé et d'hôpital impliqués dans la surveillance ou hospitalisation de patients suspects de COVID-19 ont été testés par RT-PCR SARS CoV-2. Ces échantillons correspondent à 26 415 individus parmi lesquels 21% (5553/26415) ont été trouvés positifs.
 - o Une mission d'investigation d'épidémie de paludisme a été effectuée à Ivohibe, région d'Ihorombe, au sud de Madagascar du 30 Janvier au 14 Février 2020. La mission a été effectuée en collaboration avec le MSANP suite à une résurgence de cas de paludisme à partir la semaine 52/2019. Cette investigation a permis de constater principalement une augmentation de réservoir de paludisme, une rupture d'intrants paludisme dans les structures sanitaires, des agents communautaires non opérationnels et un retard d'alerte lié au délai de rapportage des cas.
- *Surveillance biologique* : La surveillance biologique a permis de détecter des épidémies de dengue dans trois districts dont : Nosy be (Nord Ouest), Mahajanga (Ouest) et Antsiranana (Nord). Les résultats de la surveillance biologique sont présentés dans le rapport de la surveillance biologique des 11 CSB-R. Le MSANP utilise la plateforme DHIS2 pour la gestion d'information sanitaire au niveau national. Le développement de l'interopérabilité des bases de données de l'IPM et du MSANP est en cours.
- *Harmonisation des outils de collectes et analyse de données* :
 - o L'unité d'EPI-RC appuie l'unité de Virologie dans la saisie, le nettoyage et la gestion des données cliniques et biologiques de la COVID-19 en utilisant le logiciel REDCap. Une copie de la base de données est envoyée régulièrement à la DVSSER. Concernant la COVID-19, le Centre de Coordination Opérationnel COVID-19 a été destinataire des résultats sur les cas

confirmés au cours de l'épidémie. C'était la seule entité autorisée à communiquer les résultats des tests pendant la période de forte épidémie.

- Les informations relatives aux « temps, lieu et personnes » sont parmi les informations de base à collecter lors d'une épidémie, le groupe Santé et GÉOmatique (SaGEO) a participé à la géolocalisation des cas de COVID-19 à partir des données reçues à l'IPM. Un tableau de bord a été créé pour le suivi en interne de l'évolution des cas confirmés. Sur 26 351 enregistrements traités entre mars et septembre 2020, 1 031 (4%) ont été corrigés pour faire correspondre les noms de régions/districts dans les données collectées et la base de données géographiques utilisant les codes OCHA (office of coordination of humanitarian affairs) ; 53,3% ont été corrigés pour les noms de district. Environ 3% de données manquantes ont été constatées pour les régions et districts de déclaration des cas. Beaucoup d'effort de géolocalisation sont encore à faire pour une meilleure cartographie de la distribution des cas.
- Participation aux réunions techniques organisées par MSANP : l'IPM, représenté par l'EPI-RC, a participé aux réunions périodiques de rédaction et validation de différents plans stratégiques nationaux, des bulletins périodiques de la DVSSER ou du Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP).

EPI-RC DEMARE		Etude observationnelle des infections humaines par le virus de la dengue sur deux îles de l'Océan Indien : Toamasina (Madagascar) et La Réunion	
Correspondant : Judickaëlle IRINANTENAINA		Email : judi@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Vaomalala RAHARIMANGA , EPI-RC, vmalala@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO , EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA , EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de virologie, soafy@pasteur.mg - Philippe DUSSART , Unité de virologie, pdussart@pasteur.mg		Date de rédaction 20/01/2021 Lieux des travaux Toamasina, Mahajanga, Nosy-Be Budget total 220.000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Olga De SANTIS , investigateur principal , Institut de Santé Globale, Université de Genève - Antoine FLAUHAULT , Institut de Santé Globale, Université de Genève, Genève - Laurence BARIL , Institut Pasteur de Cambodge, Cambodge			
Date début : 01/03/2019	Date fin : 31/12/2021		
Financements : Fond National Suisse pour la Recherche Scientifique (FNSRS)			
Mots-clés : Dengue, Epidémiologie, Asymptomatique, TDR-dengue, Océan Indien			

I. Contexte et justification

La dengue est l'arbovirose la plus répandue à travers le monde. L'incidence mondiale a été multipliée par 30 au cours des 50 dernières années avec 100 millions de nouvelles infections par année et près de 20 000 décès. La situation épidémiologique de la dengue dans la zone Océan Indien (OI) incluant Madagascar est très peu connue. L'expression clinique est très large comprenant : les formes asymptomatiques, le syndrome fébrile « dengue like » et les formes sévères. Différents gènes humains contribuent à la susceptibilité ou à la résistance aux différentes formes cliniques de l'infection du DENV. La présence de formes paucisymptomatique et asymptomatique de dengue au cours des épidémies est largement décrite dans la littérature, avec une proportion variant de 10 à 90%.

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. 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 la présentation clinique de la dengue à Madagascar.

II. Objectifs

II.1. Objectif Principal

- Estimer la prévalence d'infection de la dengue (toutes formes cliniques) dans la communauté (Toamasina, Nosy Be et Mahajanga)

II.2. 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 la 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 des cas index (total 40) de dengue a été réalisé, un cas index est défini comme un sujet avec fièvre et testé positif avec le test 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. Les données ont été collectées auprès des cas index et de son voisinage à partir d'un questionnaire et des prélèvements d'échantillons biologiques (sang et urine). Les prélèvements de sang ont été utilisés au laboratoire de virologie 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, des recherches d'autres étiologies possibles (CHIKV et ZIKV par exemple) ainsi que des analyses génétiques. Au début, l'étude a été réalisée à Toamasina, par la suite elle a été étendue à d'autres districts où il y a des cas confirmés de dengue par la RT-PCR.

IV. Résultats et discussion

Du 17 avril au 20 mars 2020, 2 365 cas de fièvre ou histoire de fièvre (4 jours) ont été enregistrés au niveau de 2 centres de santé de base de Toamasina (Dispensaire Urbain de Toamasina et CSB II Ankirihiry). Parmi eux, 1 750 patients ont répondu aux critères d'inclusion et ont fait l'objet de TDR Dengue. Dix étaient positifs avec le TDR dengue, 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.

Avec l'épidémie de COVID 19, le recrutement au niveau du district de Toamasina I a été suspendu du mois de mars jusqu'à la fin de l'année 2020. Une mission de préparation de mise en place a été effectuée dans les districts de Nosy Be et de Mahajanga I du 9 au 17 décembre 2020 en vue d'inclure ces 2 districts parmi les districts de recrutement.

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)

EPI-RC-FFX			Enquête sur les premiers cas d'infections par le Coronavirus (COVID-19) et leurs contacts à Antananarivo, Madagascar		
Correspondant : Rila RATOVOSON		Email : rila@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 01/02/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 77 000€	
Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrandrem@pasteur.mg - Jean Michel HERAUD , Unité Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Joelinotahiana Hasina RABARISON , Unité Virologie, rjoely@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS , Unité d'immunologie des maladies infectieuses, schoenhals@pasteur.mg					
Co-investigateur hors IPM : - Mamy Jean de Dieu RANDRIA , Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Joseph Raseta Befelatanana - Rado RAZAFIMAHATRATRA , CHU Anosiala - Lova Narindra RANDRIAMANANTSOA , CHU Andohatapenaka - Mihaja RABERAHONA , CHU Joseph Raseta Befelatanana					
Date début : 09/03/2020	Date fin : 31/12/2020	Durée (mois) : 9			
Financements : - Réseau International des Instituts Pasteur - Organisation Mondiale de la Santé, Région d'Afrique					
Mots-clés : Madagascar, COVID-19, épidémie, cas, contacts intra-domiciliaires					

I. Contexte et justification

Comme pour de nombreux nouveaux agents pathogènes aériens, les principaux paramètres épidémiologiques, cliniques et virologiques du Coronavirus (SARS-Cov-2) et la dynamique de l'épidémie sont inconnus. La connaissance de ces éléments permet une meilleure orientation et des mesures de santé publique ciblées pour la réponse au niveau de Madagascar.

Ce projet vise à investiguer les premiers cas et leurs contacts étroits. Il s'agit d'une adaptation de protocoles génériques déjà en place dans certains pays, comme le protocole britannique sur la grippe pandémique « First Few 100 cases (FF100) » et celui de l'OMS nommée FFX.

II. Objectifs

L'objectif général de cette étude est de décrire les principales caractéristiques cliniques, épidémiologiques et virologiques des premiers cas d'infection à COVID-19 détectés ainsi que les principaux indicateurs de transmission.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective de cas confirmés d'infection à COVID-19 et leurs contacts étroits à partir de l'identification des premiers cas de COVID-19 confirmés au laboratoire à Antananarivo. Les suivis ont eu lieu jusqu'au 21^{ème} jour après l'inclusion dans l'étude. Les trois Centres Hospitaliers Universitaires référents dans la prise en charge des cas de COVID-19 à Antananarivo ont participé : CHU Joseph Raseta Befelatanana, CHU Anosiala, CHU Andohatapenaka. Tous les cas confirmés d'infection à COVID-19 hospitalisés dans ces 3 centres de recrutement ainsi que leurs contacts étroits à domicile ayant consenti ont été inclus dans l'étude.

Les données sociodémographiques, cliniques, et les données d'exposition ont été collectées au cours des entretiens réalisés à l'hôpital (cas index) ou à domicile (contacts). Des échantillons des voies aériennes basses (prélèvement nasopharyngé) pour le diagnostic PCR de l'infection à l'inclusion et au cours des visites de suivi à intervalles réguliers ont été recueillis ainsi que des échantillons de sang veineux pour la sérologie à l'inclusion, à J7, J14, J21, pour tous les participants.

IV. Résultats et discussion

L'étude a débuté dès la confirmation des premiers cas de COVID-19 à Antananarivo en mars 2020. Les inclusions se sont poursuivies jusqu'en septembre 2020. Au total, 404 personnes (cas et contacts) ont été approchées pour une information, 77 ont émis un refus. Nous avons inclus 98 cas index et 179 contacts. La moitié des cas index sont de sexe masculin et l'âge moyen a été de 44 ans (étendue : 13-81ans). Pour les contacts, l'âge moyen a été de 33,2 ans (étendue : 0-86,8ans) et 45,8% sont de sexe masculin. Parmi les cas index, 30 ont été des cas importés et 62 ont eu des symptômes, les 3 principaux symptômes retrouvés chez les cas index ont été la toux (37,5%), la fatigue (36,5%), et la fièvre (30,2%). Le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic était de 4,5 jours (intervalle interquartile: 0-10 j) alors que celui entre le début des symptômes et l'hospitalisation était de 6 jours (intervalle interquartile : 1,2-11,7j)

Nous avons identifié une transmission importante au niveau des ménages comme l'indique le taux d'infection secondaire de l'ordre 34% et le taux de reproduction de base (R_0) de 2,4 (IC95% [1,7-3,1]). La durée moyenne d'incubation a été de 3,5 jours (IC95% [0,1-6,9]) et l'intervalle sériel moyen a été de 6,5 jours (IC 95% [3,3-9,8]).

V. Impact

Les résultats de notre étude ont montré une forte transmission au niveau du même foyer. Il est important de mettre en place des mesures de contrôle plus rigoureuses chez les personnes à risque comme les contacts étroits pour éviter la trans

EPI-RC-HCW			Evaluation des facteurs de risque d'infection par le Coronavirus SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé des Centres Hospitaliers de référence de la prise en charge des cas de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar		
Correspondant : Rila RATOVOSON		Email : rila@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 01/02/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 150 000€	
Co-investigateurs de l'IPM :					
- Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rindrem@pasteur.mg					
- Jean Michel HERAUD , Unité Virologie, jmheraud@pasteur.mg					
- Matthieu SCHOENHALS , Unité d'immunologie des maladies infectieuses, schoenhals@pasteur.mg					
Co-investigateur hors IPM :					
- Mamy Jean de Dieu RANDRIA , Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Joseph Raseta Befelatanana					
- Rado RAZAFIMAHATRATRA , CHU Anosiala					
- Lova Narindra RANDRIAMANANTSOA , CHU Andohatapenaka					
- Mihaja RABERAHONA , CHU Joseph Raseta Befelatanana					
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :			
01/04/2020	06/07/2022	27			
Financements :					
- Commission Européenne					
Mots-clés : Madagascar, COVID-19, épidémie, personnels de santé					

I. Contexte et justification

Les personnels de santé jouent un rôle essentiel, non seulement dans la prise en charge clinique des patients, mais aussi dans la mise en œuvre de mesures adéquates de prévention et de contrôle des infections dans les établissements de soins de santé. Comprendre l'infection à SARS-CoV-2 chez les personnels de santé est important non seulement pour caractériser les schémas de transmission du virus et les facteurs de risque d'infection, mais aussi pour prévenir l'infection future liée aux soins dans les établissements de santé.

Ce projet de recherche a été conçu pour étudier la diffusion de l'infection et les facteurs de risque d'infection à SARS-CoV-2 chez les personnels de santé. Son protocole constitue une adaptation du protocole développé par l'OMS pour les personnels de santé.

II. Objectifs

Évaluer le risque de transmission interhumaine chez les personnels de santé exposés à des patients infectés par le SARS-CoV-2 dans les centres hospitaliers de référence et les facteurs de risque d'infection.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective des personnels de santé prenant en charge les premiers cas de COVID-19 confirmés dans les Centres Hospitaliers à Antananarivo. Les personnels de santé de trois Centres Hospitaliers Universitaires à Antananarivo référents dans la prise en charge des cas de COVID-19 ont été invités à participer : CHU Joseph Raseta Befelatanana, CHU Anosiala, CHU Andohatapenaka. Tous les personnels de santé prenant en charge des cas confirmés dans ces 3 centres de recrutement et ayant consenti ont été inclus dans l'étude.

Les données sociodémographiques, cliniques, et les données d'exposition ont été collectées au cours de l'entretien réalisé à l'hôpital à l'inclusion. Des échantillons de sang veineux pour la sérologie

à l'inclusion et tous les mois jusqu'au 5^{ème} mois ont été recueillis. Des échantillons des voies aériennes basses (prélèvement nasopharyngé) pour le diagnostic PCR de l'infection ont été effectués à chaque fois où le personnel de santé présentait des signes évocateurs de COVID-19 durant la période de suivi.

IV. Résultats et discussion

L'étude s'est déroulée de mai à octobre 2020. A l'inclusion, 122 personnels de santé ont participé à l'étude dans les 3 centres hospitaliers sur les 337 approchés. La moitié des personnels de santé inclus ont été âgés de 32 ans ou moins et 61,5% ont été de sexe féminin. Il y a eu 10 personnels de santé qui ont retiré leur consentement entre l'inclusion et la fin du suivi.

Parmi les 112 personnels de santé suivis, 37,5% (42) ont été en contact avec le SARS-COV2. Cent vingt-deux tests PCR ont été réalisés, 19 personnes ont eu au moins un résultat PCR positif jusqu'à la fin du suivi. Concernant les résultats sérologiques, nous avons observé une augmentation progressive de la proportion de personnels de santé ayant eu des résultats positifs, allant de 0,8% à l'inclusion (1/122) à 33,7% (34/101) à la fin du suivi. Parmi les personnels de santé ayant eu au moins un résultat PCR positif, 94,7% (18/19) avaient aussi un résultat sérologique positif. La proportion des formes asymptomatiques parmi ceux qui ont été en contact avec SARS-COV2 ont été de 54,7%. Les analyses statistiques de données sont en cours de finalisation.

V. Impact

Les résultats de notre étude ont montré une proportion d'infection élevée chez les personnels de santé prenant en charge les cas de COVID-19 y compris les formes asymptomatiques. Il est important de mettre en place des mesures de protection plus rigoureuses chez les personnes à risque comme les personnels de santé en charge des cas positifs de COVID-19 en milieu hospitalier.

EPI-RC-HDSS		Cohorte Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas in Madagascar (MHURAM)	
Correspondant : Rila RATOVOSON		Email : рила@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrandrem@pasteur.mg - Reziky MANGAHASIMBOLA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, mreziky@pasteur.mg		Date de rédaction 01/02/2021 Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Budget total 40 000€	
Co-investigateur hors IPM : -			
Date début : 01/10/2012	Date fin : ND		
Financements : - Institut Pasteur de Madagascar . - European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) , Grant RIA: 2016V-1637 – MTBVAC – Newborns			
Mots-clés : Madagascar, suivi, démographie, mortalité, santé			

I. Contexte et justification

Les systèmes de suivi démographiques et de santé demeurent un outil nécessaire dans les contextes où les systèmes de recensement sont imparfaits. Ces observatoires de population 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. Puis le deuxième suivi a été 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 :

- 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;
- obtenir une base de sondage pour les études sur la population;

- participer à l'amélioration des connaissances sur les habitudes des populations et sur leur état de santé.

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 que: 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 où il est inclus. 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. Concernant les sujets décédés, une autopsie verbale est réalisée dans les ménages où il y a eu des déclarations de décès.

IV. Résultats et discussion

La collecte de données sur la mortalité entre le recensement initial et le premier suivi a permis de calculer l'espérance de vie à la naissance qui a été de 63,5 ans pour les femmes et 59 ans pour les hommes. Chez les enfants, le risque de mourir avant l'âge de 15 ans était de 68,1 pour mille naissances vivantes. Le ratio garçons/filles augmentait avec l'âge et atteignait 2,3 chez les adolescents de 10 à 14 ans. Les causes d'origines infectieuses, nutritionnelles et néonatales représentaient 79,5 % des décès des enfants de moins de 5 ans. Pour le deuxième suivi, 6 765 ménages ont été visités, les informations de 6 941 ménages composés de 30 458 individus ont été collectées. Parmi ces ménages, 43% étaient des nouveaux ménages avec 10 840 nouveaux individus, ramenant au total 20 289 ménages et 87 389 individus dans la base de données.

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

- **Inequalities in cause-specific mortality in children and adolescents in the Moramanga health survey, Madagascar.** Ratovoson R, Masquelier B, Andriatahina T, Mangahasimbola R, Andrianirina Z, Pison G, Baril L. *Int J Public Health*. 2020; 65(6):781-790. doi: 10.1007/s00038-020-01409-z. **IF: 2,419**

VI.2. Communications orales

- Ratovoson Rila. Mortalité et Santé à Madagascar- La transition sanitaire dans la zone de Moramanga. Thèse de Doctorat de Sorbonne université, spécialité Epidémiologie. ED 393 Pierre Louis de Santé Publique. 1^{er} décembre 2020

EPI-RC mCCM		Evaluation de l'efficacité de l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme non compliqué à tout âge dans le district de Farafangana	
Correspondant : Andres GARCHITORENA		Email : andres@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA , Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg		Date de rédaction 02/02/2021 Lieux des travaux Farafangana, Madagascar Budget total 615360,60 €	
Co-investigateur hors IPM : - Laura STEINHARDT , CDC, Atlanta (USA)			
Date début : 01/10/2019	Date fin : 31/12/2021	Durée (mois) : 27	
Financements : Institution : USAID/PMI			
Mots-clés : Madagascar, paludisme, prise en charge communautaire, essai randomisé en grappes, recours aux soins			

I. Contexte et justification

Le fardeau du paludisme est élevé à Madagascar, où l'accès aux soins de santé primaire reste un défi. La Prise en charge des maladies de l'enfant au niveau communautaire PCIMEc a montré son efficacité pour la réduction de la morbi-mortalité des enfants âgés entre 2 mois et 5 ans pour la pneumonie, le paludisme et la diarrhée. Certains pays, dont Madagascar, commencent à exprimer un intérêt pour l'extension de la prise en charge communautaire des cas de paludisme (PCCP) non compliqué à tout âge. Des études interventionnelles avant une mise à l'échelle de la PCCP à tout âge sont nécessaires pour les zones à transmission modérée ou haute.

II. Objectifs

Objectif principal : Évaluer si l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme (PCCP) à tout âge permet d'augmenter le taux de dépistage des cas de fièvre chez les individus âgés de plus de 2 mois testés pour le paludisme au niveau des CSB ou des AC dans les 2 semaines précédant l'enquête.

Objectifs spécifiques :

- Évaluer si l'extension de la PCCP à tout âge permet d'augmenter le taux de recours aux soins auprès des CSB et des AC pour les individus âgés de plus de 2 mois avec une fièvre dans les 2 semaines précédant l'enquête ; et si parmi ces individus testés pour le paludisme avec un TDR du paludisme, ceux ayant un TDR du paludisme positif, ont bénéficié d'un traitement antipaludique approprié,
- Évaluer si l'extension de la PCCP à tout âge permet d'augmenter le taux de prise en charge chez les sujets ayant eu une fièvre dans les deux semaines précédant l'enquête et qui ont été testés pour le paludisme, et ont bénéficié d'un traitement antipaludique adéquat,
- Évaluer si l'extension de la PCCP à tout âge permet de réduire la prévalence du paludisme (parasitémie) chez les enfants de 2 mois à 14 ans,
- Évaluer si l'extension de la PCCP à tout âge a un impact sur le taux de recours aux soins aux CSB et auprès des AC en cas de pneumonie ou diarrhée chez les enfants de moins de 5 ans dans le cadre de la PCIMEc,
- Évaluer l'acceptabilité de l'extension à tout âge de la PCCP par la population, par les AC et pas les responsables de CSB ; évaluer le coût et le coût-efficacité de l'extension de la PCCP à tout âge

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude randomisée en grappes avec 2 bras (interventionnel et non interventionnel), menée dans 30 CSB (15 CSB par bras) et leurs bassins de recrutement au niveau du district de Farafangana.

- Bras non interventionnel : Prise en charge du paludisme au niveau des CSB et Agents Communautaires selon les recommandations nationales. La prise en charge consiste à réaliser un test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme en cas de fièvre, donner les traitements adaptés en cas de paludisme simple pour les tranches d'âge de 2 mois à 5 ans
- Bras interventionnel : Prise en charge du paludisme au niveau des CSB et ACs conforme aux recommandations nationales avec une extension de la prise en charge communautaire du paludisme non compliqué pour les individus âgés de plus de 5 ans.

Pour atteindre les objectifs de l'étude, 3 types de collecte de données ont été réalisées :

- Enquête quantitative transversale en baseline avant l'intervention, et après l'intervention pour comparer le taux de recours aux soins (pour le paludisme, la pneumonie et la diarrhée) durant les 2 semaines précédant les collectes de données
- Enquête qualitative pour évaluer l'acceptabilité de l'intervention par les différents acteurs
- Collecte de données de routine des registres des CSB et AC (2019-2021) durant les visites de supervision mensuelles pour évaluer l'incidence des cas de paludisme identifiés par les TDR de paludisme

Le critère de jugement utilisé est la proportion d'individus se présentant auprès des AC ou CSB pour de la fièvre et qui ont eu un TDR du paludisme durant les 2 dernières semaines. Une comparaison de la proportion de cet indicateur dans chacun des 2 bras (PCIMEc + PCCP à tout âge versus PCIMEc seule) sera fait entre le début de l'intervention et la fin de l'intervention (analyse des doubles différences).

IV. Résultats et discussion

Enquête transversale (baseline)

L'enquête de baseline a été réalisée d'octobre à décembre 2020 sur 8050 individus. Au cours des 2 dernières semaines précédant l'enquête, 6,7% (459/8050) ont déclaré avoir été malades dont 82,3% (375/459) avaient rapporté avoir présenté une fièvre. Parmi les personnes ayant rapporté des épisodes fébriles, 28,7% (112/375) ont eu un recours aux soins : 46,8% (48/112) auprès de centres de santé, 31% (40/112) auprès d'agents communautaires (AC). Le taux de positivité du TDR de paludisme observé au cours de l'enquête est de 25,4% (IC: 19,8 - 31,1%).

Intervention

Les AC/CSB ont reçu une formation sur les procédures de l'intervention, notamment la prise en charge des cas de fièvre et paludisme et les outils de rapportage selon les tranches d'âge en février 2020 et Octobre 2020. L'intervention a débuté le 26 octobre 2020 après la distribution de lot de démarrage en intrants pour le paludisme au décours de la formation des AC.

Une première mission de monitoring a été effectuée en novembre auprès des AC de la zone d'étude afin de vérifier le niveau de compréhension et de maîtrise des différents outils de collecte de données, des encadrements sur site pour les AC identifiés comme ayant eu des niveaux insuffisants ont été menés.

Au total, 83 % et 96 % des registres des CSB de 2019 et de 2020 ont été récupérés. La saisie des données est effectuée à 96 % pour les données collectées de 2019 et 30 % pour les données collectées de 2020. Les données des registres des AC de janvier 2019 à juillet 2020 ont été récupérées. Dans le cadre de l'étude, l'équipe de l'IPM appuie le district de Farafangana dans la gestion des intrants de paludisme.

V. Impact

- Recommandations pour le MinSanP concernant la mise à l'échelle de cette intervention.
- Validation du manuel de prise en charge communautaire du paludisme à tout âge.
- Renforcement du système de santé du district de Farafangana en matière de lutte contre le paludisme, et notamment en termes de gestion d'intrants.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications affichées

- **Malaria prevalence and care seeking behaviors prior to a pilot expanding malaria community case management to older ages in Farafangana, Madagascar, 2019.** Sayre D, Steinhardt L, [Irinantenaina J](#), Dentinger C, Kapesa L, Razafindrakoto J, [Legrand A](#), Prada N, Cotte A, Cash S, Gutman J, Lewis L, [Rasoanaivo T](#), [Mangahasimbola R](#), [Garchitorena A](#), [Harimanana A](#). American Society of Tropical Medicine & Hygiene. 15-19 novembre 2020. Virtual meeting.

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 RANDREMANANA		Email : rrandrem@pasteur.mg		Date de rédaction 02/02/2021 Lieux des travaux District Ambositra, Manandriana, Tsiroanomandidy, Moramanga Budget total 1 435 150 €	
		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Minoarisoa RAJERISON, Unité Peste, mino@pasteur.mg - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Unité peste, kekely@pasteur.mg - Tsinjo RASOANAIVO, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, fehizoro@pasteur.mg - Ravaka RANDRIAMPARANY, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rn.randriamparany@pasteur.mg 					
Co-investigateur hors IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Mamy Jean de Dieu RANDRIA (investigateur principal), Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Mihaja RABERAHONA, Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Peter HORBY, Université d'Oxford - Alex SALAM, Université d'Oxford - Tansy EDWARDS, London School of Tropical Medicine and Hygiene 					
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :			
09/2018	08/2022	48			
Financements: Wellcome Trust / Department for International Development (WT/FCDO)					
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, 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 mais à efficacité et voie d'administration limitée (bactériostatique vs bactéricide, forme orale seulement) et ayant 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 leur efficacité comparable ou supérieure par rapport à d'autres molécules pour tuer *Y. pestis*. Cependant, il n'existe pas de données d'essais cliniques 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. Le recrutement a été réalisé dans les structures sanitaires (CHD, CSB) des districts où il y a des cas suspects de peste notifiés durant la période d'étude. Tous patients de tout âge, de sexe masculin et féminin, à l'exclusion des femmes enceintes, suspects de peste bubonique et de peste pulmonaire ont été invités à participer à l'étude. Le

traitement a été alloué au hasard par REDCap, et le patient inclus a reçu soit de la Streptomycine injectable pendant 03 jours relayé par la ciprofloxacine par voie orale pendant 7 jours pour le bras de référence ou soit de la Ciprofloxacine par voie orale pendant 10 jours pour le bras d'intervention. L'objectif est d'avoir 190 sujets confirmés/probables, 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 remplissage de fiche de notification et prélèvements de bubons ou crachats ont été réalisées. Ces échantillons seront utiles pour le test de diagnostic rapide, l'analyse par biologie moléculaire et la culture. De plus, des prélèvements sanguins ont été réalisés à l'inclusion, à 11 jours et 21 jours après l'inclusion pour les examens sérologiques.

IV. Résultats et discussion

La première mise en place a été effectuée dans le District d'Ambositra et de Manandriana, du 31 janvier au 10 février 2020, par l'équipe de l'Université d'Oxford, du Service des Maladies Infectieuses du CHUJRB et de l'IPM, et où 16 Centres de Santé de base (CSB) ont été activés. La deuxième mise en place réalisée en novembre et décembre 2020 ont concerné 10 CSB du district de Tsiroanomandidy et 11 CSB du district de Moramanga. Les personnels de santé de ces centres ont été formés à l'étude : soit 60 Chef CSB, Médecin Hospitalier et Responsable au niveau du District confondus et 631 Agents Communautaires.

La première inclusion de l'étude a eu lieu en février 2020. Jusqu'au 31 Décembre 2020, 26 patients ont été éligibles à l'étude et 22 ont été inclus dont 21 patients suspects de peste bubonique et 01 suspect de peste pulmonaire. Aucun cas de refus de participation n'a été rencontré. Treize (13) patients ont été inclus dans le District d'Ambositra, 8 dans le District de Manandriana et 1 respectivement dans le District de Tsiroanomandidy et Moramanga. Parmi les patients inclus, 59% (n=13) étaient de sexe féminin, et 73 % (n=16) étaient âgés de moins de 15 ans. Après analyse de leurs échantillons biologiques, 10 patients ont été des cas confirmés de peste et 12 des cas suspects. Deux cas de décès non liés aux médicaments de l'étude ont été survenus au cours de cette période d'étude.

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

VI.1. Publications

- **An open-label, randomized, non-inferiority trial of the efficacy and safety of ciprofloxacin versus streptomycin + ciprofloxacin in the treatment of bubonic plague (IMASOY): study protocol for a randomized control trial.** [Randremanana RV](#), Raberahona M, Randria MJD, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, [Legrand A](#), [Rasoanaivo TF](#), [Randriamparany R](#), [Mayouya-Gamana T](#), [Mangahasimbola R](#), Bourner J, Salam A, Gillesen A, Edwards T, Schoenhals M, [Baril L](#), Horby P, Olliaro P. *Trials*. 2020; 21(1):722. doi: 10.1186/s13063-020-04642-2. PMID: 32807214. **IF: 1,883**

VI.2. Communications orales

- **Generating evidence for plague treatment regimens.** Olliaro P, Bourner J & Randremanana R, on behalf of the IMASOY team. ISARIC Preparedness Research: Member Assembly, « Clinical research networks addressing Covid-19 & Future challenges », 25-27 February 2020, Les Pensières Center for Global Health, Annecy, France.

VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-MIARINA		Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar	
Correspondants : Elodie CHEVALLIER Fanjasoa RAKOTOMANANA Chiarella MATTERN		Email : chevallier@pasteur.mg Email : fanja@pasteur.mg Email : chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Coordinateurs recherche opérationnelle et anthropologique : - Barivola BERNARDSON , EPI-RC, bbarivola@pasteur.mg - Harizaka Emmanuel ANDRIAMASY , EPI-RC, mano@pasteur.mg - Anjaratiana ANDRIAMANIMISOA , EPI-RC, anjaraandriam@pasteur.mg - Brigida RAILAZARA , EPI-RC, brigida@pasteur.mg Co-investigateurs de l'IPM : - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg		Date de rédaction 08/02/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Mahajanga, Manakara, Madagascar Budget total 1 625 450,07 €	
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) - Commission Episcopale Santé/Aumônerie Catholique Prison/Eglise Catholique Apostolique Romaine (CES/ACP/ECAR) - Humanité & Inclusion (HI) - Positive Planet International (PPI)			
Date début : 01/10/2019	Date fin : 30/09/2022		
Financement : Expertise France (EF), Initiative - Canal 2			
Mots-clés : Tuberculose, VIH, anthropologie, établissement pénitentiaire, Madagascar			

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 (EP) du pays : Antanimora (Antananarivo), Manakara, Mahajanga et Toamasina et tente, à travers une approche globale et multisectorielle, afin 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 (IPM), 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 :

- Recherche opérationnelle sur l'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 ;

- Etude 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 à Madagascar

Objectifs spécifiques : Améliorer la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH dans 4 EP à travers la mise en place :

- d'un comité interministériel,
- d'un dispositif de prévention et de prise en charge, et
- d'un dispositif d'accompagnement psychosocial et de réinsertion économique des personnes détenues atteintes de tuberculose et/ou de l'infection VIH en milieu carcéral et post-carcéral. Les deux études (anthropologique et recherche opérationnelle) permettent la production de données probantes créant des conditions favorables à un passage à l'échelle.

III. Méthodes

Activités de coordination et de formation

- Appui à la mise en place d'une dynamique multisectorielle au niveau des institutions gouvernementales et de leurs principaux partenaires : organisation et animation du comité de pilotage et des groupes de travail
- Appui à la mise en place d'un dispositif global de prise en charge médicale, psychosociale et économique des personnes détenues atteintes de tuberculose et/ou de l'infection VIH en milieu carcéral et post-carcéral : formation et conception de différents dispositifs relatifs à chaque type de prise en charge.
- Formation du personnel soignant de 24/44 établissements pénitentiaires à la prise en charge VIH en milieu carcéral : la formation a été menée par le PNLIS (facilitateurs et formateurs) avec l'appui du MINJUS (établissement de la liste des participants) et l'IPM (organisation).

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) à la tuberculine et une radiographie pulmonaire seront faites systématiquement pour chaque participant ainsi qu'un test de dépistage de l'infection VIH. Si le sujet manifeste des signes évocateurs de tuberculose, des recueils d'échantillons biologiques pour recherche de BAAR seront réalisés.
- Pour l'étude de tuberculose latente et risque de transmission, une cohorte prospective de 500 à 600 sujets sera suivie pendant 12 mois. Lors de la Visite Médicale d'Incarcération (VMI), les participants feront l'objet d'un renseignement de questionnaires, un examen clinique, un test Quantiféron-TB Gold Plus, un test IDR à la tuberculine, une radiographie pulmonaire et d'un test de dépistage VIH.
- Tout sujet diagnostiqué tuberculeux et/ou VIH positif bénéficiera d'un traitement conformément aux directives des programmes nationaux.

Etude anthropologique

L'étude anthropologique vise à documenter les écarts entre les cadres réglementaires régissant la prise en charge de la TB et du VIH en milieu carcéral et les pratiques réelles mises en œuvre au sein des établissements pénitentiaires (EP). Trois établissements ont été sélectionnés sur la base de trois critères : effectif total de personnes détenues, qualité des infrastructures, la qualité de la prise en charge de la tuberculose et infection VIH. Trois méthodologies de collecte de données sont mobilisées : une centaine d'entretiens semi directifs ont été conduits (personnes détenues, agents pénitentiaires et professionnels en charge de la santé, acteurs institutionnels et de coordination de la lutte contre la TB et le VIH), 8 focus groups et revue documentaire.

IV. Résultats et discussion

Activités de coordination et de formation

Le PNLIS a mené avec succès la formation sur le dépistage et la prise en charge du VIH à destination des infirmiers pénitenciers en février 2020 avec l'appui de l'IPM. La formation sur la sensibilisation au VIH et tuberculose en milieu carcéral à destination des assistants sociaux avec l'appui d'ECAR/ACP en mars 2020 a été un succès.

Recherche opérationnelle

En raison de la situation sanitaire du pays liée à l'épidémie de COVID19, les activités de recherche opérationnelle ont été suspendues. La préparation des enquêtes de prévalence et de cohorte ont repris en octobre 2020 et la formation à l'utilisation de la radiographie mobile numérique acquise sur le projet a pu avoir lieu en décembre. Le début des inclusions est prévu pour février 2021.

Etude anthropologique

La collecte de données a eu lieu de janvier à décembre 2020 dans les EP d'Antanimora, Mahajanga et Manakara. Les données sont en cours d'analyse.

Réponse au COVID-19

Le bailleur a offert la possibilité d'étendre ou de réorienter certaines des activités à une réponse d'urgence COVID-19. Une étude anthropologique par entretiens téléphoniques portant sur l'impact du COVID-19 et sur le maintien des soins en milieu carcéral a pu être menée dans les 4 EP cibles et les résultats sont en cours d'analyse. Des activités de contribution à la prévention du COVID-19 dans les EP et de réponses aux effets négatifs de la pandémie (plaidoyer, maintien des liens familiaux et soutien à la libération des personnes détenues) ont pu être menées par notre partenaire HI (élaboration d'un plan de contingence, sensibilisations, formation et distributions de matériels). Le CES/ECAR a parallèlement apporté un appui nutritionnel pour les personnes détenues les plus vulnérables dans 4 EP cibles du projet.

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 PREG EVAL			Attentes et perceptions de la qualité des soins obstétricaux de base et d'urgence par les femmes. Etude anthropologique dans trois zones appuyées par l'USAID à Madagascar		
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarella@pasteur.mg		<p>Date de rédaction 03/02/2021</p> <p>Lieux des travaux Fenoarivo Atsinanana, Miandrivazo, Manakara</p> <p>Budget total 98 000 €</p>	
		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Anjarasoa Dimbiniaina DARSOT, Unité D'Epidémiologie et de Recherche Clinique, danjarasoa@pasteur.mg - Elliot RAKOTOMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliot@pasteur.mg 					
Co-investigateur hors IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Dr Vonimboahangy Rachel ANDRIANARISOA, Chef du Service de la Maternité Sans Risque (SMRS), Ministère de la Santé Publique de Madagascar - Dr Brigitte Irène RAKOTONANDRASANA, Responsable thématique SONU-Service de la Maternité Sans Risque (SMRS), Ministère de la Santé Publique de Madagascar - Dr Patricia NOROLALAO, Maternal newborn and child health specialist (USAID) 					
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :			
01/09/2019	31/08/2021	18			
Financements:					
- USAID					
Mots-clés : Etude qualitative, attente, qualité des soins obstétricaux, hémorragie du post partum					

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 procréative.

Les résultats de l'enquête EDRAS (Etude de déterminants de recours aux soins des femmes enceintes et des enfants) réalisée en 2018 à 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 qui y sont dispensés. A ce jour, aucune donnée n'est disponible pour Madagascar permettant d'identifier les différentes dimensions de la notion de qualité des soins vis-à-vis des femmes enceintes, qui va bien au-delà des qualités techniques et compétences expertes des professionnels de santé.

II. Objectifs

Analyser les représentations spécifiques de la « qualité des soins » (dispensés dans les centres de santé publique) selon les utilisatrices de soins obstétricaux de base (consultations prénatales, accouchement, soins postnataux) et d'urgence (hémorragie du post-partum HPP).

III. Méthodes

La collecte de données de l'étude a été réalisée en deux phases : la phase exploratoire et approfondie, elles ont mobilisé 3 outils : entretiens semi directifs, focus groups (FG) et observation directe. Une totalité de 57 entretiens semi directifs et 6 FG ont été réalisés dans trois districts : Fenoarivo Atsinanana, Miandrivazo, Manakara. Les entretiens semi-directifs ont été conduits à l'aide de canevas élaborés spécifiquement pour chaque catégorie de personnes : des mères ayant accouchés au CSB ou à domicile, des mères ayant survécu à une HPP, des soignants biomédicaux et traditionnels, des grand-mères. Les deux FG ont été conduits sur la base d'un guide d'animation. Des observations directes structurées par une grille d'observation ont été réalisées au CSB.

IV. Résultats et discussion

Le contexte sanitaire national du COVID-19 a suspendu la collecte des données pour Fenoarivo Atsinanana en mars 2020. Les activités de collecte de données ont repris en octobre 2020 pour Fenoarivo Atsinanana, en novembre 2020 pour Miandrivazo et en décembre 2020 pour Manakara. Les transcriptions et les traductions des données collectées dans les trois districts sont prévus être terminées en Février 2021. Un premier atelier de restitution des résultats pour deux districts avec formulation des recommandations pour ces 2 districts est prévu en Février 2021.

V. Impact

Les résultats nous permettront d'identifier les points de concordance entre les représentations des prestataires de soins et celles des femmes en matière de qualité des soins afin de pouvoir formuler des propositions pour augmenter les recours aux soins des femmes dans les formations sanitaires.

EPI-RC-Rage CTAR		Analyses des données de surveillance et de prophylaxie de la rage humaine à Madagascar	
Correspondant : Hélène GUI		Email : helene.guis@cirad.fr Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Anjasoa RANDRIANARIJAONA, EPI-RC, anjasoa@pasteur.mg - Reziky MANGAHASIMBOLA, EPI-RC, mreziky@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Virologie, soafy@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Ravo RAMIANDRASOA, Service Médical, ravo@pasteur.mg - Rila RATOVOSON, EPI-RC, rila@pasteur.mg - Daouda KASSIE, EPI-RC, daouda.kassie@cirad.fr - Philippe DUSSART, Virologie, pdussart@pasteur.mg - Rindra V RANDREMANANA, EPI-RC, rrendrem@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Dany Bakoly RANOARITIANA, Direction de la Veille Sanitaire et de la surveillance épidémiologique et de la Riposte (DVSSER), Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar) - Virginie RAJAONARIVONY, Service de lutte contre les maladies émergentes et ré-émergentes (SLMER), Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar) - Glenn EDOSOA edosoag@who.int, Organisation Mondiale de la Santé, Antananarivo (Madagascar) 			
Date début : 01/01/2020	Date fin : 31/12/2020	Durée (mois) : 12	
Financements : Institut Pasteur de Madagascar : projet interne			
Mots-clés : Rage, Surveillance, Vaccination, Madagascar, Prophylaxie post exposition (PPE), Centre de traitement antirabique (CTAR)			

Date de rédaction

29/01/2021

Lieux des travaux

Antananarivo,
Madagascar

Budget total

8900 €

I. Contexte et justification

La rage est une zoonose virale mortelle transmise à l'homme par les chiens dans 99% des cas, responsable d'environ 60 000 décès humains par an, essentiellement en Asie et en Afrique. Madagascar, où la rage est endémique, dispose de 31 centres de traitement antirabique (CTAR) couvrant les 22 régions où environ 15 000 patients suivent une prophylaxie post-exposition (PPE) chaque année. De nouvelles estimations du fardeau rabique tenant compte de l'accès au CTAR suggèrent que la rage entraînerait 960 décès humains chaque année, le niveau actuel de PPE permettant d'éviter 800 décès supplémentaires par an. Jusqu'en 2020, l'IPM prenait en charge avec un coût institutionnel très élevé la fourniture des 31 CTAR en vaccin antirabique. Depuis 2020, l'Agence Française de Développement (AFD) soutient l'IPM en subventionnant l'achat de vaccins rabiques pour la PPE. Les immunoglobulines antirabiques parfois nécessaires en plus de la vaccination PPE ne sont en revanche disponibles qu'au CTAR IPM à Antananarivo. La gratuité des vaccins de PPE pour les personnes exposées dans le pays permet d'élargir considérablement l'accès de la population à la PPE.

II. Objectifs

L'objectif principal est de réaliser un suivi des personnes ayant recours à la PPE et d'émettre des recommandations permettant d'améliorer ce recours et cette prise en charge et contribuer ainsi à la stratégie nationale visant à ramener à zéro le nombre de décès humains lié à rage d'ici 2030. Les objectifs secondaires

sont de : (i) Décrire les dynamiques, distributions et caractéristiques des recours à la PPE et (ii) Confronter les données sur l'approvisionnement et l'utilisation des vaccins dans les CTAR.

III. Résultats et discussion

Les données relatives à la PPE proviennent de la base de données informatisée du CTAR de l'IPM et des fiches de prise en charge des patients renvoyées par les CTAR périphériques et saisies à l'IPM dans une base RedCap®. Les données de 2020 des CTAR périphériques présentées ici ne sont pas complètes (seules les fiches reçues avant février 2021 ont été comptabilisées).

En 2019 et 2020, 27 494 patients ont consulté un CTAR, dont 41,4% (11 395) le CTAR de l'IPM et 58,6% (16 099) les autres CTAR (Figure 1). Il existe une très forte disparité d'activité selon les CTAR. Six CTAR périphériques n'ont pas renvoyé de fiche en 2019, 10 CTAR en 2020, 3 CTAR n'ont renvoyé que 3 fiches et nous n'avons pas encore récupéré les données du CTAR de Fianarantsoa. Le CTAR de l'IPM est celui qui reçoit le plus de patients (6363 en 2019 et 5032 en 2020), suivi par celui de Toamasina (2088 en 2019 et 1380 en 2019). L'exploitation des données de 2020 montre une forte diminution du nombre de consultations en lien avec la crise sanitaire de Covid-19 et les mesures de confinement mises en place : il y a eu 20,9% de réduction de consultations au CTAR IPM en 2020, et 22,1% pour l'ensemble des CTAR périphériques (la plus forte réduction est de -100% (pour 5 CTAR), la plus faible réduction est de -2,2% et 5 CTAR ont connu une augmentation du nombre de consultations dont le maximum est de 46,1% (à Moramanga)) (Figure 1a et Figure 1b).

Le nombre moyen (médian) de lésions pour le CTAR IPM était de 2,2 (2) en 2019 et 2020 (il variait de 0 à 62 en 2019 et de 0 à 34 en 2020), et il est similaire dans les CTAR périphériques (moyenne 2,2 en 2019 et 2,3 en 2020, médiane de 2 les 2 années, variant de 1 à 37 en 2019 et de 1 à 16 en 2020). Les lésions étaient situées principalement aux membres inférieurs (cuisse, jambe et pieds) (62,6% et 60,5% en 2019 et en 2020 à l'IPM ; 61,2% en 2019 et 2020 dans l'ensemble des CTAR périphériques). La principale espèce responsable de l'exposition était le chien (91,1% et 91,6% en 2019 et 2020 à l'IPM, 84,5% et 86,2% en 2019 et 2020 dans l'ensemble des CTAR périphériques), puis le chat (6,8% et 6,7% en 2019 et 2020 à l'IPM ; 10,7% et 9,7% en 2019 et 2020 dans l'ensemble des CTAR périphériques).

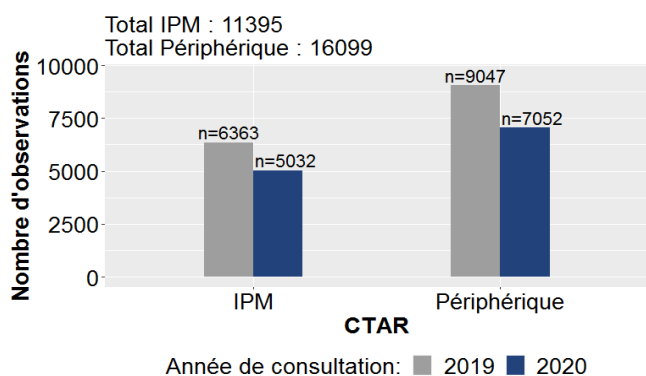


Figure 1a : Nombre de consultations dans le CTAR IPM et l'ensemble des CTARs périphériques de Madagascar (2019-2020)

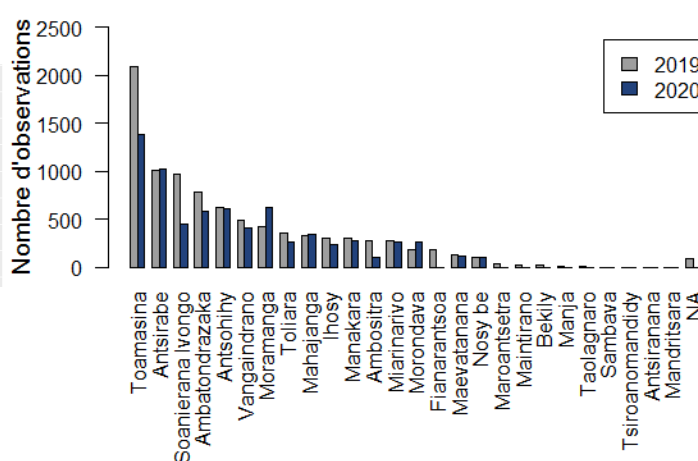


Figure 1b : Nombre de consultations dans les CTARs périphériques de Madagascar (2019-2020)

Parmi les 31 CTAR de Madagascar, 28 CTAR se sont approvisionnés de vaccin en 2020 (30 CTAR en 2019). Le nombre total de flacons de vaccin distribués par CTAR variait de 24 à 1785 en 2020 (de 50 à 2090 en 2019) dans les CTAR périphériques. Le CTAR IPM a reçu 7080 flacons en 2020 (8652 en 2019). Le taux d'utilisation de ces vaccins variait de 0% à 120,5% en 2020 (moyenne : 52,7 ; médiane : 71,5) dans les CTAR périphériques, ce taux variait de 0% à 152% en 2019 (moyenne : 58,8 ; médiane : 59,9). Au CTAR IPM, ce taux

était de 98,8% en 2020 (100,8% en 2019) (Figure 2). (Les taux d'utilisation supérieurs à 100% sont vraisemblablement liés à l'utilisation de flacons restés en stock de l'année d'avant).

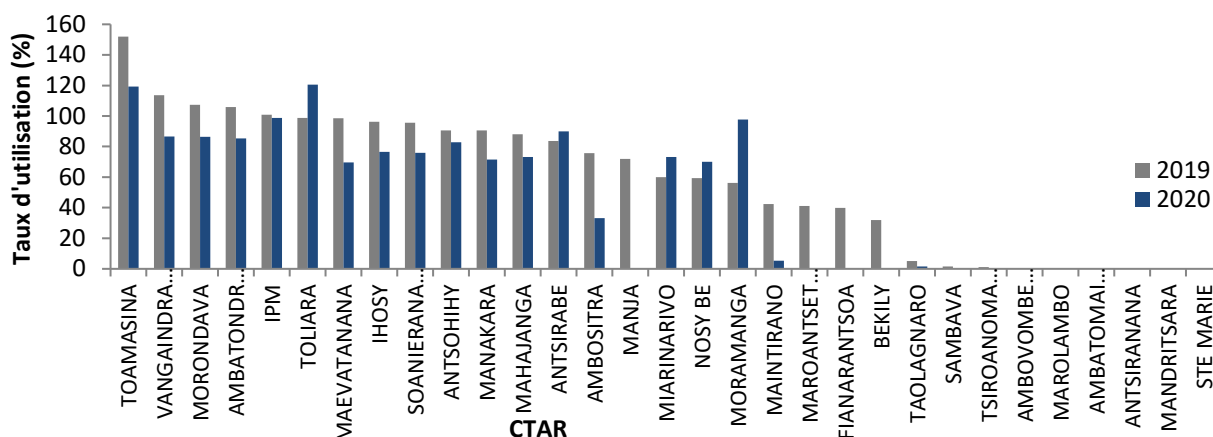


Figure 2 : Taux d'utilisation de vaccins dans les 31 CTAR de Madagascar (2019-2020)

Les patients ayant eu une exposition de catégorie 1 (ne nécessitant pas de vaccination) représentent 0,3% des patients au CTAR IPM et 3,2% dans les CTAR périphériques. Ils ont reçus 3 séances de vaccins pour 98,9% des cas en 2020 (96,1% en 2019) dans les CTAR périphériques et pour 40% des cas en 2020 (85,7% en 2019) dans le CTAR IPM. L'essentiel des patients consultant les CTAR ont eu une exposition de catégories 2 ou 3 (nécessitant une vaccination) (96,6% au CTAR IPM et 89,2% dans les CTAR périphériques) et ont reçus 3 séances de vaccins (96,9% et 98,0% en 2019 et 2020 dans les CTAR périphériques et 80,0% et 81,6% en 2019 et 2020 au CTAR IPM) (Figure 3).

IV. Impact

Les CTAR ayant les taux d'utilisation des vaccins les plus faibles doivent être re-sensibilisés à la nécessité de renvoyer les fiches et les modalités de leur fonctionnement doivent être revues pour identifier et apporter des solutions à leurs problèmes. La plupart des patients nécessitant une vaccination (exposition de catégories 2 et 3) ont reçu les 3 séances de vaccin. Un fort besoin de formation des personnels responsables des CTAR et de mise à jour du guide des CTAR a été mis en évidence. Le passage à une surveillance électronique faciliterait la remontée et le suivi de l'activité des CTAR. Un circuit de validation des demandes d'approvisionnement en vaccins serait aussi utile pour vérifier que tous sont utilisés à bon escient.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **How geographic access to care shapes disease burden: the current impact of post-exposure prophylaxis and potential for expanded access to prevent human rabies deaths in Madagascar.** Rajeev M, Guis H, Edosoa G, Hanitriniaina C, Randrianarijaona A, Mangahasimbola R T, Hierink F, Ramiandrasoa R, Nely J, Heraud J-M, Andriamandimby S F, Baril L, Metcalf C J E, Hampson K. *Accepted PLoS NTD* 2021

EPI-RC VACC		Étude qualitative sur la vaccination de routine des enfants de moins de cinq ans dans deux zones à Madagascar : Antananarivo et Ampanihy	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarella@cirad.fr Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Valentina RAMAROSON , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, valentina.ramaroson@pasteur.mg		Date de rédaction 05/02/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Ampanihy Madagascar Budget total 150 629 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Dr RAMAMONJISOA Bodo , Directrice du Programme Elargi de Vaccination - Dr MANIRIFARA Anjarasoa , Senior Advisor immunization, USAID ACCESS Program, ACCESS - Emilia BRAZY-NANCY , Coordinateur, Santé & Sciences Sociales, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, IPM - Dr Patricia Norolalao , Maternal Newborn and Child Health Specialist, USAID			
Date début : 01/10/2019	Date fin : 31/09/2023		
Financements : USAID			
Mots-clés : Vaccination, anthropologie, transfert de connaissance			

I. Contexte et justification

La dernière épidémie de rougeole survenue à Madagascar (2018-2019) a été révélatrice de dysfonctionnements en matière de vaccination à Madagascar (51% de cas non vaccinés ou statut vaccinal inconnu, données non homogènes sur la couverture vaccinale). Des études anthropologiques menées à Madagascar ont montré que la situation vaccinale résulte de plusieurs facteurs structurels et individuels. Face à ces difficultés, la DPEV a lancé un programme de revitalisation de la vaccination de routine. Ce programme, comme d'autres activités de vaccination, a été retardé par l'épidémie de COVID-19. La présente étude s'intéresse aux représentations et aux pratiques autour de la vaccination et aux différents éléments pouvant agir sur le recours au vaccin par les ménages.

II. Objectifs

- Analyser par une étude anthropologique les pratiques vaccinales (pour la vaccination infantile de routine) au niveau communautaire (ménages, agents communautaires et autorité de santé en charge de la vaccination prestataires de soins) comme les refus, les retards, et la non priorisation de la vaccination.
- Identifier les facteurs pouvant favoriser ou non le succès des programmes de vaccination à Madagascar, à fournir aux partenaires les connaissances nécessaires pour l'amélioration de leurs programmes, et favoriser l'implication des autres acteurs, notamment des parents, dans la mise en œuvre de ces programmes.

III. Méthodes

Ce projet VACC, d'une durée totale de 4 ans (octobre 2019 à septembre 2023), est composé de trois phases :

- **Phase 1** : préparation de l'enquête à savoir la revue de la littérature et la capitalisation des résultats d'études qualitatives sur la vaccination à Madagascar (2019-2020)
- **Phase 2** : collecte de données sur le terrain et dans les médias (2020-2021), formulation de recommandations et du plan de transfert
- **Phase 3** : développement, mise en œuvre et évaluation des activités de transfert de connaissance en appui à la DPEV (2021-2023), sur la base des résultats de l'enquête.

IV. Résultats et discussion

La première phase du projet allant d'octobre 2019 à septembre 2020 est consacrée à la revue de la littérature, préparation du protocole et rédaction d'un article de référence sur les données qualitatives dans le domaine de la vaccination à Madagascar, la soumission est prévue début 2021.

Les deux premières réunions avec le comité de pilotage du projet ont eu lieu en septembre et décembre 2020 et continueront en 2021 pour assurer le suivi et le bon déroulement du projet. La collecte des données de terrain débutera en janvier 2021.

V. Impact

Les résultats de la phase 2 nous permettront d'identifier et de décrire les différents comportements et représentations au niveau de la population générale, à l'égard de la vaccination des enfants de moins de cinq ans. Ces résultats seront nécessaires pour les différents partenaires impliqués dans des programmes de vaccination afin qu'ils puissent améliorer leurs activités. Les résultats feront l'objet d'une restitution et d'un plan de transfert au niveau de la DPEV et de ses partenaires.

IMI-AFRIBIOTA-ImmunoHealth		Etude des réponses immunes systémiques chez les enfants souffrant de malnutrition chronique et du syndrome d'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP)	
Correspondant: Matthieu SCHOENHALS		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Zo ANDRIAMANANTENA , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), azzo@pasteur.mg - Fanirisoa RANDRIANARISAONA , IMI, fanirisoa@pasteur.mg - Tsikiniaina L. RASOLOHARIMANANA , IMI, tsiky@pasteur.mg - Rindra V. RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (Epi-RC), rrendrem@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Inès VIGAN-WOMAS , IMI, ines.vigan-womas@pasteur.fr , Institut Pasteur de Dakar (IPD), Dakar - 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 Dendritiques, IPP, France - François HUETZ , Unité des Anticorps en Thérapie et Pathologie, IPP, France			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/01/2016	31/12/2019	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 humorales et cellulaires			

Date de rédaction :
26/02/2021

Lieux des travaux :
Institut Pasteur de Madagascar,
Antananarivo, Madagascar

Institut Pasteur, Paris,
France

Budget total :
DI : 46 700€
PTR : 250 000€ (123 915€ pour Madagascar)
Formation IPP & IPM : 6 000€
IPP-DDGO : 120 000€
Nutricia Research Foundation : 14 488€

I. Contexte et justification

La **malnutrition chronique** est une forme de dénutrition affectant des millions de personnes dans les pays en voie de développement. Elle se manifeste par un retard de croissance chez les individus qui en souffrent. Un enfant sur 4 dans le monde souffre de malnutrition chronique à divers degrés et à Madagascar, 2 millions (47%) des enfants de moins de 5 ans en sont atteints.

Les causes de la malnutrition chronique ne se limitent pas à une insuffisance en nutrition chez les enfants. Différents facteurs environnementaux sont aussi des déterminants du retard de croissance chez les enfants. Parmi eux, l'exposition répétée à un environnement hautement contaminé par des microbes et un manque d'hygiène affectent la fonction de l'intestin grêle à absorber les nutriments ainsi que son rôle en tant que barrière contre les microbes. 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**” qui a pour objectif de mieux comprendre la malnutrition chronique infantile et plus particulièrement de déterminer la prévalence et la physiopathologie de l'entéropathie environnementale pédiatrique (EEP) en Afrique Sub-Saharienne et à Madagascar.

II. Objectifs

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

III. Méthode

Sur les 460 enfants inclus dans cette étude, 106 enfants âgés de 2-5 ans (pour lesquels tous les prélèvements biologiques étaient disponibles), appariés en fonction de leur âge et leur sexe et groupés selon leur statut nutritionnel en normo-nutris (n = 54), malnutris chroniques modérés (n = 24) et sévères (n = 28) ont été sélectionnés pour les analyses des réponses immunes systémiques. A partir des échantillons de plasmas, de sérums et de lympho-monocytes du sang périphérique cryoconservé, les analyses suivantes ont été réalisées :

- Une analyse quantitative et qualitative des populations immunitaires T et B du sang périphérique (immunophénotypage et cytométrie en flux). Des immunophénotypes en multi-marquage cellulaires (5 panels de 8 anticorps) permettant une analyse des populations lymphocytaires B, des monocytes, des cellules NK/NK-T et des lymphocytes T (Th1, Th2, Th17, Treg, activés, naifs et mémoires) ont été réalisés.
- Une analyse des capacités des populations lympho-monocytaires circulantes à répondre à des stimuli microbiens (immunoprofilage) en utilisant le système d'activation en sang total “Truculture” et une analyse des cytokines/chimiokines et facteurs de croissance produits et relargués par technique sérologique multiplex (MagPix).
- Une étude de l'altération des réponses humorales par une quantification des classes et sous-classes immunoglobulines (Ig) circulantes (IgA, IgM, IgE, IgG1-4).

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). Toutes les analyses en laboratoire ont été achevées en 2019, les analyses statistiques sur les données ont commencé en 2020 en collaboration avec l'Institut Pasteur Paris. L'année 2020 a été marquée par la pandémie de COVID-19 qui a rendu les collaborations entre Instituts difficiles. Ceci a engendré du retard sur la finalisation des analyses de données et le rendu des articles.

Toutefois, un article relatant les résultats sur l'immunophénotypage est en cours de rédaction et une soumission programmée pour mars 2021. Les analyses des populations de cellules immunitaires ont montré une augmentation significative du pourcentage des populations de cellules T régulatrices (CD4⁺ CD25⁺ CD127) chez les enfants atteints de malnutrition chronique par rapport aux normo-nutris ($p = 0.04$). Cette

augmentation est d'autant plus marquée chez les enfants de 2 à 3 ans ($p = 0.01$). La présence d'inflammation dosée par le taux de la protéine CRP a aussi été démontrée ayant un impact significatif sur l'augmentation du pourcentage de la population T reg ($p = 0.04$). Deux autres papiers sur l'immunoprofilage et le dosage des anticorps seront aussi soumis pour l'année 2021.

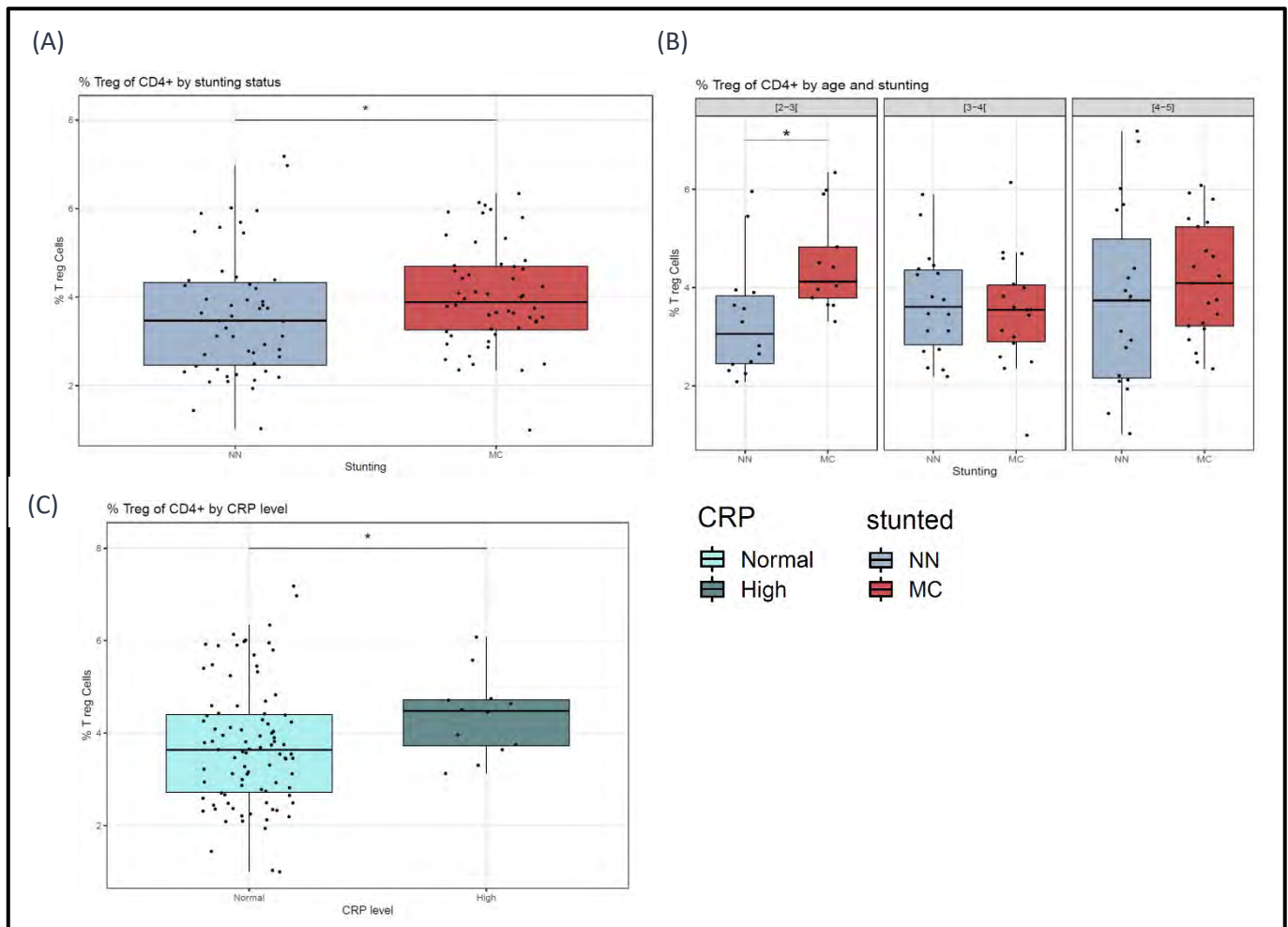


Figure 1 : Pourcentage de cellules T régulatrices ($CD4^+ CD25^+ CD127^-$) selon le statut nutritionnel en normonutris (NN), malnutris chroniques (MC) (a), l'âge (b) et le taux de CRP (c).

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'ECP.

VI. Productions scientifiques

- Néant

IMI-COVID-CHILD			Etude de l'immunité innée et de la réponse adaptative pendant les stades précoces de l'infection au SARS Cov2 protégeant les enfants africains contre les manifestations cliniques sévères		
Correspondant : Anjanirina RAHANTAMALALA		Email : anjanirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 24/02/2020	
Co-investigateurs de l'IPM : - Matthieu Schoenhals , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), schoenhals@pasteur.mg - Tsikiniana RASOLOHARIMANANA , IMI, tsiky@pasteur.mg - Fanirisoa RANDRIANARISAONA , IMI, fanirisoa@pasteur.mg - Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA , (IMI), mahenina@pasteur.mg - Noroso RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, noroso@pasteur.mg - Jean-Marius RAKOTONDRA MANGA , Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique, rjmarius@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg				Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo Institut Pasteur de Bangui	
Co-investigateur hors IPM : - Marie-Astrid VERNET , Institut Pasteur de Bangui					
Date début : 01/07/2020	Date fin : 01/01/2022	Durée (mois) : 18			
Financements : - COVID-19 Taskforce- SARSCoV2 Call – 2nd Round, RIIP				Budget total RIIP: 70 000 euros	
Mots-clés : COVID-19, immunité, enfants, adultes					

I. Contexte et justification

La COVID-19 est moins fréquente et moins agressive à l'âge pédiatrique. L'évolution asymptomatique et modérée a concerné 94,1% des patients pédiatriques en Chine. Les enfants constituent une population particulière dont le système de réponse immunitaire est distinct de celui des adultes. Les enfants présentent soit une réponse immunitaire atténuée, permissive, soit au contraire plus active, entraînée par les vaccinations et maladies respiratoires infantiles ; au cours desquelles la présence simultanée d'autres virus dans la muqueuse respiratoire peut limiter la prolifération de SARS-Cov2 par les interactions et la compétition directe de virus (Brodin, 2020). L'entrée du SARS-Cov2 *via* ACE2 est détectée (essentiellement) par des protéines de type TLR7 activant la sécrétion de cytokines, notamment d'IL6 et conduit à la formation de cellules T cytotoxiques (T CD8+), de T auxiliaires (T CD4+), ainsi que de B spécifiques à SARS-CoV2 et la production d'anticorps. Cette réponse immunitaire adaptative contrôle l'infection virale et détermine la guérison clinique. Lorsque le corps est incapable de produire cette réponse adaptative adéquate, **l'inflammation persistante induite par l'immunité innée peut conduire à une tempête de cytokines**. Avec l'âge, la population de cellules T naïves diminue tandis que les cellules T mémoire expérimentées avec les différents antigènes en constituent une partie importante. Par conséquent, les personnes âgées possèdent un système immunitaire répondant mieux contre les agents infectieux auxquels elles ont été déjà exposées, que contre les nouveaux agents pathogènes avec lesquels elles n'ont jamais été en contact. En revanche, chez les enfants, un grand nombre de cellules T naïves sont prêtes à être éduquées par de nouveaux agents pathogènes. Cela peut être l'une des explications de la COVID-19 moins agressive chez les enfants. Des manifestations cliniques contrastées entre enfants et adultes ont également été rapportées dans certaines infections virales contagieuses (varicelle, l'hépatite C, le virus Epstein-Barr, virus de la main/pied/bouche), affectant généralement l'enfance avec une guérison spontanée mais pouvant être plus sévères lorsqu'elles sont contractées à l'âge adulte. Semblable à l'observation faite chez les enfants atteints du

SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë), les enfants atteints d'une infection au SARS-Cov2 pourraient ne pas montrer une tempête de cytokines, mais plutôt **créer une réponse cytokinique spécifique** (IL-6 et IL-18) semblable à la tolérance immunitaire (IL-13).

II. Objectif

L'objectif général de cette étude est d'étudier les réponses immunitaires pendant les phases précoces de l'infection par SARS-Cov2 qui pourraient protéger les enfants des manifestations cliniques sévères. Les objectifs secondaires sont (1) de décrire le profil immunosérologique associé à l'immunité innée et à la réponse adaptative pendant les phases précoces de l'infection ; et (2) d'analyser le profil de la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

III. Méthodes

La population d'étude incluant les cas confirmés d'infection au SARS-Cov2 d'enfants/adolescents âgés de 2 à 17 ans est principalement issue des cas préalablement inclus d'une surveillance renforcée des malades de COVID-19 du projet FFX (« first few X cases and contacts »), adoptée par l'OMS et réalisée en collaboration entre le Ministère de la Santé Publique et l'Institut Pasteur de Madagascar. Leur profil immunologique sera comparé à celui des groupes contrôles formés par des (1) Enfants/adolescents sains appariés à l'âge (+/-1) et sexe à la population d'étude inclus pendant l'épidémie de COVID-19; (2) Adultes malades de COVID-19 âgés de 18 ans et plus; (3) des patients atteints d'autres maladies respiratoires et (4) des enfants/adolescents sains avant l'épidémie. Un diagnostic différentiel des maladies respiratoires les plus prévalentes sera réalisé pour tous les groupes. Les profils immunologiques (humoral et cellulaire) seront comparés utilisant les sérums (MagPix et ELISA) et PBMC (cytométrie), prélevés à l'inclusion (J1) et après 7 jours de suivi (J7). Le choix des biomarqueurs se fera sur la base d'une liste de médiateurs de la réponse immunitaire ayant montré leur implication dans l'infection par SARS-Cov2 ou d'autres coronavirus/maladies respiratoires et inflammatoires. Seuls les échantillons et biomarqueurs associés à des réponses immunosérologiques intéressantes seront analysés par immunophénotypage.

Cette étude a obtenu la clairance éthique n° 203/MSANP/SG/AGMED/CERBM du 30 novembre 2020.

IV. Résultats et discussions

- Les cas pédiatriques testés positivement au SARS-Cov2 , 11 inclus jusqu'à ce jour, représentent une minorité bien que la population malgache soit majoritairement jeune. Leur taux d'anticorps anti-IgG dirigés contre les protéines du nucléocapside et de la glycoprotéine Spike du SARS-Cov2 reste élevé après 3 mois de suivi et montre une infection généralement asymptomatique ou légère. L'analyse d'une cinquantaine de biomarqueurs est en cours pour savoir les facteurs immunologiques associés à ces tableaux cliniques sans gravité.

V. Impact

Les études sur les réponses immunitaires associées à l'infection au SARS-Cov2 étaient largement axées sur les adultes. Comprendre l'immunité innée et la réponse adaptative aux stades précoces de l'infection en particulier chez les enfants contribuera à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la COVID-19. Ces connaissances dans un deuxième temps pourraient contribuer à identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment dans le cas de manifestations cliniques sévères.

VI. Productions scientifiques

- Néant

IMI-COV-PIM		Immunophénotypage peptidique des réponses immunitaires dirigées contre les protéines structurales de SARS-CoV-2 des lymphocytes B et T chez les patients à COVID-19	
Correspondant: Matthieu SCHOENHALS		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 01/03/2021 Lieux des travaux : Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo Institut Pasteur de Dakar Laboratoire Génomique, Bioinformatique, Chimie Moléculaire (GBCM), Conservatoire National des Arts et Métiers Budget total : 60 000 €
Co-investigateurs de l'IPM : - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , IMI, solohery@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Inès VIGAN-WOMAS , IMI, ines.vigan-womas@pasteur.fr , Institut Pasteur de Dakar (IPD), Dakar - Jean-François ZAGURY , Laboratoire Génomique, Bioinformatique, Chimie Moléculaire (GBCM), Conservatoire National des Arts et Métiers, zagury@cnam.fr			
Date début : 10/2020	Date fin : 03/2022	Durée (mois) : 18	
Financements : Réseau International des Instituts Pasteur			
Mots-clés : Epitope mapping, réponse immunitaire B et T, Madagascar/Sénégal			

I. Contexte et justification

Depuis le début du mois de mars, la pandémie de SARS-Cov-2 a atteint les pays du Sud avec un nombre croissant de cas identifiés dans presque tous les pays africains, y compris le Sénégal et Madagascar. Les patients atteints de Covid-19 sont suivis et traités dans plusieurs hôpitaux ou centres de confinement situés à Dakar et Antananarivo. Le diagnostic de l'infection est réalisé par l'Institut Pasteur de Dakar (IPD) ou l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), plaçant l'IP en première ligne de la riposte à l'épidémie contre COVID-19. Afin de mieux répondre à cette pandémie, il est important de comprendre les interactions virus-hôte et de caractériser la réponse immunitaire spécifique corrélée à une protection.

II. Objectif

L'objectif de l'étude est de réaliser une caractérisation fine et systématique des réponses immunitaires humorales et cellulaires des patients atteints de COVID-19 contre les protéines structurales de SARS-CoV-2.

III. Méthodes

L'étude est réalisée sur des cohortes de patients au Sénégal et à Madagascar. Ce projet doit durer 18 mois et est organisé en 4 « work packages » (WP):

WP1 : réalisé par l'IPD et IPM (Recrutement effectué, collecte en cours)

Recrutement de patients présentant différentes manifestations de la maladie et préparation de biobanques de sérums et de cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) congelés avec du sang de patients prélevés à 2 moments. Cette étape de biobanque est essentielle pour effectuer la cartographie fine des épitopes SARS-CoV-2 des cellules B et T.

WP2 : réalisé par le laboratoire GBCM (Terminé)

Conception et préparation des « librairies » de peptides SARS-CoV-2 (peptides chevauchants des 4 protéines virales structurales, à savoir E, M, N et S) pour l'analyse de la cartographie des épitopes des cellules B et T.

WP3 : réalisé par l'IPD, l'IPM et le laboratoire GBCM (Réalisé par société JPT <https://www.jpt.com>)

Analyse des réponses des lymphocytes B contre les peptides de SARS-Cov-2 avec l'exploration des épitopes et leur corrélation avec la protection. Les sérums de 60 patients (30 patients COVID-19 dans chaque pays) ont été testés par microarray au niveau des IgA, IgM et IgG. 400 cibles épitopiques ont été analysées (Financement indépendant obtenu pour cette étape, 70K€ pour la synthèse des peptides et le screening).

WP4 : réalisé par l'IPD et l'IPM (manipulations à venir)

Tests de stimulation des lymphocytes T par pools de peptides de synthèse couvrant l'intégralité du protéome de SARS-CoV2, en utilisant la technique ELISPOT, sur des PBMC Patients FFX.

IV. Résultats et discussion

Ce travail devrait apporter des réponses aux questions suivantes :

- a. Les sujets non infectés ont-ils des réactions croisées avec les épitopes du SARS-Cov-2?
- b. Existe-t-il un profil particulier de la distribution des IgM, IgA, IgG pour expliquer les différentes manifestations cliniques du COVID-19?
- c. Quels sont les principaux épitopes des lymphocytes B et T reconnus chez les patients ? le répertoire est-il identique ?
- d. Quels sont les phénotypes immunitaires de protection qui différencient les formes sévères et bénignes ?
- e. Existe-t-il des différences entre les réponses immunitaires développées par les patients sénégalais ou malgaches ?

VII. Impact

Cette étude pourrait mener à l'identification des cibles antigéniques spécifiques pour une réponse immunitaire protectrice contre SARS-Cov-2. La caractérisation de ces antigènes est nécessaire pour le développement pour mieux comprendre les spécificités de réponses des patients.

VIII. Productions scientifiques

- Néant

IMI-Sérodiagnostic COVID-19		Surveillance sérologique de l'épidémie de COVID-19 à Madagascar	
Correspondant: Matthieu SCHOENHALS		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Niry RABENINDRINA , IMI, rniry@pasteur.mg - Jean Marius RAKOTONDRAMANGA , Epi-RC, rjmarius@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche clinique (Epi-RC), rrandrem@pasteur.mg - Philippe DUSSART , Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Voahangy RASOLOFO , Direction scientifique, vrasolof@pasteur.mg - André SPIEGEL , Direction Générale, aspiegel@pasteur.mg		Date de rédaction : 24/02/2021 Lieux des travaux : Institut Pasteur de Madagascar Antananarivo, Mahajanga, Toamasina, Fianarantsoa, Toliara MADAGASCAR Budget total : 80 000€	
Co-investigateur hors IPM : - Zely Arivelo RANDRIAMANATANY , Ministère de la Santé Publique (MSP) - Pâquerette Hanitrinala SAHONDRANIRINA , MSP - Manuela Christophère ANDRIAMAHATANA VOLOLONIAINA , MSP - Fidiniana Mamy RANDRIATSARAFARA , MSP - Jean-Michel HERAUD , Institut Pasteur de Dakar			
Date début : 01/03/2020	Date fin : 01/03/2021		
Financements : United States Agency for International Development (USAID) , 2020-2021			
Mots-clés : COVID-19, séroprévalence, donneurs de sang			

I. Contexte et justification

Au 25 février 2021, plus de 112 millions d'individus ont été infectés par le SARS-CoV-2 dans le monde, agent responsable de la COVID-19 avec 2 497 406 décès rapportés, dont 3 856 688 cas et 102 468 décès en Afrique. L'importance réelle de cette épidémie, notamment sa morbidité est probablement sous-estimée en Afrique et notamment à Madagascar, bien que les données disponibles suggèrent que l'incidence de la COVID-19 en Afrique soit différente de celle du reste du monde.

La détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 permet de confirmer l'infection chez les patients présentant des symptômes évocateurs mais aussi chez les patients asymptomatiques. L'apparition des IgA, IgM et des IgG est détectée généralement à partir du troisième jour après l'apparition des symptômes. Comme pour le SARS-CoV il semble que ce soient les IgG qui se maintiennent le plus longtemps (plusieurs mois) après l'exposition initiale à SARS-CoV-2.

Le 19 mars 2020, Madagascar a identifié le premier cas de COVID-19. Des restrictions sur l'ensemble du pays soutenu par la déclaration de l'État d'urgence sanitaire (fermeture des écoles, suspension des manifestations, restriction des déplacements) furent rapidement mises en place dès le 23 mars. Malgré la mise en place de mesures spécifiques pour certaines régions, Madagascar a connu des épidémies dans différentes régions, particulièrement à Toamasina (avril-juin 2020) et à Antananarivo (juin-août 2020). Madagascar compte le 20 février 2021, 19 831 cas confirmés et 297 décès liés à la COVID-19.

II. Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer la progression de l'épidémie, mesurée à partir de la proportion de personnes infectées, à travers le suivi des séroprévalences observées grâce à des enquêtes transversales

effectuées mensuellement chez les donneurs de sang des Centres Régionaux de Transfusion Sanguine (CRTS) de Madagascar.

III. Méthodes

La première partie de ce projet a consisté à récolter les échantillons de plasmas ou de sérums provenant de donneurs de sang de 5 CRTS à Madagascar à savoir les CRTS d'Antananarivo, de Mahajanga, de Toamasina, de Fianarantsoa et de Toliara. Les échantillons utilisés proviennent des prélèvements de sang veineux destinés à différentes étapes de contrôle qualité (numérations, sérologies HIV et HCV) des poches de sang collectées dans les banques de sang puis à la destruction. Les échantillons ont été collectés mensuellement à partir du mois de mars 2021.

Dans la seconde partie, les échantillons reçus au niveau du laboratoire de l'Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI) ont été analysés au moyen d'un Kit ELISA commercial (ID Screen® SARS-CoV-2-N IgG Indirect ELISA - ID.Vet, Grabels, France) de type semi-quantitatif pour la détection des IgG anti-SARS-CoV-2.

Les résultats des analyses sérologiques ont été ensuite confrontés aux données de surveillance épidémiologique (nombre de cas confirmés / nombre de RT-PCR réalisées). L'ensemble des données de surveillance pour les régions Analamanga (Antananarivo), Haute Matsiatra (Fianarantsoa), Atsinanana (Toamasina), Boeny (Mahajanga) et Atsimo Andrefana (Toliara) ont été obtenues auprès de la Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Épidémiologique et de la Riposte (DVSSER) : nombre de RT-PCR réalisées, nombre de cas confirmés, taux de positivité des tests.

IV. Résultats et discussion

Dans la région Atsinanana le pic de l'épidémie est survenu en mai 2020, le taux de confirmation des cas atteignant 30 %. La région Analamanga (incluant Antananarivo) a atteint son pic en juillet 2020. Quarante-deux pour cent des cas ont été confirmés entre juillet et août (n=9 570) et le taux de confirmation des cas a atteint 41,8 % en juillet. La région Boeny a également été atteinte en juillet (taux de confirmation des cas de 30,5%) et les régions de Haute Matsiatra et Atsimo Andrefana ont été touchées début août (respectivement 60 cas et 52 cas diagnostiqués en juillet et août).

La collection d'échantillons dans le CRTS de Toamasina a commencé en juin 2020. Les échantillons étaient positifs à 39% pour les anticorps anti-SARS-CoV-2, puis ont augmenté à 43,4% en juillet et se sont stabilisés autour de 40% en août, avant de diminuer à 29,1% en septembre, 26,1% en octobre et 18,4% en novembre. Les échantillons d'Antananarivo ont eu des séroprévalences très faibles (moyenne de 0,4%) de mars à mai (n=1 251), puis ont commencé à augmenter en juin pour atteindre 38,5% en septembre (n=483). Une légère diminution de la séroprévalence a été observée en octobre et novembre (jusqu'à 31,3 %).

Dans les CRTS de Mahajanga, Fianarantsoa et Toliara, les premiers échantillons collectés en juin et juillet ont montré une séropositivité faible, puis ont fortement augmenté à Mahajanga pour atteindre 35,5% (n=107) en août (se stabilisant à 37,7% en septembre). Cependant, Toliara et Fianarantsoa ont connu une augmentation plus faible, se stabilisant autour de 20 % en septembre.

Les séroprévalences ont ensuite diminué à Mahajanga et à Fianarantsoa, et ont semblé se stabiliser aux alentours de 20 % à Toliara. Ces résultats laissent supposer une circulation résiduelle du virus au cours des mois suivants.

Par rapport au recensement de la population malagasy de 2018, notre population d'étude était plus âgée (en moyenne 32 ans contre 22 ans dans le recensement) et comprenait plus souvent des hommes (80,2% d'hommes dans notre étude contre 49,3% dans le recensement). Seul Mahajanga a montré de légères différences lors de l'analyse bivariée de la séropositivité en fonction des caractéristiques démographiques de la population et du mois de collecte de l'échantillon dans les 5 CRTS de mars à novembre 2020.

Néanmoins, nous avons ajusté les estimations de la prévalence en fonction de la démographie de la population d'étude en utilisant la post-stratification, et en fonction de la sensibilité et de la spécificité du test. A Antananarivo, la séroprévalence pondérée en fonction de la population et ajustée en fonction des performances du test a été la plus élevée en septembre (43,5 % contre 38,5 % au seuil). Elle a atteint 51,2 % à Toamasina en juillet (contre 43,4 % au seuil), 21,9 % à Fianarantsoa en septembre (contre 18,5 % au seuil), 27,7 % à Toliara en octobre (contre 22,3 % au brut) et 44,5 % en août à Mahajanga, alors que le pic n'a eu lieu qu'en septembre (37,7 %). Il convient toutefois de noter que seule la tranche d'âge des 18-24 ans était représentée à Mahajanga en septembre, et qu'un modèle à effet fixe sur le sexe a donc été ajusté.

L'ajustement de la performance des tests en utilisant la spécificité (99,6% [99,1- 99,8]) et la sensibilité calculées en interne (92,6 % [76,6- 98,7]) a eu très peu d'effet par rapport aux valeurs de référence : les valeurs moyennes des pics de séroprévalence dans les 5 CRTS étaient de 32,1 % (séroprévalence brute), 35,7 % (normalisées, pondérées en fonction de la population, ajustées en fonction des résultats des tests de référence), 36,6 % (normalisées, pondérées en fonction de la population, ajustées en fonction des résultats des tests internes) et 37,8 % en utilisant le modèle bayésien (pondéré en fonction de la population et ajusté en fonction des résultats des tests de référence).

V. Impact

A Madagascar, l'épidémie de Covid-19 est survenue de manière séquentielle dans différentes régions, pour lesquelles nos résultats suggèrent qu'un fort ralentissement de la propagation du virus et un arrêt de l'épidémie semblent survenir à la suite de l'immunisation d'environ 40% de la population.

La littérature suggérant une immunité de groupe atteinte avec des taux de séroprévalence inférieurs à 50%, celle-ci pourrait avoir été atteinte dès le mois de juin à Toamasina. Cette immunité collective liée à la baisse importante de la circulation de SARS-CoV-2 aurait ensuite été atteinte fin juillet à Antananarivo, avant de possiblement être atteinte à Mahajanga fin août. Enfin, les séroprévalences encore faibles dans les CRTS de Toliara et Fianarantsoa à la fin du mois d'août suggèrent une progression plus lente dans ces provinces et une immunité collective non-atteinte à l'heure actuelle.

Si l'immunisation des populations décrite dans cette étude restait constante, l'utilité pour Madagascar de mettre en place une vaccination systématique pourrait être discutée, sans remettre en cause son intérêt chez les populations à risque important de développer une forme grave de la pathologie.

VI. Productions scientifiques

- Néant

IMI-VIPers			Etude des voies d'invasion de <i>Plasmodium vivax</i> dans les réticulocytes humains		
Correspondant :		Email : schoenhals@pasteur.mg			<p>Date de rédaction 09/03/2020</p> <p>Lieux des travaux Maevatanana, Miandrivazo, Madagascar Antananarivo, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur, Paris, France</p> <p>Budget total PTR : 62 000 €</p>
Matthieu SCHOENHALS		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Frédérique RANDRIANIRINA, Centre de Biologie Clinique (CBC), frederique@pasteur.mg - Rado Lalaina RAKOTOARISON, 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 :					
<ul style="list-style-type: none"> - 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 :	Date fin :	Durée :			
01/12/2019	01/12/2022	36			
Financements :					
Programme Transversal de Recherche Pasteurien (PTR 490) , Institut Pasteur, Paris					
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-négatif suggérant la possibilité d'un autre mécanisme alternatif d'invasion des réticulocytes. Cependant, le mécanisme utilisé par *P. vivax*, indépendamment de la protéine Duffy/DARC, n'est pas encore élucidé.

Dans ce contexte du paludisme à *P. vivax* dans le monde et plus particulièrement à Madagascar, 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-positif et Duffy-négatif. 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-négatif et les sujets Duffy-positif
- 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. De 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 activités liées à ce projet ont été mises en attente dans un contexte compliqué par l'épidémie de COVID-19. Nous prévoyons de redémarrer ces dernières au cours du premier trimestre 2021.

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 négatif et 60 sujets Duffy positif. 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.

PALU-TET 2020		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	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Seheno RAZANATSIORIMALALA, Unité Paludisme, seheno@pasteur.mg - Dina RANDRIAMIARINJATOVO, Unité Paludisme, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Judickaëlle IRINANTENAINA, Unité d'épidémiologie, judi@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité d'épidémiologie, aina@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - 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 - Venkatachalam UDHAYAKUMAR, CDC Atlanta, USA - Jocelyn RAZAFINDRAKOTO, CDC Atlanta, USA - Nicolas RALEMARY, Ministère de la Santé, Farafangana - Maurice RANDRIANARISON, Ministère de la Santé, Mananjary - Annett COTTE, CDC Atlanta, USA 			
Date début : 01/09/2019	Date fin : 30/06/2021	Durée (mois) : 22	
Financements : Institution : PMI/USAID (Projet RISE), Institut Pasteur de Madagascar			
Mots-clés : Paludisme, efficacité thérapeutique, ACT, pfK13, Farafangana, Mananjary			

Date de rédaction

15/03/2021

Lieux des travaux

Mananjary et
Farafangana,
Madagascar

Budget total

100,000 USD

I. Contexte et justification

Compte tenu du rôle crucial des médicaments dans la lutte contre le paludisme, il est crucial de surveiller l'émergence éventuelle de Plasmodium résistant aux antipaludiques recommandés 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 a réalisé en 2019/2020 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.

Au-delà de ces objectifs affichés, nous voulons déterminer avec le plus de certitude le phénotype de sensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques contenant des dérivés d'artémisinine afin d'identifier des isolats associés à des véritables échecs thérapeutiques. Ce faisant, on ouvre la voie vers l'identification d'autres marqueurs génétiques de la résistance aux dérivés de l'artémisinine.

II. Objectifs

Cette étude consiste (i) à évaluer l'efficacité clinique et parasitologique à J28 des 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. 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. 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. 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 tardif ont été extraits. Le gène *msp2* et le microsatellite *PolyA* ont été amplifiés. Les tailles des produits de PCR évaluée Quantity one de l'imageur Biorad ont été comparées afin de différencier recrudescence et réinfection.



Examen microscopique des frottis sanguins lors de la réalisation du projet TES 2020 à Antsenavolo
(Photo : Milijaona, Septembre 2020)

IV. Résultats et discussion

Du 19 Mars au 31 Octobre 2020, le taux de positivité des tests de diagnostic rapide chez les patients éligibles sur les deux sites à Farafangana et à Mananjary était de 62,2% (806/1296). Après la microscopie et l'évaluation individuelle des enfants consentants, 50,8% (410/806) ont pu être inclus dans l'étude initialement. 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, 177 enfants ont été suivis jusqu'à J28 dans le bras thérapeutique ASAQ et 173 dans le bras AL. Après la correction par PCR, l'efficacité thérapeutique d'ASAQ a été de 100% et celle d'AL à 99,4%.

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

Réponses thérapeutiques	ASAQ (n = 177)	AL (n = 173)
Echec précoce	0	1 (0,6%)
Echec Thérapeutique Tardif	0	0
Echec Parasitologique Tardif	0	0
Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate	177 (100%)	172 (99.4%)

Ces résultats démontrent, comme ceux de 2018 dans les mêmes sites d'étude, une bonne efficacité des combinaisons testées. Le typage des marqueurs génétiques de la résistance à l'artémisinine et ses dérivées complètera cette évaluation de l'efficacité thérapeutique de ASAQ et AL.

Pour la première fois, l'Institut Pasteur de Madagascar a remis au Centre National de Référence sur le Paludisme de Madagascar des copies gérées du mode opératoire standardisé sur l'amplification des marqueurs de polymorphisme (msp2 et PolyA) utilisés afin de distinguer la recrudescence et la réinfection en cas d'échec thérapeutique.

V. Impact

La bonne efficacité thérapeutique d'ASAQ et d'AL dans le sud-est de Madagascar est rassurante. Pour innover dans la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar, il est envisageable d'utiliser ASAQ et AL simultanément en traitement de première ligne.

Peste-BactiVac		Evaluation de l'effet protecteur du vaccin « VypVaxDuo » et du « MAC anti-F1 et V » chez les rongeurs Malagasy et souris respectivement	
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 - Alain Berthin ANDRIANARISOA , Unité Peste, alberthin@pasteur.mg		Date de rédaction 07/02/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Toamasina, Mandoto, Miandrivazo, Madagascar Budget total 55 903,26 €	
Co-investigateurs 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 : 31/03/2021		
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 le traitement est initié 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 liée 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 :

(1) d'un vaccin contre la peste, appelé VypVaxDuo (composé de deux sous-unités antigéniques F1 et LcrV recombinants), chez *R. rattus* et *R. norvegicus* provenant de zone endémique et de zone non endémique de la peste à Madagascar. Elle vise aussi à déterminer si une ou deux doses 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.

(2) des anticorps monoclonaux (MACs) dirigés contre F1 ou LcrV par transfert passif chez des souris infectées expérimentalement par *Y. pestis*.

III. Méthodes

(1) L'évaluation de l'efficacité du vaccin a été faite au laboratoire avec des *R. rattus* d'une zone endémique: (Mandoto-Etude1); nés en captivité (générations F1-Etude 2) et d'une zone non endémique (Miandrivazo-Etude3).

Tableau 1 : Schémas d'étude

Etude #	J0	J21	J42	J49	J60
Groupe 1 (vaccin F1 + V)	1 ^{ère} dose vaccin	- Prélèvement sang - 2 ^{ème} dose vaccin			
Groupe 2 (vaccin F1 + V)	1 ^{ère} dose vaccin	- Prélèvement sang	Prélèvement sang	Inoculation <i>Y. pestis</i> 10 ⁷ cfu	Euthanasie : (Prélèvement sang et rate)
Groupe 3 (vaccin F1-V fusion)	1 ^{ère} dose vaccin	- Prélèvement sang			
Groupe 4 (Contrôle négatif)	PBSX	- Prélèvement sang - PBSX			

Les prélèvements sanguins ont été testés en sérologie ELISA IgG anti-F1 alors que les rates et les prélèvements de sang à J60 ont été analysés en bactériologie afin de vérifier l'élimination ou non de *Y. pestis* dans les tissus et dans le sang.

(2) 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

(1) A cause du faible nombre de *R. norvegicus* capturés, seule l'espèce *R. rattus* a été utilisée. Dans les Etudes-1 et 2, les formulations du vaccin (F1+V ou F1-V fusion) ont induit une protection après challenge avec *Y. pestis* chez les *R. rattus*. Les rats de l'Etude-1 semblent avoir une immunité naturelle (probablement une exposition antérieure à la peste). L'Etude-2 (rats F1) a démontré que non seulement le vaccin a procuré une protection après challenge par *Y. pestis* mais aussi que la survie des rats est en corrélation avec la réponse immune contre F1. Par contre dans l'Etude-3, la réponse immune dirigée contre F1 est plus faible suggérant la nécessité d'une dose de vaccin plus élevée. En général, les résultats obtenus entre les différentes formulations du vaccin sont similaires de même que le niveau de protection obtenu avec une ou 2 doses du vaccin (environ 50% de survie après challenge avec 10⁷ cfu de *Y. pestis*). La dose de vaccin F1+V utilisée n'a pas permis l'élimination de *Y. pestis* chez 2/54 rats survivants à J63.

(2) L'évaluation des MAC sera programmée pour 2021 car l'urgence sanitaire due à l'épidémie de COVID-19 n'a pas permis l'envoi des MACs d'où la prolongation de la durée du projet.

V. Impact

Bien que les résultats escomptés n'aient pas été totalement atteints (élimination de *Y. pestis* dans le sang et les tissus des rongeurs infectés), le vaccin peut être utilisé chez les rats des zones endémiques de peste afin d'arrêter la transmission de la maladie. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires afin de définir la dose optimale qui procurerait une protection complète ainsi qu'une voie d'administration plus pratique d'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.

Peste-IMI-RIYP		Etude des mécanismes de la réponse immunitaire chez les patients convalescents suite à l'infection par <i>Yersinia pestis</i>	
Correspondant : Nicolas BERNAUD		Email : nicolas.bernaud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses, schoenhals@pasteur.mg - Voahangy RASOLOFO , Direction Scientifique, vrasolof@pasteur.mg		Date de rédaction 13/01/2021 Lieux des travaux Madagascar	
Co-investigateurs hors IPM : - Javier PIZARRO-CERDA , Institut Pasteur, Paris (France) - Christian DEMEURE , Institut Pasteur, Paris (France) - François HUETZ , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date début : 15/11/2020	Date fin : 14/11/2023		
Financements : Réseau Internationale des Instituts Pasteur (Bourse Doctorale du Programme Calmette and Yersin)			
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, réponse immunitaire, convalescence, lymphocytes, répertoire b			

I. Contexte et justification

Yersinia est un genre qui comprend trois espèces d'agents pathogènes humains. Alors que deux espèces sont entéropathogènes (*Yersinia enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis*), *Y. pestis* est l'agent causal de la peste. La peste peut se manifester sous 3 formes, généralement sous forme bubonique ou pulmonaire, et plus rarement sous forme septicémique. Les transmissions de *Y. pestis* de la puce à l'homme en cas de peste bubonique ou de l'homme à l'homme en cas de peste pulmonaire sont bien décrites dans leur ensemble. L'infection est localisée à la zone de piqure de la puce infectieuse avec une augmentation de taille des ganglions de la zone infectée. Lorsque la bactérie atteint le sang, l'infection se généralise et la peste devient septicémique. Lorsque la bactérie atteint les poumons, ou qu'une contamination interhumaine a lieu par voie aérienne, c'est une forme pulmonaire.

A Madagascar, zone endémique de peste, l'infection est saisonnière entre octobre à mars. Sur l'île, il y a eu plus de 2404 cas confirmés de peste entre 2010 et 2015 ce qui en fait la région la plus sévèrement touchée par des épisodes de peste dans le monde. Récemment, la dernière épidémie de 2017 a été particulièrement importante.

Actuellement aucun vaccin sûr ou approuvé par l'OMS, n'est efficace contre la peste pulmonaire qui est très contagieuse. Le contact avec la bactérie ne produit pas une immunité permanente. L'absence de prophylaxie efficace est une des conséquences d'un manque de connaissance fondamentale sur l'interaction entre la bactérie *Y. pestis* et le système immunitaire (SI) humain. L'interaction hôte-pathogène est une clé pour comprendre comment le SI réagit face à *Y. pestis*, et inversement comment *Y. pestis* arrive à déjouer le SI pour se multiplier.

II. Objectifs

L'objectif de ce projet est d'étudier les mécanismes de la réponse immunitaires suite à une infection par *Y. pestis*. Plus spécifiquement, il s'agit de :

- Définir des groupes de patients selon leurs profils cliniques et selon des variables biologiques ;
- Caractériser la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale, évaluer la capacité à générer des cellules mémoires ;
- Analyser les anticorps produits lors de la réponse anti-pestueuse, en particulier la réponse anti-F1.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive de la réponse immunitaire contre l'infection pesteuse chez des patients malgaches.

Site d'étude : Le recrutement se fera au niveau des Centres de Santé de Base (CSB) et dans les Centres Hospitaliers des Districts (figure 1) des foyers endémiques des hautes terres centrales.

Population étudiée : Les cas sont des patients pesteux ayant un résultat positif au TDR sur site, âgés de plus de 5 ans et n'ayant reçu aucune antibiothérapie une ½ journée avant le prélèvement sanguin.

Des gens n'ayant jamais eu d'antécédent de peste seront inclus comme contrôle.

Taille de l'échantillon : La taille d'échantillon de convenance a été fixée à 50 cas de peste toutes formes confondues et 50 témoins.

Echantillon biologique : Après consentement éclairé des personnes ou des tuteurs pour les mineurs, nous collecterons 2 tubes (9ml, citrate ou héparine) de sang veineux au niveau du pli du coude par participant.

Analyses immunologiques : La sérologie des IgG et IgM anti-F1 sera effectuée par des tests ELISA classiques et par une technique de cytométrie couplée à des billes. En complément de l'antigène F1, les autres antigènes cibles potentiels, correspondant à une réponse anticorps plus conventionnelle (T-dépendante) seront identifiés. Au niveau de la réponse immunitaire adaptative, nous allons caractériser chez les sujets convalescents, les sous-populations cellulaires des PBMCs et leur capacité à répondre aux antigènes pesteux et leur production de cytokines.

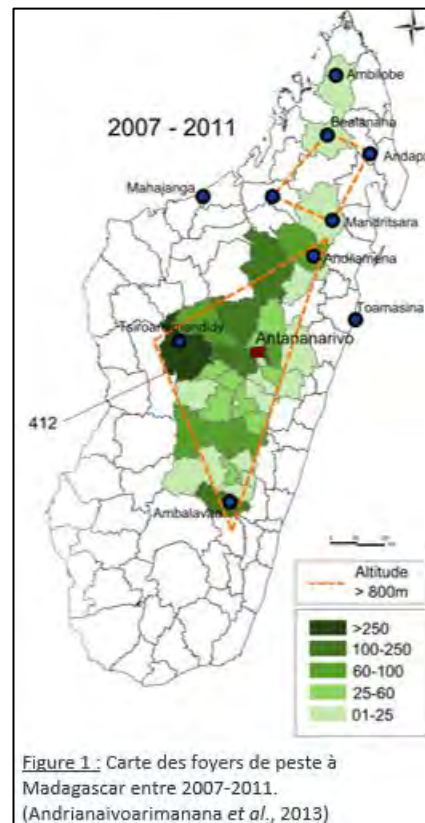


Figure 1 : Carte des foyers de peste à Madagascar entre 2007-2011. (Andrianaivoarimanana et al., 2013)

IV. Résultats et discussion

Le protocole d'étude a été élaboré et soumis pour demande d'autorisation auprès du Comité d'Éthique pour la Recherche Biomédicale (CERBM) auprès du Ministère de la Santé Publique à Madagascar.

La technique de collecte des PBMCs est maîtrisée et peut être mise en place sur le terrain.

V. Impact

L'étude de ces systèmes permettra de comprendre comment évoluent au cours du temps les défenses immunitaires tant au niveau des populations de PBMC et granulocytes sanguins qu'au niveau fonctionnel avec la production des cytokines. Elle permettra de préciser aussi quelles empreintes phénotypiques les patients convalescents gardent dans leur système immunitaire selon la forme clinique de peste.

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		Date de rédaction 23/01/2021	
Co-investigateurs hors IPM : - Pr Eric VALADE , Service de Santé des Armées (SSA), Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), Paris (France) - Olivier GORGÉ , SSA, IRBA, Paris (France)		Lieux des travaux District d'Ankazobe Madagascar	
Date début : 11/2018	Date fin : 04/2021	Durée (mois) : 30	
Financements : Expertise France : PA 14.57		Budget total 285 000 €	
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, épidémiologie, petits mammifères, vecteurs, Ankazobe, Madagascar			

I. Contexte et justification

La peste est une maladie à transmission vectorielle causée par la bactérie gram négative *Yersinia pestis*. Après plus d'un siècle à étudier et à lutter contre la peste, Madagascar figure toujours parmi les pays où cette maladie reste encore endémique. En effet, plus de 75% des cas notifiés dans le monde viennent de la Grande Ile où chaque année, autour de 400 cas sont rapportés en moyenne. Mais en 2017, une épidémie urbaine a sévi dans la grande Ile, 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 de comprendre la relation entre les réservoirs, les vecteurs et l'environnement dans l'épidémiologie de la peste ainsi que l'efficacité des mesures de surveillance murine en vue de réduire les cas humains de peste.

II. Objectifs spécifiques

- Comprendre l'épidémiologie de la peste à travers les réservoirs, les vecteurs et leurs habitats
- Déterminer la circulation annuelle de *Y. pestis* chez les petits mammifères dans les sites d'études à travers la diversité de souches isolées
- Déterminer le profil génétique des souches de *Y. pestis* isolées pendant cette surveillance
- Caractériser la résistance des souches de *Y. pestis* existantes 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 ont été capturés dans six sites du District d'Ankazobe en utilisant des pièges standards (BTS et Sherman) pendant trois nuits successives. Six séries d'échantillonnage ont été entreprises pour chaque site. Pour chaque individu capturé, des prélèvements biologiques (organes, sérums et sérobuvards) ont été collectés et stockés pour des analyses ultérieures. Le taux d'infection à

la peste chez les petits mammifères a été évalué à travers diverses techniques (bactériologie, sérologie et biologie moléculaire).

Afin de connaître la diversité de puces chez les petits mammifères et leur infection potentielle à la peste, toutes les puces ont été collectées. Ces dernières feront l'objet d'une identification morphologique qui sera suivie d'un diagnostic moléculaire de la peste.

Dans le cadre de l'évaluation des techniques de lutte contre les réservoirs, trois techniques 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 quelque jours et, (iii) la capture des rats vivants avec le piège BTS et Sherman.

IV. Résultats

Au cours de l'année 2018-2020, six descentes ont été effectuées au niveau de chaque site choisi. Au total 2774 individus appartenant aux six espèces de petits mammifères ont été capturés dont *Rattus rattus*, réservoir principal de la peste à Madagascar, représente plus de 88% des individus capturés suivi de *Mus musculus* (9%). *Rattus norvegicus*, *Suncus murinus*, *Tenrec ecaudatus* et *Setifer setosus* sont peu représentés pendant les échantillonnages. Pour les puces, 6518 individus de cinq espèces (*Synopsyllus fonquerniei*, *Xenopsylla cheopis*, *Echidnophaga gallinaceae*, *Ctenocephalides cf. felis* et *Pulex irritans*) ont été collectées pendant les six descentes sur terrain du 2018 au 2020. L'index pulicidien global varie de 0,14 à 2,41 selon la série de captures. Certaines analyses biologiques ainsi que les analyses biostatistiques sont actuellement en cours.

Récemment, suite à une déclaration d'un cas de peste dans la commune d'Ambohitromby (Fokontany Miantsoarivo), une investigation a été entreprise afin d'identifier la source de l'infection et renforcer la lutte contre les rats. Ceci a permis de confirmer la circulation de la peste (isolement d'une souche de *Y. pestis* et présence de réservoirs séropositifs). Il s'agit d'une transmission locale de *Y. pestis*. En effet, la souche isolée présente le profil génétique caractéristique de la zone.

Pour l'évaluation des différentes méthodes de lutte contre les rongeurs, les résultats ont montré que

- le piège BTS est plus efficace pour attraper les rats noirs réservoirs de la peste que le Sherman et la tapette ;
- les 3 méthodes de lutte utilisées (BTS/Sherman, tapette et boîte de Kartman) réduisent la population des rongeurs (rats et souris) à court terme mais la durée de 5 jours par mois est insuffisante pour mener une lutte efficace à long terme ;
- les populations de Miantso sont moins favorables à l'utilisation de la boîte de Kartman due à l'odeur de l'insecticide et les résultats de dératisation non visibles directement en faveur des pièges qui capture les rats vivants.

V. Impact

La présente étude nous a permis de mettre à jour les indicateurs de risque d'apparition de la peste dans les sites visités, de renforcer la lutte contre les rats au niveau de ce district et de former les acteurs locaux dans la lutte contre les réservoirs et les vecteurs de la peste.

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.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-PoN			Evaluation d'un Point of Need «Lateral Flow Immunoassay (F1 & V)» pour la détection de la peste humaine à Madagascar		
Correspondant : Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA		Email : kekely@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		<p>Date de rédaction 11/01/2021</p> <p>Lieux des travaux Foyers endémiques de peste, Madagascar</p> <p>Budget total 476.872 \$</p>	
Co-investigateurs de l'IPM :					
- Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg					
- Jerry Sylvio RAKOTONIAINA , Laboratoire Central Peste (LCP), jerrysylvio@pasteur.mg					
- Soloandry RAHAJANDRAIBE , LCP, soloandry@pasteur.mg					
- Lovaso RANDRIANTSEHENO , Unité Peste, lovasoanomena@pasteur.mg					
Co-investigateurs hors IPM :					
- David M. WAGNER , The Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University (NAU), Arizona (USA)					
- Dawn BIRDSELL , The Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University (NAU), Arizona (USA)					
Date début : 01/05/2018		Date fin : 30/11/2022		Durée (mois) : 36	
Financements : Defense Threat Reduction Agency USA (DTRA): HDTRA1-14-CHEM-BIO-BAA					
Mots-clés : diagnostic, LFI, peste, Madagascar					

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 *Y. pestis*, ce qui justifie qu'une détection rapide des infections suivie d'un traitement avec des antibiotiques appropriés est essentielle pour prévenir une mortalité importante. La disponibilité d'outils diagnostiques rapides et précis permettra aussi de protéger la population exposée à l'infection pesteuse. Des tests appelés « PoN » (Point of Need), fonctionnant sur des échantillons de sang total de cas suspects de peste présentant des symptômes (phase aiguë), sont en cours d'évaluation pour leur utilisation dans le diagnostic précis de la peste à Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de valider la précision de diagnostic de deux tests PoN développés par les équipes MED-Diagnostics et Medical Diagnostics (MedDx) conçus pour détecter rapidement les infections dues à la peste à partir du sang total (capillaire et veineux) et d'autres échantillons biologiques (aspirât de bubon, crachat,...). Il s'agit des tests PoNs dénommés :

- « Lateral Flow Immunoassay » (LFI) développé par MedDx et Brimrose qui détecte les antigènes F1 et LcrV de *Y. pestis*, et dont la lecture du résultat se fait entre 15 et 30 minutes.
- « FilmArray Warrior Panel » développé par BIOFIRE DEFENSE, qui cible 2 gènes de *Y. pestis* et dont le résultat est disponible en moins d'une heure.

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 (2020-2021 et 2021-2022). 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 capillaire au niveau de la pulpe du doigt (100µl) pour le LFI et du sang veineux (4 ml) pour le FilmArray Warrior Panel. Le LFI sera aussi testé sur du bubo ou crachat de ces mêmes patients au niveau du LCP- Unité Peste. 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).

IV. Résultats et discussion

Un amendement au projet initial a reçu l'autorisation du CERBM, celle de NAU Institutional Review Board et de DTRA Human Research Protection Office. Brimrose a obtenu le Clinical Trial Registration pour cette étude. Dû au contexte sanitaire de la pandémie de COVID-19, le kick-off meeting et la formation sur l'utilisation des 2 tests à évaluer n'ont pas pu se faire en présentiel mais en ligne du 01 au 03/09/2020 entre NAU, IPM, Brimrose et DTRA. Le démarrage (exécution du contrat, recrutement de personnel et acquisition du véhicule) et la mise en place du projet au niveau des Services de Santé du District (SSD) ont pris du retard.

Afin d'optimiser le recrutement des patients, des techniciens d'étude clinique (n= 26) d'un projet commun avec l'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique ont été formés et déployés dans les SSD d'Ambositra, Manandriana, Tsiroanomandidy et Moramanga. Des responsables sanitaires d'autres SSD en zone pesteuse ont été informés (Ambohidratrimo, Ankazobe, Anjozorobe, Miarinarivo, Manjakandriana, Moramanga, Antananarivo- atsimondrano, Antanifotsy, Antsirabe II, Betafo et Mandoto).

Du 22/10 au 31/12/2020, 13 patients suspects de peste ont été inclus dans l'étude dont les détails sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Répartition des patients inclus selon les SSD déclarants

SSD déclarant	N	Forme Clinique		Classification des cas	
		Bubonique	Pulmonaire	Confirmé	Suspect
Ambositra	5	5	0	4	1
Anjozorobe	1	1	0	1	0
Antananarivo- atsimondrano	1	1	0	0	1
Manandriana	4	3	1	0	4
Moramanga	2	1	1	2	0

V. Impact

Nous comptons déterminer de cette étude les caractéristiques de ces tests PONs, deux outils qui permettront de diagnostiquer 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 permettra 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 présentent un autre avantage majeur par l'utilisation d'une matrice clinique moins invasive (le prélèvement capillaire) 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-RatFertilité			Contrôle de la fertilité du rat noir réservoir de la peste à Madagascar : évaluation au laboratoire et sur terrain		
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg		Date de rédaction 26/01/2021 Lieux des travaux Antananarivo Budget total 2000 €	
		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
- Minoarisoa RAJERISON , Unité peste, mino@pasteur.mg					
- Michel RANJALAHY , Unité peste					
Co-investigateurs hors IPM :					
- Andoniaina RAHARISOLOFO , Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo					
- Olivat RAKOTO ALSON , Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo					
- Rhodes MAKUNDI , SUA, Morogoro, Tanzanie					
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :			
01/03/2020	28/02/2021	12			
Financements :					
Institut Pasteur de Madagascar, Université China					
Mots-clés : Peste, réservoirs, contraceptifs, Madagascar					

I. Contexte et justification

Les rats sont réservoirs de plusieurs maladies entre autre la peste et la leptospirose, et aussi ravageurs des cultures et des biens. A Madagascar, les moyens de lutte contre les rongeurs consistent en l'utilisation des pièges, des raticides ainsi que des animaux prédateurs des rongeurs. Une nouvelle technique qui contrôle la fertilité des rats en utilisant les hormones contraceptives est envisagée afin de réduire la capacité de reproduction des rats. L'usage des hormones contraceptives a été déjà étudié en Chine et en Tanzanie. Les résultats montrent qu'elles peuvent réduire la fertilité de leurs rongeurs lors de l'étude au laboratoire. Dans ce contexte, la question de recherche posée est : est-ce que les hormones contraceptives diminuent la fertilité de rat noir qui est le principal réservoir de la peste à Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude consiste à évaluer l'efficacité des hormones contraceptives sur la reproduction du rat noir *Rattus rattus*. Les objectifs spécifiques consistent à (1) mettre au point l'utilisation des hormones contraceptives, (2) observer les modifications au niveau des organes reproducteurs et sur les spermatozoïdes, (3) évaluer l'effet de ces hormones sur la reproduction des rats au laboratoire et (4) tester les hormones contraceptives sur terrain. Cela afin de déterminer si les hormones contraceptives peuvent réduire la fertilité des rats au laboratoire et sur terrain.

III. Méthodes

Deux hormones synthétiques quinnestrol (à base d'œstrogène) et levonorgestrel (à base de progestérone) ont été utilisées. Deux doses 10ppm et 50ppm incorporées dans un appât attractif pour les rats ont été distribuées pendant 7 et 14 jours. Des rats noirs adultes mâles et femelles ont été choisis. La consommation des appâts, la variation des poids de rats et la modification au niveau des appareils reproducteurs et du sperme ont été observées. L'effet des hormones a été évalué sur la reproduction en formant des couples traités et des couples non traités. Une évaluation sur le terrain a aussi été réalisée avec l'utilisation de la dose 10ppm pendant 14 jours, suivie des captures utilisant les pièges qui capturent les rats vivants.

Durant l'étude, les rats ont été suivis au laboratoire puis disséqués tout en respectant le bien-être animal.

IV. Résultats et discussion

Les résultats ont montré que les hormones ont un effet sur la fertilité des rats femelles (raccourcissement, œdème et hyper vascularisation de l'utérus) mais un peu moins d'effet chez les mâles (réduction de la motilité progressive de spermatozoïdes chez 50ppm à 14 jours). La consommation des appâts diminue avec la concentration élevée en hormones qui pourrait être liée au goût ou odeur des hormones perceptible par les rats. Le poids des rats diminue chez les rats traités par rapport au témoin.

Sur le terrain, il n'y a pas de différence significative sur les paramètres observés chez les rats noirs capturés dans la zone traitée et la zone non traitée (appât 10ppm pendant 14 jours). Comme la consommation n'est pas exclusive, la durée de 14 jours ne suffit pas pour avoir un résultat positif.

Les résultats sur la reproduction des rats traités sont en cours.

V. Impact

Cette étude nous permettra de proposer une technique pour maîtriser l'augmentation de la densité de la population murine afin d'éviter le problème de la dispersion des puces quand les rats sont morts en cas d'utilisation des raticides, méthode pratiquée quotidiennement par la communauté.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-SWM		Etude de la circulation de la peste dans le Parc naturel de Makira	
Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA		Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg - Cynthia Haingotiana MARTIN , Unité d'Epidémiologie et de Recherche clinique (EPI-RC), martinhcynthia@gmail.com - Hélène GUIIS , CIRAD, Unité EPI-RC, helene.guis@cirad.fr , ghelene@pasteur.mg		Date de rédaction 26/01/2021 Lieux des travaux Antananarivo Budget total 2000 €	
Investigateurs hors IPM : - Ferran JORRI , CIRAD, Montpellier, France - Pierre WALTER , Wildlife Conservation Society, Madagascar			
Date début : 08/2020	Date fin : 07/2021		
Financements : CIRAD : PA 14.66			
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, petits mammifères, puces, Makira, Madagascar			

I. Contexte et justification

Le projet SWM (« Sustainable Wildlife Management ») est un programme de gestion durable de la faune sauvage à Makira. Les résultats d'une étude liée à la consommation de la viande de brousse menée dans les 10 sites d'interventions du projet SWM aux alentours du Parc naturel Makira (Maroantsetra), suggèrent que les tenrecs (*Setifer setosus* et *Tenrec eucadatus*) figurent parmi les espèces les plus consommées. Comme les petits mammifères et notamment les tenrecs sont des réservoirs de maladies zoonotiques, il est intéressant de déterminer les pathogènes qui pourraient circuler chez les petits mammifères terrestres de la zone. Dans le présent projet, nous avons choisi de travailler sur la peste pour différentes raisons : 1) la peste est un problème de santé publique majeur à Madagascar, 2) des foyers épidémiques évocateurs de peste bubonique ont été rapportés par certaines communautés rurales du parc naturel (PNAT) de Makira, mais non investigués, 3) les petits mammifères comme les tenrecs, pourraient jouer le rôle de réservoirs sauvages de *Yersinia pestis*, notamment dans les zones de transition entre la forêt et les zones habitées, 4) des mesures préventives assez simples permettant de réduire les risques liés à la chasse peuvent être implémentées. L'objectif principal de l'étude est de déterminer si *Yersinia pestis* circule chez les réservoirs et les vecteurs que sont les micromammifères et leurs puces, afin, si cet agent pathogène est présent, de proposer des mesures adéquates pour la surveillance et la prévention des cas de peste issus du contact avec les animaux porteurs. Ce projet rentre dans le cadre de la préparation de la thèse vétérinaire de Mademoiselle Cynthia Haingotiana Martin.

II. Objectifs spécifiques

- Déterminer la diversité des petits mammifères terrestres ;
- Déterminer la diversité des puces chez les petits mammifères ;
- Détecter la circulation de la peste chez les petits mammifères et leurs puces à travers des analyses sérologiques, moléculaires et bactériologiques ;
- Proposer des mesures de surveillance et de prévention durables en vue de réduire les risques d'apparition de la peste ou d'autres zoonoses dans la région de Makira.

III. Méthodes

Les travaux de terrain seront entrepris du mois de novembre 2020 jusqu'au mois de mai 2021. Cette période correspond à la période où les tenrecs, un des groupes d'espèces de petits mammifères les plus consommés à Makira, sont le plus actifs. Pour ce faire, des pièges « Sherman » et « National » seront installés afin de cibler divers habitats (forêt, lisière et village). Pour pouvoir détecter si la peste est présente avec un taux de prévalence limite de 1% et avec un risque d'erreur de 5%, il faut échantillonner au moins 300 petits mammifères. Les individus capturés feront l'objet de divers prélèvements biologiques afin de détecter la présence potentielle de la peste à travers des analyses bactériologiques, sérologiques et moléculaires. En outre, les espèces de puces seront également collectées pour une identification morphologique suivie d'un diagnostic moléculaire de *Y. pestis*.

IV. Résultats attendus

La présente étude nous permettra de mettre en évidence la circulation potentielle de *Y. pestis* chez les petits mammifères du Parc naturel de Makira à travers les différentes analyses. Par ailleurs, l'étude sur les puces nous permettra non seulement de connaître leur diversité mais aussi leur portage potentiel de la bactérie *Y. pestis*.

V. Impact

La présente étude nous permettra de savoir si *Y. pestis* circule chez les petits mammifères et les puces du PNAT de Makira et de renforcer les mesures de surveillance et de prévention dans le parc et les villages avoisinants.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-VIABILITE		Suivi de la viabilité de <i>Yersinia pestis</i> , agent de la peste, dans les cadavres pestueux : 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		Date de rédaction 09/02/2021 Lieux des travaux Foyers des Hautes Terres Centrales, Madagascar Budget total 20 000 \$	
Co-investigateurs hors IPM : - Thomas BUTLER , The Ross University School of Medicine Portsmouth, Dominica, USA - Eric BERTHERAT , OMS, Genève, Suisse			
Date début : Février 2017	Date fin : Décembre 2022		
Financements : The Ross University School of Medicine Portsmouth, USA			
Mots-clés : peste, viabilité, cadavres pestueux, Madagascar			

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 le plus souvent liés 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 (MinSan) (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 est 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 pestueux humains d'où le choix du 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 aussi 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 comptes des résultats obtenus.

III. Méthodes

- Un local dédié au projet sera construit près de l'Animalerie Peste.
- Des captures de rongeurs seront effectuées, suivies 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 MinSan 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,

Il y 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

Compte tenu de l'urgence sanitaire en 2020, ce projet ne faisait pas partie des activités essentielles de l'IPM ce qui a eu un impact sur la finition de la construction du local dédié au projet car les personnels des Moyens Généraux n'étaient pas disponibles.

Avancement du projet :

- Le local a été réceptionné en décembre 2020 avec le Service des Moyens Généraux.
- Le SOP pour la vérification de l'efficacité du HTH sur *Y. pestis* a été rédigé et mené au laboratoire sur une suspension de *Y. pestis* à une densité de 0,5 McFarland. Les résultats ont montré qu'après contact avec du HTH à 2% (utilisé selon les recommandations du Programme National de Lutte contre la Peste) pendant 10, 15 ou 20 minutes, *Y. pestis* est éliminé après culture sur milieu sélectif CIN.
- Le dossier pour le Comité d'éthique animale ainsi que le SOP du protocole d'étude sont en cours de préparation pour validation par le Service HSQE.

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.

VI. Productions scientifiques

- Néant

RISE-Program		Projet Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation (RISE)	
Correspondants : Voahangy RASOLOFO Nicole PRADA		Email : vrasolof@pasteur.mg , nicole.prada@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Responsable des activités : - Voahangy RASOLOFO , Direction scientifique IPM, <i>Chief of Party</i> - RISE Coordonnatrice scientifique : - Nicole PRADA		Date de rédaction 25/02/2020 Lieux des travaux Madagascar Budget total 7 500 000 USD	
Collaborateurs hors IPM : Ministère de la santé publique (PNLP, DVSSSE-R, DPEV, ...), Fondation Mérieux, Institut Pasteur (Paris), PMI, ACCESS, MAHEFA, IMPACT, VectorLink, CIRAD, IRD, Epiconcept, Université d'Antanarivo, Université de Bordeaux, Université de Montréal, University College London			
Date début : 18/07/2019	Date fin : 30/09/2024		
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), activités de surveillance 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.

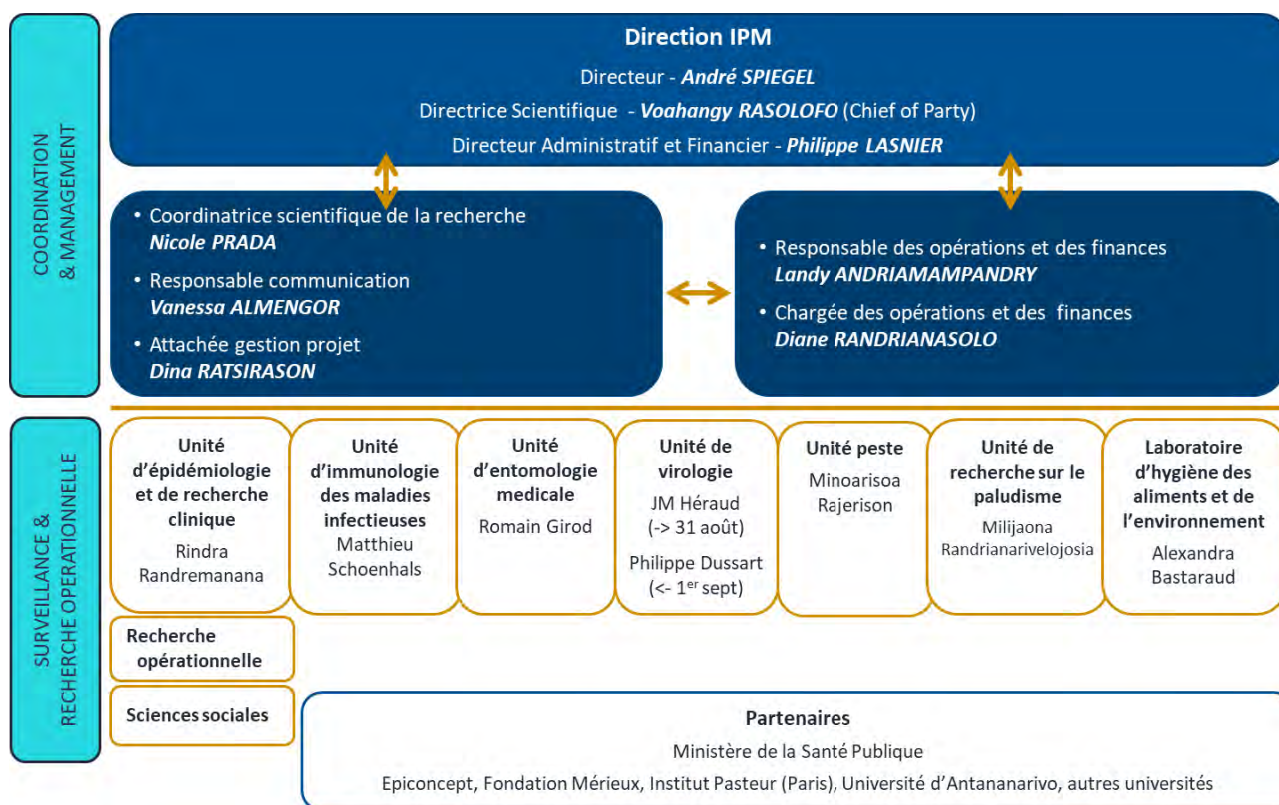


Figure 1 : Organigramme du projet RISE

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

- 21 janvier : présentation du projet RISE au MinSanP.
- 19 avril : suite à l'apparition de l'épidémie de COVID-19 à Madagascar, accord de l'USAID pour financer certaines activités de réponse à la pandémie de COVID-19 (diagnostic, surveillance).
- Août : rédaction du plan d'activité pour l'année 2 (oct.2020-sept.2021) du projet RISE.
- Novembre : rédaction du rapport annuel de l'année 1 (oct.2019- sept.2020).

- Démarrage (ou continuation) de plusieurs activités :
 - o Renforcement de la réponse au COVID-19 : (i) tests de diagnostic COVID-19 à l'IPM (Antananarivo) et à Toamasina avec le Laboratoire mobile, communication quotidienne des résultats aux autorités de santé décisionnelles et aux médecins prenant en charge les patients ; (ii) études pour estimer l'incidence cumulée de l'infection par le COVID-19 dans la population ; (iii) formation du personnel des hôpitaux régionaux au diagnostic moléculaire du COVID-19 ; (iv) renforcement des capacités des Centres de surveillance biologique sentinelle (CSB_R) pour la collecte et le transport appropriés des spécimens pour le test de diagnostic COVID-19 à Antananarivo (fiches **Viro-SurCOVID**, **EPI-RC SENTFI BIO** et **IMI-Sérodiagnostic COVID-19**)
 - 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) : démarrage de l'investigation et des supervisions mensuelles (fiche **EPI-RC-mCCM**) ;
 - o TES : étude d'efficacité des thérapeutiques antipaludiques (fiche **URP TET 2020**) ;
 - 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**) ;
 - o SARI : surveillance du virus de la grippe et du virus respiratoire syncytial (RSV) chez les enfants souffrant d'infections respiratoires aiguës sévères (SARI) dans deux hôpitaux pédiatriques (fiche **Viro RISE-IRA**) ;
 - o 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 et collection des données (entretiens) dans les 3 zones d'étude : Fénérive-Est, Miandrivazo et Manakara (fiche **EPI-RC-PREG_EVAL**) ;
 - o WASH-QUALITY : préparation de l'activité sur l'analyse de la qualité des eaux de 280 CSB identifiés par les partenaires de l'USAID et première mission de récolte d'échantillons dans le district de Maintirano (fiche **LHAE**) ;
 - o Peste : préparation et réponse à la saison pesteuse (fiches **Peste-LC** et **Peste-CCOMS**) ;
 - o Activités de Transfert de connaissances : réunions de préparation avec les différents partenaires (MinSanP, USAID, autres partenaires techniques et financiers, Université de Montréal), préparation des plans de Transfert de connaissances pour les projets VACC et COVIH-OI, préparation de notes de recherche sur différents projets passés de l'IPM et préparation du site internet du groupe SaSS ;
 - o Formation « Systèmes d'information géographique appliqués à l'épidémiologie et aux recherches opérationnelles » (30 novembre-4 décembre).
 - o Préparation de l'activité VACC « Analyse qualitative de la vaccination à Madagascar » prévue pour 2021 : réunions du Comité de Pilotage pour définir les objectifs et le protocole (fiche **EPI-RC VACC**).

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 MinSanP et aux partenaires permettront d'orienter la prise de décision en santé publique et le partage d'informations, grâce à des outils innovants (webinar, plans de transfert de connaissances, notes de recherche...).

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 : Rila RATOVOSON Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : rila@pasteur.mg , niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Mattieu SCHOENHALS , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, schoenhals@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries, Unité des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Crisca RAZAFIMAHATRATRA , Unité EPI-RC, crisca@pasteur.mg - Mame Diarra Bousso NDIAYE , Unité des Mycobactéries, ndiyemame@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH , Unité des Mycobactéries, astrid.knoblauch@pasteur.mg Nicole PRADA		Date de rédaction : 01/03/2021 Lieux des travaux : Antananarivo, MG Yaoundé, Cameroun Budget total : 990 000€ dont 156 000 € pour l'IPM	
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 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		
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'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande, dans un contexte de forte incidence à la tuberculose (TB) 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 (QuantIFERON et T-SpotTB) et HBHA en comparaison avec le test d'intradermoréaction 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 impliquera un suivi longitudinal sur deux cohortes par pays : une première cohorte A de cas index, composée de tout individu atteint d'une TB pulmonaire maladie confirmée, une seconde cohorte (B) de sujets contacts intradomiciliaires (CIDs, n=1250) de cas index de TB pulmonaire maladie 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 évaluée. Les ITL seront prédites à partir de la population IDR et IGRA négative 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. Etat d'avancement

Bien que le projet ait obtenu l'approbation du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale en 2019, la pandémie de COVID-19 n'a permis le lancement officiel du projet qu'au dernier trimestre 2020. Par ailleurs, un amendement du protocole a reçu l'approbation du CERBM pour l'ajout d'un volet diagnostic et sérologie du COVID-19 dans le projet (MSANP/CERBM du 12/08/2020).

Les formations des équipes de terrain se sont tenues en aout – juillet 2020. Les visites de courtoisie ont été faites en septembre 2020. Un kick off meeting avec les sites collaborateurs a été organisé le 30 octobre 2020 et les inclusions ont démarré en novembre 2020. A ce jour, 47 cas index et 113 cas contacts ont été inclus dans l'étude.

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 tuberculose 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

- **Kick off meeting : Réunion de lancement officiel du projet APRECIT.** Le 30 juillet 2020 à Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

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 : - Rila RATOVOSON , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), rila@pasteur.mg - Perlinot HERINDRAINY , Unité EPI-RC, 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		Date de rédaction 08/02/2020 Lieux des travaux Antananarivo Renivohitra, Antananarivo Atsimondrano. Madagascar Budget total 93 893,12 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Julio RAKOTONIRINA , CHU de Soins et de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA), Antananarivo, Madagascar. - 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. - Cassidy RIST , Center for Public & Corporate Veterinary Medicine Virginia-Maryland College of Veterinary Medicine.			
Date début : 20/11/2017	Date fin : 31/03/2020		
Financements : African Academy of Sciences: Grand Challenges Africa			
Mots-clés : Tuberculose pulmonaire, femmes enceintes, papier buvard			

I. Contexte et justification

La tuberculose (TB) est l'une des principales causes de décès chez les femmes en âge de procréer. Chez la femme enceinte, la TB augmente les risques de pathologies 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 des femmes enceintes âgées de 15 ans et plus adressées aux Centres de Diagnostic et de Traitement de la tuberculose (CDT) pour une suspicion de TB pulmonaire ou pleurale avec un suivi à 6 mois de l'inclusion. Les sites d'études sont constitués de quinze CDT

à Antananarivo Renivohitra (CHUSSPA, SMR Befelatanana, EKAR Anosizato, Prison Centrale Antanimora, CENHOSOA, CHDI Ambohidroa, DU Isotry Central, Hôpital Luthérien 67Ha, CSBU Ambohipo, CSBU Anosipatrana, DU Ambohimanarina, CSBU Analamahitsy, CSBU Tanjombato, OSTIE Behoririka, AMIT Behoririka) puis, de deux autres CDT à Antananarivo Atsimondrano (CHU Fenoarivo et CHRD Itaosy).

III.2. Collecte des échantillons

Des prélèvements pulmonaires (crachat ou liquide pleural) et sanguins sont collectés pour chaque femme incluse. Les prélèvements sanguins veineux sont collectés dans des tubes PAXgene pour l'extraction d'ARN et des tubes QuantiFERON TB-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.

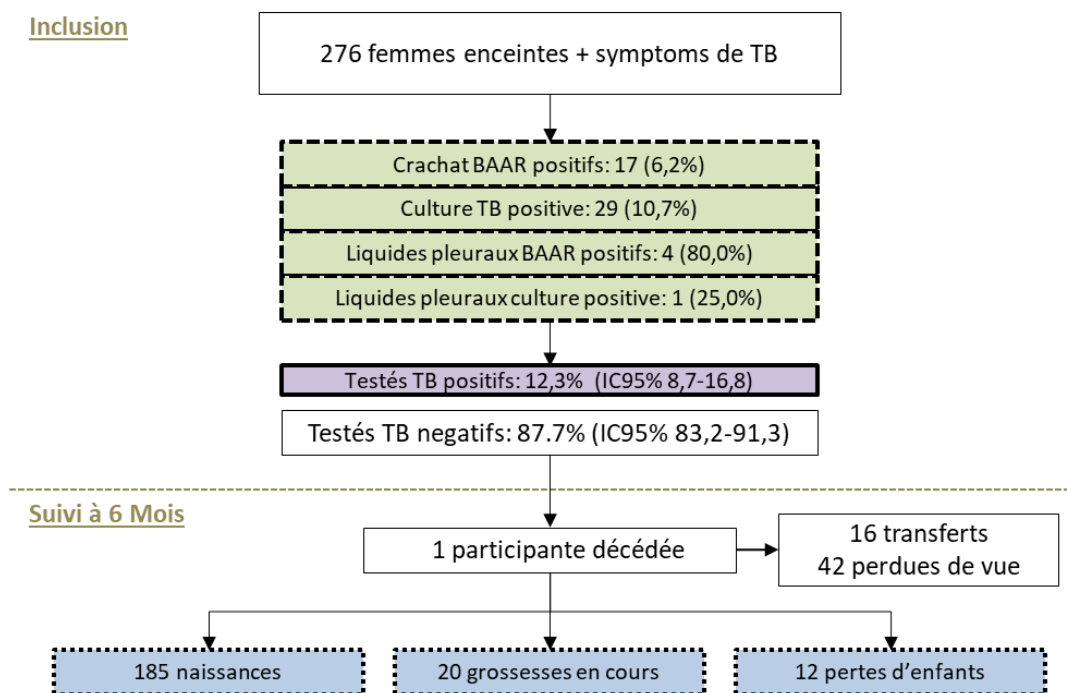
III.3. Analyses biologiques

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). A la fin de la période de recrutement, 276 femmes enceintes avec une suspicion de TB ont été incluses avec une visite de suivi à 6 mois (Figure 1). Cinquante neuf visites n'ont pas pu être effectuées pour cause de déménagement, de changement de localités, de refus ou de décès.



IC, Intervalle de confiance; TB, tuberculose

Figure 1 : Organigramme d'inclusion et de suivi des participantes

V. Perspectives

- Les analyses statistiques sont en cours. Un premier article a été soumis et est en cours de révision auprès de *l'International Journal for tuberculosis and lung diseases*.
- Une mise à l'échelle du projet, avec un déploiement sur tout le territoire Malgache a reçu un financement du Grand Challenges Canada.

VI. Productions scientifiques

- 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.	
Correspondant à Madagascar : 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 HERINDRAINY , 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 01/03/2021 Lieux des travaux Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Sante Publique Analakely (CHUSSPA) Antananarivo Budget IPM 14.000,00 €	
Co-investigateurs 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. Coordinateur Labo Multicentrique - Delia Goletti , INMI Lazzaro Spallanzani, Italy. PI Multicentrique			
Date début : 08/2018	Date fin : 08/2020		
Financements : Fondation Mérieux (Lyon, France)			
Mots-clés : Tuberculose, traitement, QuantiFERON-TB Gold Plus, HBHA, Suivi			

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 des antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Récemment, une combinaison d'un test IGRA commercial (QuantiFERON-TB Gold Plus ou QFT-P) 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-P et de HBHA dans cinq pays (Bangladesh, Liban, Georgie, Paragay et Madagascar).

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale et observationnelle dans le cadre d'une étude multicentrique. 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 avec une TB pulmonaire confirmée, VIH séronégatifs et n'ayant pas encore commencé un traitement antituberculeux de plus de 4 ans sont inclus. Une prise de sang pour les tests QFT-P et HBHA ainsi que le l'hémoglobine glyquée

(HbA1C) pour détecter le diabète est effectuée pour toute personne incluse ainsi qu'au 2^{ème} 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) après un amendement du protocole pour le recrutement d'une cohorte de donneurs sains supplémentaires en 2020 (Autorisation N°160-MSANP/CERBM). De janvier 2019 à novembre 2020, 82 patients diagnostiqués TB pulmonaire, dont 59 ont terminé le suivi au 8^{ème} mois, ainsi que 50 donneurs sains ont été inclus. Une association entre l'évolution du traitement et les résultats des tests immunologiques a été observée (Chedid et al. IJID, 2020 ; Chedid et al. Front Immunology, 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

- **Association of baseline white blood cell counts with tuberculosis treatment outcome: a prospective multicentered cohort study.** Chedid C, Kokhreizde E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, Russomando G, Acosta CCD, Arenas R, Ranaivomanana P, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Rakotosamimanana N, Hamze M, Ismail MB, Bayaa R, Berland JL, Delogu G, Endtz H, Ader F, Goletti D, Hoffmann J; HINTT working group within the GABRIEL network. Int J Infect Dis. 2020; 100:199-206. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.017. IF: **3,202**

VI.2. Communications orales

- **Multi-country validation of RISK6, a 6-gene transcriptomic signature, for tuberculosis diagnosis and monitoring treatment outcome.** Bayaa R, Ndiaye M, Ranaivomanana P, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Hoffman J, Rakotosamimananana N. 11^{ème} Meeting du réseau GABRIEL. 07 au 09 décembre 2020, présentation en ligne.
- **Multi-country validation of RISK6, a 6-gene transcriptomic signature, for tuberculosis diagnosis and monitoring treatment outcome.** Ndiaye M, Bayaa R, Ranaivomanana P, Razafimahatratra C, Hoffman J, Rakotosamimananana N. Parlure IPM du 18 novembre 2020.

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 à Madagascar : 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 - Holy ANDRIAMAMONJISOA , Unité des Mycobactéries, aholy@pasteur.mg - Marie Sylvianne RABOBOARIVELO , Unité des Mycobactéries		Date de rédaction 26/02/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Fianarantsoa Madagascar Côte d'Ivoire, Afrique du Sud, Ouganda Budget total 9.255.810 € dont 440.414 €			
Co-investigateurs hors IPM : - Dr Mihaja RABERAHONA , Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Madagascar ; CHU Joseph Raseta de Befelatanana (CHUJRB) - Dr José MIRO , Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Espagne - Dr Maryline BONNET , Institut de Recherche pour le Développement (IRD), France - Prof Alexandra CALMY , Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Suisse - Dr Conrad MUZOORA , Médecins Sans Frontières- Epicentre, Ouganda - Prof Robert WILKINSON , Université of Cape Town (UCT), Afrique du Sud - 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			Durée (mois) : 60	
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

- 1) Evaluer l'impact d'un schéma thérapeutique intensifié (INTENSE-TBM) 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.
- 2) 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. Méthodologie

Un essai contrôlé randomisé multicentres sera réalisé dans 4 pays d'Afrique (Côte d'Ivoire, Ouganda, Afrique du Sud et Madagascar). A Madagascar, deux sites cliniques à Antananarivo et à Fianarantsoa participeront aux essais cliniques. Les patients chez lesquels une TBM est suspectée seront randomisés 1: 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 seront analysées.

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 antituberculeux lors des essais cliniques à Madagascar.

IV. Etat d'avancement

L'année 2020 a été marquée par le suivi des soumissions de protocole aux autorités éthiques et réglementaires des quatre pays participants ainsi que la rédaction et validation des procédures opérationnelles standardisées.

En raison du COVID-19, la visite annuelle des sites n'a pas pu être physiquement effectuée et le suivi de ces sites a été effectué avec un outil de collecte d'information à distance.

Tous les personnels impliqués dans l'essai ont été invités à fournir des certifications GCP et / ou GCLP. En outre, une formation d'une semaine a été menée à Madagascar avec une équipe locale sur place et des experts externes via des plateformes en ligne pour 18 participants de 4 institutions différentes (CICM, IPM, CHUJRB, CHU Tambohobe) participant à l'essai, dont deux de l'IPM.

Pour Madagascar, les visites d'initiation avec les premiers recrutements ont été effectuées en 2021.

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

- "**Aperçu du projet INTENSE-TBM**". Ambrosioni J et le consortium INTENSE-TBM. Red De Investigación en SIDA (RIS), 21-22 Février 2020, Madrid (Espagne).
- **Progress on the LASER-TBM and INTENSE TBM trials**. Angharad D. International Tuberculosis Meningitis Research Consortium Annual Meeting 2020, Novembre 2020, Afrique du Sud.

VI.3. Communications affichées

- Néant

TB-MTBVAC			Le test QuantiFERON-TB Gold Plus pour dépister l'infection tuberculeuse chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 12 ans à Moramanga, Madagascar et à St Louis, Sénégal		
Correspondants :		Email :		<p>Date de rédaction 01/03/2021</p> <p>Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Saint Louis, Sénégal</p> <p>Budget total 5 537 092,87€ dont 375 444 € pour l'IPM</p>	
Rila RATOVOSON		rila@pasteur.mg			
Niaina RAKOTOSAMIMANANA		niaina@pasteur.mg			
		Tél : + 261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Paulo RANAIVOMANANA, Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Harizaka Emmanuel ANDRIAMASY, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), mano@pasteur.mg - Maheniasy RAKOTONDRAINPIANA, Unité EPI-RC, .maheniasy@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg 					
Co-investigateurs hors IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> - Todisoa ANDRIATAHINA, 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 :	Date fin :	Durée (mois) :			
01/01/2018	31/12/2020 étendu à 2022	52			
Financements :					
<ul style="list-style-type: none"> - 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 TB, deux des sites d'études éligibles pour des essais cliniques vaccinaux à Madagascar et au Sénégal bénéficieront d'un renforcement de capacité et d'une collecte de données épidémiologiques sur l'infection TB pédiatrique afin de préparer ces sites pour des essais cliniques vaccinaux. A Madagascar, ce projet de recherche a été mis en place à Moramanga, qui a été défini comme site de recherche de l'Institut Pasteur de Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif principal est de préparer le site de Moramanga pour des essais cliniques sur de nouveaux vaccins contre la TB. Plus spécifiquement, le projet comprend deux volets:

Volet 1 : 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 (Intracullular staining -ICS- et Whole blood assays -WBA-), ii) Implémentation des techniques à Madagascar, iii) 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 de la prévalence de l'ITL par le QFT chez des enfants de 1, 2,5 et 12 ans au site de Moramanga.

IV. Etats d'avancement

Les capacités de l'IPM pour l'utilisation des tests immunologiques ont été validées par l'Université de CapeTown partenaire. 502 enfants âgés de un, deux, cinq et douze ans ont été inclus dans le volet étude épidémiologique (figure 1). La prévalence de l'infection tuberculeuse latente à partir du QFT a été estimée à 4,6% (IC95% : 2,9 – 6,8). Des analyses plus approfondies sont en cours. Il a été prévu de revisiter les enfants qui ont présenté une infection tuberculeuse latente lors des enquêtes de 2019 pour voir leur évolution. Toutefois, la situation difficile due à la pandémie du COVID-19 n'a pas permis de collecter ces informations.

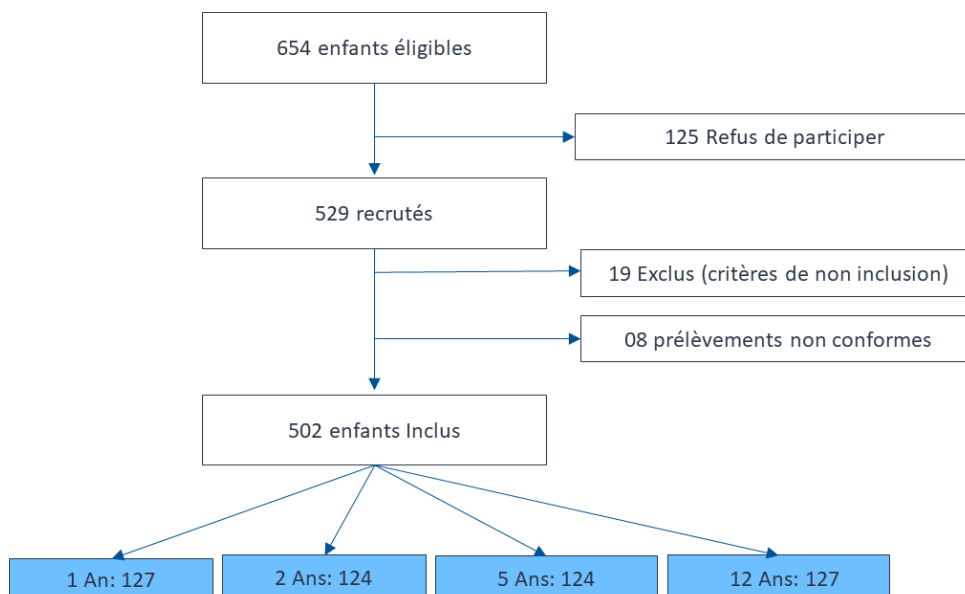


Figure 1 : Organigramme de l'inclusion des enfants dans l'étude de la prévalence de l'infection latente chez les enfants à Moramanga

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 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

- Néant

TB-KIDS		Evaluation des nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose intrathoracique de l'enfant dans trois villes d'Afrique subsaharienne : Abidjan (Côte d'Ivoire), Yaoundé (Cameroun) et Antananarivo (Madagascar)	
Correspondant : Voahangy RASOLOFO		Email : vrasolof@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), rrandrem@pasteur.mg - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité EPI-RC, aina@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg		Date de rédaction 10/03/2021 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, Paris - 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 , Service de Pédiatrie de l'Hôpital Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana (HUJRB), Antananarivo - Lovaniaina RAVELOMANANA , Hôpital Universitaire Mère et Enfant Ambohimandra (HUMEA), Antananarivo - Dina Hasina RANOCHARISON, Gabrielle Prisca Emmylou ANDRIANAH , Service de Radiologie, CHU Andohatapenaka, Antananarivo - Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) , Ministère de la Santé Publique, Madagascar			
Date début : Juin 2014	Date fin : 31/12/2023	Durée (mois) : 114	
Financements : Fondation TOTAL			
Mots-clés : Tuberculose pédiatrique, diagnostic, algorithmes, 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

L'inclusion et le suivi des patients sont achevés dans les 3 pays. Une réunion du comité de pilotage du projet (composé de chercheurs et cliniciens des 3 pays) a eu lieu à l'IPM les 14 et 15 janvier 2020, et une autre réunion par téléconférence le 26 août 2020. La description des données obtenues et les résultats des premières analyses ont été présentés. La valorisation des résultats a été discutée.

La rédaction de l'article princeps est en cours.

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

UBE-BIRDY 2		Bacterial Infections and Antibiotic Resistant Diseases among Young children in Low Income Countries - BIRDY 2	
Correspondants :		Email :	
- Tania CRUCITTI		tcrucitti@pasteur.mg	
- Jean-Marc COLLARD , jusqu'au 30 septembre		jean-marc.collard@ips.ac.cn	
- Mamitina Alain Noah RABENANDRASANA		rnoah@pasteur.mg	
- Aina HARIMANANA , Unité d'Epidémiologie et Recherche clinique		aharim@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 , birdy2@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM :			
- Jean-Marc COLLARD , Experimental Bacteriology Lab embedded in the Center for Microbes, Development and Health, Institut Pasteur of Shanghai			
- Perlinot HERINDRAINY , ICF, Perlinot.Herindrainy@icf.com			
- Didier GUILLEMOT , Bich-Tram HUYNH , Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Maladies Infectieuses (PhEMI), Institut Pasteur, Université de Versailles St Quentin, Paris.			
- Maud SEGUY , Magali HERRANT , 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 Ambatomainty, 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 :	Date fin :	Durée (mois) :	
29/10/2018	28/10/2021	36	
Financement :			
Direction de la Coopération Internationale de Monaco , Monaco.			
Mots-clés : Infections pédiatriques, résistances aux antibiotiques, communautaire.			

Date de rédaction

29/01/2020

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 (OMD4) 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

III.1. Population de l'étude et recrutement

Cohorte prospective materno-pédiatrique (600 couples mère-enfant) dans trois quartiers du 3^{ème} 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

L'année 2020 a été marquée par la pandémie de COVID-19 avec une période de confinement allant de mars à août à Madagascar. Les 2 sites d'études ont été parmi les villes les plus touchées par la COVID-19. Les évaluations médicales ont été les principales activités maintenues.

IV.1. Résumé des inclusions et des suivis

	Total N	Antananarivo N (%)	Moramanga N (%)
Femmes enceintes			
Inclusion	627	318 (51)	309 (49)
Arrêt avant la fin des suivis	101	52 (51)	49 (49)
Bébés BIRDY			
Inclusion	536	270 (50)	266 (50)
Nés avant 37 SA	49	33 (67)	16 (33)
Arrêt avant la fin des suivis	84	36 (43)	48 (57)
En cours de suivi	89	89 (100)	0
Volet One Health			
Nombre de foyers investigués	145	77 (53)	68 (47)

Les analyses statistiques des données incluant les évaluations des facteurs de risques d'infection aux bactéries résistantes et de la prématurité sont prévues pour l'année 2021.

IV.2. Résultats préliminaires de l'étude « One Health »

Nous avons inclus 145 foyers sur les deux sites dont 77 à Antananarivo et 68 à Moramanga. Nous avons pu isoler 820 souches bactériennes résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) qui se répartissent comme suit : *Escherichia coli* (n=330), *Klebsiella pneumoniae* (n=90), *Acinetobacter* sp. (n=121), *Citrobacter* sp (n=34), *Enterobacter* sp. (n=38), autres bactéries à Gram négatif (n=34), non identifiées (n=162) et 11 souches appartenant au genre *Chromobacterium*. Les analyses génomiques : séquençage de génome complet, génomique comparative, phylogénomique et analyses du résistome (ensemble de gènes de résistance présents dans une souche) et les antibiogrammes des souches sont prévues pour l'année 2021.

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.
- Estimation de la prévalence, identification des facteurs de risque et des 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.
- Caractérisation au niveau génomique des souches de bactéries résistantes circulantes au sein du foyer à travers différents compartiment homme, animaux, aliments et environnements.
- Augmentation de la puissance de l'étude One Health en compilant les données (510 séquences de génomes complets d'*E. coli* résistant aux C3G) du projet AMR réalisé en collaboration avec Dr Noellie GAY (CIRAD, Montpellier).

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child 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. *J Antimicrob Chemother.* 2020 75(7): 1736-1746. IF : 5,439
- ***Klebsiella pneumoniae* carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, genomic diversity and risk factors.** Huynh BT, Passet V, Rakotondrasoa A, Diallo T, Kerleguer A, Hennart M, Lauzanne A, Herindrainy P, Seck A, Bercion R, Borand L, Pardos de la Gandara M, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Vray M, Garin B, Collard JM, Rodrigues C, Brisse S. *Gut Microbes.* 2020; 11(5):1287-1299. IF : 7,740

UBE-JHU		Sérologie diphtérie	
Correspondant : Tania CRUCITTI Jean-Marc COLLARD , jusqu'au 30 septembre		tcrucitti@pasteur.mg jean-marc.collard@ips.ac.cn Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/01/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total \$ 10 000
Co-investigateurs de l'IPM : - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité de Bactériologie Expérimentale (UBE) solohery@pasteur.mg - Lala RAFETRARIVONY , UBE, fetra@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique, aharim@pasteur.mg - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Jean-Marc COLLARD , PI of the Center for Microbes, Development and Health, Institut Pasteur of Shanghai, jean-marc.collard@ips.ac.cn - Jean-Michel HERAUD , Pôle de virologie, Fondation Institut Pasteur de Dakar, Jean-Michel.HERAUD@pasteur.sn - 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 : 09/08/2019	Date fin : 31/01/2021	Durée (mois) : 17	
Financements: Wellcome trust			
Mots-clés : Immunity ; anti-Diphtheria toxin IgG ; seroprevalence			

I. Contexte et justification

La diphtérie est une maladie infectieuse contagieuse due à *Corynebacterium diphtheriae* ou bacille de Löffler-Klebs, susceptible de produire une toxine touchant d'abord les voies respiratoires supérieures, puis le cœur et le système nerveux périphérique. Le taux de létalité est de 5 à 10 %. La diphtérie est acquise par contact direct ou par l'éternuement et/ou la toux. De 2011 à 2015, Madagascar est le troisième pays qui a enregistré le plus grand nombre de cas (1633 cas) après l'Inde (18 350 cas) et l'Indonésie (3203 cas) malgré l'existence du vaccin DTC (WHO 2017). Un cas de décès lié à la diphtérie a été rapporté dans la province de Mahajanga en 2017 (Rakotomalala RS et al.2020).

Comme la létalité de la diphtérie est presque entièrement due à la toxine diphtérique, l'immunité dépend principalement des anticorps contre la toxine. Ainsi, pour mieux suivre l'évolution épidémiologique de la maladie, des données de séroprévalence sont nécessaires ; cependant, Madagascar n'en dispose pas.

Grâce à la disponibilité des sérums collectés lors de la surveillance polio en 2016, nous allons pouvoir obtenir un aperçu des profils sérologiques des enfants de 6 à 11mois et de 8 à 15 ans vivant dans quelques districts de Madagascar.

II. Objectifs

Cette étude a pour objet d'évaluer le statut immunitaire contre la diphtérie dans deux groupes d'âge d'enfants (6-11 mois et 8-15 ans). Plus précisément, il s'agit de savoir si les enfants les plus jeunes (6-11 mois) étaient protégés contre la diphtérie (taux d'IgG antitoxine $\geq 0,1$ UI / ml) et si les enfants plus âgés (8-15 ans) auraient besoin d'une dose de rappel.

III. Méthodes

Les analyses ont été faites sur 547 serums d'enfant de 6-11 mois et de 8 à 15 ans habitant dans 5 districts de Madagascar (Antsalova, ATS ; Antananarivo renivohitra, ANT ; Mahajanga I, MAH ; Midongy atsimo, MID et Toliary I, TOL).

Les niveaux d'anticorps IgG spécifiques de l'anatoxine diphtérique (IgG anti-DT) ont été déterminés par la technique ELISA utilisant un kit commercial diphtheria toxoid (Euroimmun, Germany). Selon la recommandation du fabricant, les résultats de la concentration en IgG anti-DT sont classés sous quatre niveaux : $< 0,01$ UI/ml : absence de protection ; $0,01-0,099$ UI/ml : protection incertaine ; $0,1-1,0$ UI/ml : protection présente ; $> 1,0$ UI/ml : protection à long terme. Les deux derniers niveaux ont été considérés comme protecteurs contre l'infection selon le guide pour le diagnostic de la diphtérie (WHO 1999).

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel GraphPad Prism (version 8.0.1). Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison des moyennes de concentrations des deux groupes d'âge, le test χ^2 a été utilisé pour comparer le taux de positivité. Le niveau de signification a été fixé à 0,05.

IV. Résultats et discussion

Sur les 547 enfants testés, 76 (13,9 %) étaient séronégatifs, 283 (51,7 %) avaient une protection incertaine, 147 (26,8 %) étaient protégés mais à court terme et 41 (7,5 %) avaient une protection à long terme. Le taux de positivité (IgG anti-DT $\geq 0,1$ UI/ml) était de 34,36 % (188/547). Dans l'ensemble, la concentration médiane était de 0,06 UI/ml.

Les taux de positivité (IgG anti-DT $\geq 0,1$ UI/ml) ne différaient pas de manière significative entre les filles et les garçons ou entre ceux qui possédaient et ceux qui ne possédaient pas de carnet de vaccination.

Sur les deux groupes d'âge testés, le nombre d'enfants séronégatifs ($< 0,01$ UI/ml) était significativement plus élevé dans le groupe des 6-11 mois que dans celui des 8-15 ans (35/185 (18,9%) contre 41/362 (11,3%) ; $p=0,0151$). Un nombre significativement élevé d'enfants séronégatifs âgés de 6-11 mois était observé pour le district d'Antsalova (ATS, 15/49 (30,6%) vs ANT, 5/51 (9,8%) ; $p=0,0093$). La figure 1 montre la distribution des IgG anti-DT chez les enfants des deux groupes d'âge. Il est surprenant de constater que 58 % (107/185) des enfants âgés de 6 à 11 mois avaient un niveau d'anticorps IgG antidiphérique inférieur au seuil de protection (0,1 UI/ml), bien que 69 % (74/107) d'entre eux avaient une preuve de vaccination. Mais par rapport au groupe plus âgé, les enfants de 6 à 11 mois présentaient un taux de protection nettement plus élevé ($\geq 0,1$ UI/ml) (78/185 (42,2%) contre 110/362 (30,4%) ; $p=0,0075$). Le « Geometric mean concentration » (GMC) a été calculée pour les enfants ayant un titre d'IgG anti-DT $\geq 0,01$ UI/ml (limite de détection), et les résultats ont montré que la GMC des enfants de 6 à 11 mois était significativement plus élevée que celle des enfants de 8 à 15 ans (0,16 UI/ml contre 0,09 UI/ml respectivement ; $p=0,0002$).

Cinquante-sept pourcent (105/185) des enfants de 6 à 11 mois n'ont pas à la fois les niveaux d'anticorps protecteurs requis contre la diphtérie et la coqueluche qui sont $\geq 0,1$ UI/ml et ≥ 40 UI/ml, respectivement. La majorité de ces enfants (78/105 (74%)) sont issus de deux districts à faible couverture vaccinale (Midongy atsimo 59% et Antsalova 62%) (PEV2017).

Les résultats ont montré que 110/362 (30,4 %) des enfants de 8 à 15 ans avaient un niveau d'anticorps protecteur ($\geq 0,1$ UI/ml), le taux le plus élevé étant enregistré dans trois districts : Antsalova (26/67(38,8%) ; $p=0,0013$) ; Mahajanga I (32/81(39,51%) ; $p=0,006$) et Toliara (23/64 (30,26%) ; $p=0,0246$) (Figure2).

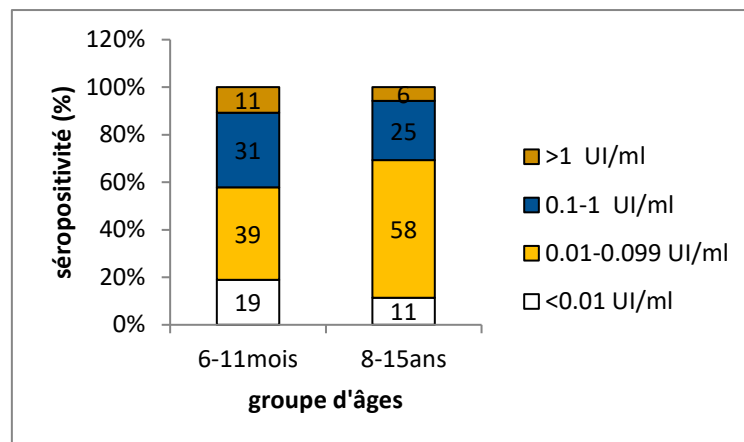


Figure 1 : La distribution des niveaux d'IgG anti-DT dans le sérum des enfants dans les deux groupes d'âge

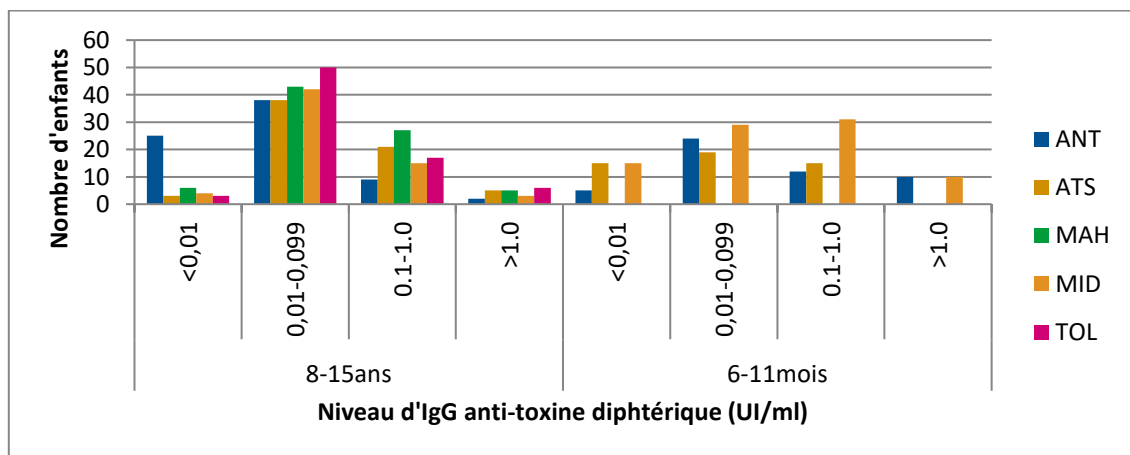


Figure 2 : Répartition des enfants par niveau d'IgG anti-DT, par tranche d'âge et par district

V. Impact

Cette étude nous a permis d'avoir un aperçu du profil sérologique vis-à-vis de la diphtérie des enfants recrutés dans quelques districts de Madagascar. En conclusion, une grande majorité d'enfants n'était pas protégée. Ainsi, le renforcement de la surveillance épidémiologique de la maladie et l'amélioration de la stratégie d'immunisation (introduction d'un vaccin de rappel pour les 8-15 ans et renforcement de l'immunisation primaire pour les 6-11 mois) constituent des actions à entreprendre pour lutter contre cette maladie qu'est la diphtérie.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Seroprevalence of pertussis in Madagascar and implications for vaccination.** Razafimahatratra SL, Wesolowski A, Rafetrarivony L, Heraud J-M, Jones FK, Cauchemez S, Razafindratsimandresy R, Raharinantoanina SJ, Harimanana A, Collard JM, Metcalf CJE. *Epidemiol Infect.* **2020**; 148 :e283. doi: 10.1017/S0950268820002800 IF : 2,152

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 Tania CRUCITTI		Email : jean-marc.collard@ips.ac.cn tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Lova ANDRIANONIMIADANA , alova@pasteur.mg et Azimdine Habib , Unité de Bactériologie Expérimentale, a.habib@pasteur.mg - Rindra V RANDEMANANA , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, rrandrem@pasteur.mg - Philippe DUSSART , Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS , Unité d'Immunologie des maladies infectieuses, schoenhals@pasteur.mg		Date de rédaction : 14/01/2021 Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar Bangui, République Centrafricaine Budget total : 2,300M*€ (425 822€ pour Madagascar)	
Co-investigateur 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 NAKOUNA , Dr Pierre-Alain RUBBO , Dr Alain FARRA , Dr Alexandre MANITAKIZA , Institut Pasteur à Bangui, RCA.			
Date début : 11/2017	Date fin : 31/12/2021		
Financements : Fondation Total, Odyssee 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. Objectif

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 les quartiers défavorisés d'Ankasina et d'Andranomanalina Isotry 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, âgés de 2 à 5 ans et vivant en Afrique subsaharienne. La grande majorité des enfants présentant un retard de croissance (70%) avaient présenté une prolifération (ou surcroissance) bactérienne dans l'intestin grêle, 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 "déclouonnement" du microbiome du tractus gastro-intestinal caractérisé par une présence accrue de bactéries oropharyngées de l'estomac jusqu'au colon, remettant en cause la vision actuelle d'un retard de croissance résultant uniquement d'une surstimulation de l'intestin grêle causée par des crises récurrentes causées par des agents pathogènes entériques.

Nous avons également réalisé une analyse des parasites intestinaux par microscopie et réalisé des PCR en temps réel 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.

Sur les 410, enfants tout statut nutritionnel confondu, analysés par microscopie et par PCR en temps réel, 96,8 % (n=395) étaient infestés par au moins une espèce de parasites intestinaux et 94,9% avec au moins 2 parasites. Les garçons et les filles étaient exposés au même risque d'infestation parasitaire (96,7 % et 96,0 % respectivement). Il n'y avait pas de relation significative entre l'infestation parasitaire intestinale et le quartier d'où provenaient les enfants (95,5 % et 97,3 % respectivement, d'Ankasina et d'Andranomanalina Isotry, $p > 0,05$). Par rapport aux catégories d'âge, l'infestation était significativement ($p = 0,04$) plus élevée chez les enfants de 4 à 5 ans (55,9 % ; n=221/395) que chez les enfants de 2 à 3 ans (46,6 % ; n=184/395). Seize espèces de parasites ont été détectées et les espèces les plus prévalentes étaient : *Giardia intestinalis* (79,5%), *Ascaris lumbricoides* (68,3%) et *Trichuris trichiura* (68,0%)

Pour le portage bactérien, les fèces de tous les enfants étaient très hautement contaminées (>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 normnutris, 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 (normnutris et malnutris chroniques) des taux important 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

VI.1. Publications

- **Immunoglobulin recognition of fecal bacteria in stunted and non-stunted children: findings from the Afribiota study.** Huus KE, Rodriguez-Pozo A, Kapel N, Nestoret A, Habib A, Dede M, Manges A, Collard JM, Sansonetti PJ, Vonaesch P, Finlay BB; Afribiota Investigators. *Microbiome*. 2020; 8(1):113. IF: 11,607

UBE-Parasitologie FSP MALINEA		Malnutrition et Infections parasitaires chez l'enfant en Afrique	
Correspondant : Jean-Marc COLLARD Tania CRUCITTI		marc.collard@ips.ac.cn tcrucci@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Azimdine HABIB , Unité de Bactériologie expérimentale, a.habib@pasteur.mg - Rindra V RANDEMANANA , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, rrendrem@pasteur.mg		Date de rédaction 14/01/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar BIOMICS, Institut Pasteur, Paris. Budget total budget: WP1 du FSP MALINEA = 38385 €	
Co-investigateur hors IPM : - Ronan JAMBOU , IP Côte d'Ivoire - Catherine DAUGA , IP, Paris - Muriel VRAY , IP Dakar			
Date début : 16/03/2017	Date fin : 16/03/2021		
Financements : FSP MALINEA : France, subvention N° 2101375618			
Mots-clés : Malnutrition aiguë modérée, microbiote, parasites intestinaux, qPCR, microscopie, séquençage			

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. 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. Objectif

- 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 qui est un essai thérapeutique multicentrique dont le but est d'améliorer la malnutrition aiguë modérée (MAM) en agissant sur le microbiote et les infections intestinales. Ainsi, la population d'étude est constituée des enfants de 6-24mois, présentant une MAM définie par un indice Poids/Taille entre -3 et -2 Ecart-Type (ET), et dont les parents étaient consentants ont été inclus dans l'étude. 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. A l'inclusion, tous les enfants de 12 mois et plus ont bénéficié d'un déparasitage systématique après collecte des selles.

IV. Résultats et discussion

Examen parasitologique

Des recherches de parasites par microscopie (technique MIFc (Merthiolate-Iode-Formol concentration) et 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 à au moins un parasite (40.9%). Deux espèces ont été rencontrées : *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 en suivis avaient été réceptionnés 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 à 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 nouveaux échantillons de selles des enfants en suivis avaient été réceptionnés dont 117 échantillons ont été analysés.

Parmi les 117 échantillons de selles analysés, 69 (58.9%) ont été observés positifs à 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.

En plus de l'analyse microscopique, une analyse moléculaire (par qPCR) ciblant 7 espèces parasitaires (*Ascaris lumbricoides*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium parvum*, *Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalitozoon spp*) vient d'être réalisée sur un nombre réduit d'échantillons (130 dont 99 MAM ainsi que leur suivi M3-M6 et 31 NN) afin de pouvoir les appairer aux analyses métagénomiques.

A M0, sur les 99 MAM analysés, 85.9% (n=85) échantillons étaient positifs pour au moins un parasite et 56.6% (n=56) pour au moins deux parasites. Les espèces les plus rencontrées étaient *Giardia intestinalis* 71.7% (n=71), *Enterocytozoon bieneusi* 32.3% (n=32), *Ascaris lumbricoides* 32.3% (n=32) et *Cryptosporidium parvum* 25.3% (n=25).

A M3, sur les 99 enfants suivis, 86.9% (n=86) des échantillons de selles analysés étaient positifs à au moins un parasite et 55.6% (n=55) polyparasités. *Giardia*, *Ascaris*, *Enterocytozoon bieneusi* et *Cryptosporidium parvum* ont été retrouvés respectivement à 66.7% (n=66), 44.4% (n=44), 33.3% (n=33) et 12.1% (n=12).

A M6, sur les 99 mêmes enfants suivis, 93.9% (n=93) des échantillons de selles analysés étaient positifs à au moins un parasite et 58.8% (n=58) pour au moins deux parasites. *Giardia*, *Ascaris*, *Enterocytozoon bieneusi* et *Cryptosporidium parvum* ont été retrouvés respectivement à 73.7% (n=73), 47.5% (n=47), 30.3% (n=30) et 20.2% (n=20)

Chez les 31 enfants NN inclus, 87.1% (n=27) des échantillons de selles analysés étaient infestés par au moins 1 parasite et 51.6% (n=16) par au moins deux parasites. *Giardia*, *Ascaris* et *Enterocytozoon bieneusi* respectivement 74.2% (n=23), 45.2% (n=14) et 35.5% (n=11) étaient les espèces les plus prévalentes.

La figure 1 ci-dessous montre la prévalence de réinfestation des espèces parasitaires chez les enfants MAM (enfants ayant uniquement été suivis). Malgré l'administration d'antiparasitaire (1 dose d'albendazole), trois et six mois plus tard, l'infestation reste élevée suggérant une réinfestation et une immunité

non protectrice contre ces parasites. Il est à noter que l'albendazole agit uniquement sur les helminthes et non sur les protozoaires.

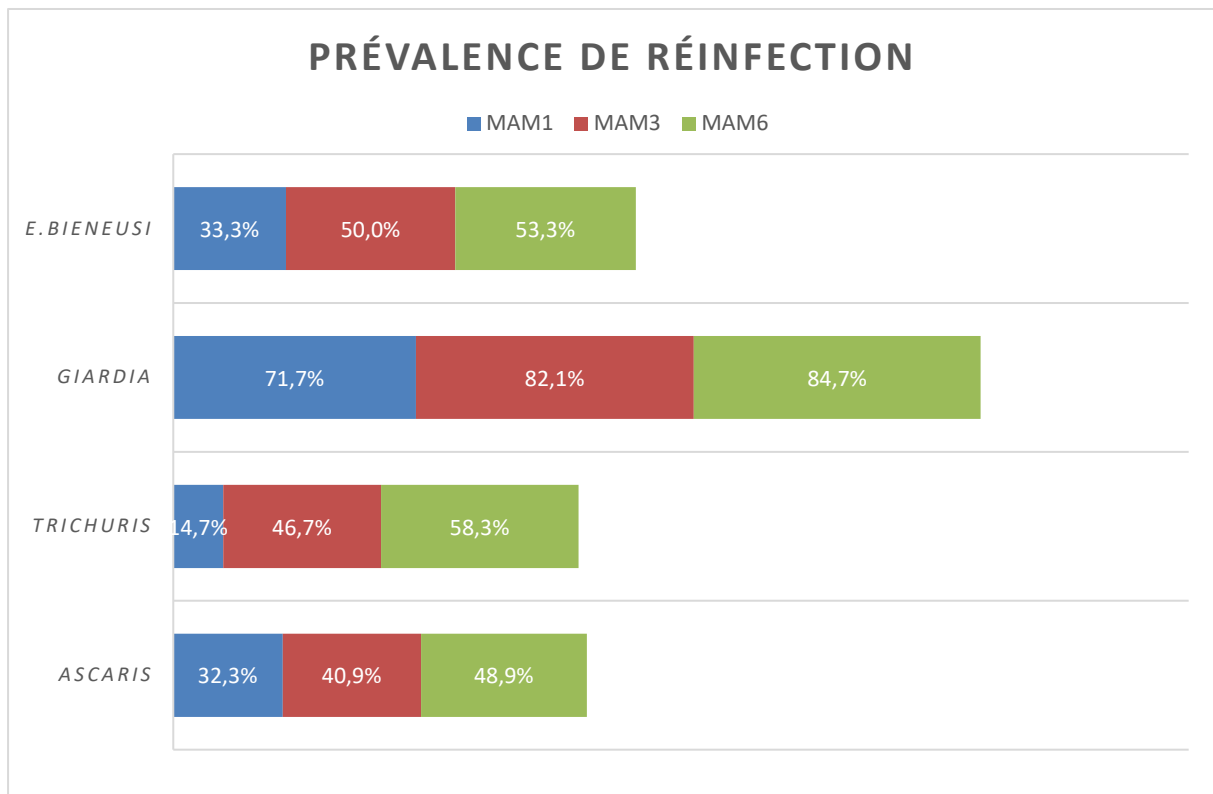


Figure 1 : prévalence de réinfestation des espèces parasitaires chez les enfants MAM

Ceci confirme les résultats de l'étude faite par Luis Marcos de l'Université Stony Brook US à Ranomafana « Soil-transmitted helminths in Mangevo : An exploratory study to measure the effectiveness of Massive Drug Administration » où après l'administration de l'albendazole un phénomène de ré-infestation était déjà observé après un mois.

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 16 et 18 S rRNA) à Biomics à l'Institut Pasteur à Paris. Les analyses bioinformatiques débuteront au courant de l'année 2021.

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

- Néant

UBE-PERIC		PERTussis Immunization programs in Low Income Countries (PERILIC) – Etudes ancillaires	
Correspondant : Tania CRUCITTI Jean-Marc COLLARD (jusqu'au 30 septembre)		Email : tcrucitti@pasteur.mg jean-marc.collard@ips.ac.cn Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA , Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), aharim@pasteur.mg - Lala RAFETRARIVONY , Unité de Bactériologie Expérimentale fetra@pasteur.mg - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité de Bactériologie Expérimentale solohery@pasteur.mg		Date de rédaction 25/01/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 30 281€	
Co-investigateurs hors IPM : - Jean-Marc COLLARD , PI of the Experimental Bacteriology Lab embedded in the Center for Microbes, Development and Health, Institut Pasteur of Shanghai, jean-marc.collard@ips.ac.cn - Fabien TAIEB , Centre de Recherche Translationnelle (CRT)-IPP - Nicole GUIISO , Centre de Recherche Translationnelle (CRT)-IPP - Mohand Aït-AHMED , Centre de Recherche Translationnelle (CRT)-IPP - Gaëlle NOEL , Centre de Recherche Translationnelle (CRT)-IPP			
Date début : 01/01/2020	Date fin : 31/06/2021	Durée (mois) : 18mois	
Financements : Fondation TOTAL , France, convention de Mécénat du 26 janvier 2015			
Mots-clés : <i>Bordetella pertussis</i>, génotypage, diphtérie, séroprévalence, protection vaccinale, pays à faible et moyen revenu			

I. Contexte et justification

Les résultats de PERILIC de 2019 ont mis en évidence que 19% (38/198) des nourrissons hospitalisés présentant un syndrome coquelucheux et au niveau de deux hôpitaux (CHUMET et CHUJRB) entre mars 2017 et avril 2019 étaient positifs à *Bordetella pertussis* et/ou à *B. parapertussis*. Par ailleurs, plus de 80% de ces nourrissons positifs parmi lesquels des contacts proches ont été investigués avaient au moins un proche positif pour *Bordetella* spp. D'un autre côté, la sérologie a montré que la tranche d'âge des 5-6ans enregistrait un taux le plus élevé d'enfants ayant récemment contracté une infection aigüe (taux > 100IU/ml) : 10,2% ; mais aussi que plus de 86% de la population étudiée (enfants entre 3 à 15 ans) étaient susceptibles à une infection coquelucheuse (taux IgG anti-PT < 40IU/ml).

Ces résultats ont mis en évidence la circulation de *B. pertussis* chez les adultes ou enfants mettant en danger les nouveau-nés avec une immunité encore incomplète. Une investigation plus poussée (caractérisation moléculaire) sur l'agent pathogène de la coqueluche à Madagascar s'avérait alors indispensable. Par ailleurs, une éventuelle révision du programme élargi de vaccination nécessiterait beaucoup plus d'informations, notamment sur les autres maladies que protège le vaccin hexavalent (DTCPh-Hib) tel que la diphtérie.

II. Objectifs

- Caractériser par génotypage les principaux gènes (de virulence, de résistance aux macrolides) portés par *B. pertussis* dans les prélèvements naso-pharyngés testés positifs sur PERILIC;
- Evaluer le statut sérologique contre la toxine diphtérique chez les enfants de 3-8ans inclus dans PERILIC.

III. Méthodes

Type d'étude : transversale

Work package	Génotypage	Sérologie
Population d'étude	Prélèvements des nourrissons et contacts testés positifs à <i>B. pertussis</i> par PCR avec une Ct \leq 35 (promoteur de la toxine pertussique)	Enfants âgés de 3 à 8 ans ayant une primo-vaccination contre la diphtérie complète
Type de prélèvements	Prélèvements naso-pharyngés (PNP)	Prélèvement capillaire
Taille d'échantillon	19	363
Paramètres d'études	PCR classique amplifiant 8 gènes : ARNr23S, <i>prn1</i> , <i>prn2</i> , <i>fim2</i> , <i>fim3</i> , <i>ptxA</i> , <i>ptxC</i> , <i>ptxP</i> Séquençage Sanger	- Données socio-démographiques, données sur le statut vaccinal - Détection de taux d'IgG anti-toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> dans le sérum par la technique ELISA

IV. Résultats et discussion

IV.1. Caractérisation moléculaire de *B. pertussis*

B. pertussis est une bactérie fastidieuse à croissance lente nécessitant que les échantillons naso-pharyngés soient prélevés en temps opportun, transportés dans des conditions bien précises au laboratoire et que des milieux de culture spécifiques soient utilisés, et que le prélèvement contienne une concentration minimale de la bactérie pour augmenter la probabilité de pousse bactérienne. Comme la majorité des échantillons positifs à *B. pertussis* avaient une Ct \geq 30, tous les typages moléculaires ont été effectués directement à partir de l'ADN extrait des prélèvements naso-pharyngés sans passer par la culture.

Des amplifications PCR de génotypage ciblant les principaux gènes de virulence de *B. pertussis* : *ptxC*, *ptxP*, *ptxA*, *fim2*, *fim3*, *prn1*, *prn2* et le gène de résistance aux macrolides sur ARNr23S ont été effectués sur l'ADN des échantillons positifs à *B. pertussis*. Au total, 19 échantillons ont été testés.

Cinq échantillons étaient positifs à tous les gènes.

Tableau 2 :

Nombre d'échantillons	Nombre de résultats positifs pour l'amplification des allèles							Profil complet d'allèles
	<i>ptxP</i>	<i>ptxC</i>	<i>ptxA</i>	<i>fim2</i>	<i>fim3</i>	<i>prn1</i>	<i>prn2</i>	
19	8	10	8	11	14	10	8	5

Le typage moléculaire des *B. pertussis* basé sur le séquençage des allèles associés à la virulence de la bactérie, ainsi que la recherche de la mutation A2047G du gène ARNr23S conférant aux souches de *B. pertussis* une résistance aux macrolides (Erythromycine), sont en cours.

Comme il est difficile de connaître pour Madagascar les souches vaccinales au cours des 20 dernières années, ces données nous permettront d'évaluer la virulence de souches circulantes mais aussi de savoir s'il y a émergence de souches Erythro-R ainsi que des variants pouvant échapper aux vaccins disponibles pour des rappels.

IV.2. Etude sérologique sur le statut immunitaire contre la diphtérie auprès des élèves des établissements scolaires de la région Analamanga

Au total, 363 sera d'enfants âgés de 3 à 8 ans inclus dans PERILIC ont été testés par ELISA (dosage des anticorps IgG anti-toxoïde diphtérique ; Kit Euroimmun).

Nous avons observé :

- que le taux de séropositivité (concentration $IgG \geq 0.1UI/ml$) augmente avec l'âge : 9,6%, 15,2% et 16,9% pour les 3-4 ans, 5-6 ans et 7-8 ans respectivement. Une concentration élevée d'anticorps IgG anti-toxoïde diphtérique (concentration $IgG > 1UI/ml$) est observée seulement chez des enfants âgés de 7-8 ans, conférant une protection à long terme ;
- qu'il était nécessaire d'étendre les tranches d'âge à tester jusqu'à 15 ans pour voir l'évolution du taux d'enfants exposés ;
- que plus de 65% de la population étudiée montre une protection incertaine face à la diphtérie ($0,01 \leq$ concentration $IgG \leq 0,099UI/ml$)
- que le taux de séronégativité (concentration $IgG < 0,01UI/ml$) augmente aussi avec l'âge : 8,8%, 16% et 25,8% pour les 3-4 ans, 5-6 ans et 7-8 ans respectivement

Des tests de neutralisation *in vitro* de la toxine au National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) seront faits pour pouvoir déterminer le réel pourcentage d'enfants susceptibles à une infection (séronégatifs) mais aussi pour vérifier l'effet neutralisant des anticorps détectés sur ELISA.

Ces résultats préliminaires indiquent la circulation de souches toxigéniques de *Corynebacterium* dans la population étudiée, mais aussi le déclin du niveau de l'immunité malgré une immunisation adéquate durant l'enfance.

V. Impact

- **Intérêt en santé publique :**
 - o Meilleure connaissance des souches de *B. pertussis* circulant à Madagascar, notamment la sensibilité aux macrolides, le groupe d'antibiotiques recommandé pour le traitement de la coqueluche ;
 - o Evaluation de l'efficacité des programmes de vaccination
 - o Formation, transfert de technologie et extension du réseau de surveillance ;
 - o Possibilité de créer un Centre National de Référence pour Madagascar ;
 - o Recommandations sur l'importance de prendre en compte des contacts lors de la prise en charge de la coqueluche à Madagascar ;
 - o Possibilité de recherche d'autres agents pathogènes respiratoires sur les cas négatifs de coqueluche.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-FaniVir		Etudes des facteurs saisonniers dans la transmission des zoonoses virales des chauves-souris frugivores endémiques de Madagascar	
Correspondant : Jean Michel HERAUD (jusqu'au 30 août) Philippe DUSSART		Email : pdussart@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Christian RANAIVOSON , Unité Virologie, rchristian@pasteur.mg - Vololoniaina RAHARINOSY , Unité Virologie, ainarnosy@pasteur.mg		Date de rédaction 25/02/2021 Lieux des travaux Manjakandriana, Moramanga, Ambatondrazaka, Ambilobe, Makira et Morondava ; Madagascar Budget total 686 986 USD	
Co-investigateurs 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 : 31/05/2022		
Financements : National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA : 1R01AI129822-01			
Mots-clés : Chauves-souris, 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 à 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 transmissions entre chauves-souris et des chauves-souris vers des hôtes secondaires, ont pu être montrées 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 hommes que pour la faune, mais ils restent difficiles à identifier. Chez les chauves-souris, des chercheurs ont émis l'hypothèse que les modèles dynamiques pourraient résulter du cycle annuel et synchrone des naissances créant des pools d'individus susceptibles. D'autres mettent en l'avant le fait que certains virus pourraient persister au sein de leur réservoir, pendant toute la durée de vie de l'animal et être excrétés 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 :

- 1- L'identification des anticorps dirigés contre les henipa/filo/corona/lyssavirus à partir d'échantillons de chauves-souris frugivores (Pteropodidae) de Madagascar, et établissement des séroprévalences.
- 2- La construction d'un modèle de transmission afin de tester les différentes hypothèses proposées.
- 3- L'évaluation le modèle développé dans l'objectif 2 en utilisant les données sérologiques et moléculaires.

- 4- L'identification moléculaire des éventuelles 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 écouillons de gorge, de fèces et d'urine ont été collectés sur animaux vivants puis relâchés. L'âge des chauves-souris est estimé à partir des coupes histologiques de la prémolaire prélevée sur quelques individus.

La présence d'anticorps dirigés contre 4 familles de virus (Filo/henipa/corona/Lyssavirus) est détectée à l'aide de la technologie "Luminex".

Des modèles statistiques sont 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 pathogènes, par des techniques moléculaires (pan-PCR et Séquençage de Nouvelle Génération) à partir des prélèvements de sang, urines, et fèces.

IV. Résultats / Réorientation et valorisation de l'étude

Les analyses sérologiques montrent une exposition des chauves-souris frugivores malgaches 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 montrent 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. Toutefois, le Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) a permis d'obtenir des séquences complètes de génomes de différents types de virus incluant des henipavirus, confirmant ainsi leurs présences chez ces chiroptères Pteropodidae de Madagascar. Des articles sur la découverte de ces virus sont en préparation. Les détections moléculaires ont aussi montré, pour la première fois, que ces chauves-souris peuvent aussi héberger 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 montre 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

- **The zoonotic potential of bat-borne coronaviruses.** Ravelomanantsoa N.A.F., Guth S., Andrianiaina A, Andry A, Gentles A, Ranaivoson H.C., Brook C.E. Emerg Top Life Sci. 2020 Dec 11;4(4):353-369. doi: 10.1042/ETLS20200097. IF:0

Viro-RISE-IRA		Surveillance hospitalière du VRS associé aux infections respiratoires aiguës sévères chez les enfants moins de 5 ans	
Correspondant : Jean Michel HERAUD (jusqu'au 30 août) Philippe DUSSART		Email : pdussart@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Noroso RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, noroso@pasteur.mg - Joelinotahiana RABARISON , Unité de Virologie, rjoely@pasteur.mg - Arvé RATSIMBAZAFY , Unité de Virologie, arve@pasteur.mg		Date de rédaction 20/02/2021	
Co-investigateurs hors IPM : - Néant			
Date début : 01/01/2020	Date fin : 31/12/2022	Durée (mois) : 36	
Financements : USAID , Research, Innovation, Surveillance and Evaluation (RISE) Project (Cooperative Agreement N° 72068719CA00001) Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Cooperative Agreement N° U51/IP000812) Organisation Mondiale de la Santé (pour le site CHUMET)		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : VRS, SARI, surveillance, hôpital, Madagascar		Budget total 183 651,90 €	

I. Contexte et justification

A Madagascar, le virus respiratoire syncytial (VRS) et la grippe font partie des étiologies majeures associées aux infections respiratoires aiguës (IRA) chez les enfants âgés de moins de 5 ans. En effet, près de 39% et 18% des cas hospitalisés liés aux IRA sont confirmés positifs respectivement pour ces deux virus. L'incidence nationale du VRS et la grippe est estimée respectivement à 11 299 et 4 468 hospitalisations par année chez cette population infantile. L'OMS a élaboré une nouvelle stratégie visant à mettre en œuvre la surveillance du VRS à travers le Système mondial de surveillance et de riposte à la grippe (ou *Global Influenza Surveillance and Response System*, GISRS). Madagascar fait partie des pays pilotes chargés de mettre en œuvre une telle surveillance.

II. Objectifs

Les objectifs sont :

- Fournir des données factuelles aux autorités sanitaires concernant la charge de la morbidité chez les enfants moins de 5 ans y compris dans les groupes à risque (immunodéprimés, prématurés) ;
- Fournir des outils aux cliniciens pour identifier rapidement une infection virale (grippe, VRS) afin d'améliorer la prise en charge nécessitant une hospitalisation chez les enfants de moins de 5 ans.

III. Méthodes

Deux hôpitaux à Antananarivo sont impliqués dans cette activité : le Centre Hospitalier de Soavinandriana (Cenhosoa) et le Centre Hospitalier Universitaire de Tsaralalana (CHUMET). La définition de cas de SARI a été adaptée pour répondre aux critères optimaux pour les infections associées au VRS. Un prélèvement nasopharyngé a été effectué pour chaque cas suspect. Dans le cadre de la surveillance biologique, un diagnostic rapide sur site a été effectué pour le VRS et la grippe à l'aide de l'outil innovant

SOFIA, suivi d'une confirmation par RT-PCR au laboratoire. Les résultats de la RT-PCR et du test SOFIA ont été comparés afin d'évaluer l'efficacité de ce dernier. Un sous-ensemble d'échantillons positifs pour le VRS et la grippe sera envoyé à un centre collaborateur de l'OMS pour séquençage.

IV. Résultats et discussion

Au cours de l'année 2020, 423 échantillons ont été collectés dans les deux hôpitaux. L'âge moyen des patients inclus était de 13 mois dont la plupart âgés de moins de 6 mois (47,3% ; 200/423). Le taux de positivité en VRS était de 40,2% (170/423). Aucun cas de grippe n'a été détecté. Les principaux signes cliniques évocateurs du VRS étaient le tirage intercostal (80,6%), la fièvre (61,1%) et le sifflement thoracique (61,1%). En comparant l'âge moyen (5,9 vs 15,3 mois) et l'âge médian (4,6 vs 8,8 mois) des patients positifs et négatifs en VRS, les enfants positifs pour le VRS étaient beaucoup plus jeunes. En outre, Les patients de sexe masculin étaient plus à risque d'être infectés par le virus (ratio M/F=1.4). Au total, 63,8% (270/423) des cas positifs ont présenté un signe de complication pendant l'infection par le VRS.

Les résultats de la comparaison entre la RT-PCR VRS et grippe et le test SOFIA sont présentés dans le tableau 1. Au total, 109 échantillons nasopharyngés ont été analysés. Une absence de discordance a été observée entre les deux techniques pour les prélèvements négatifs pour le virus de la grippe, cependant aucun virus grippal n'a été détecté donc la sensibilité ne peut encore être évaluée. Pour la détection du VRS, une concordance de 80% (87/109) indiquant à ce stade une sensibilité de 78,2% et une spécificité de 81,5% vis-à-vis du VRS. Une année d'étude supplémentaire avec détection de virus grippaux devrait permettre d'affiner ces résultats préliminaires.

Tableau 1 : Comparatif des résultats entre le test SOFIA et la RT-PCR standard pour le diagnostic des infections par le VRS et le virus de la grippe.

		SOFIA +	SOFIA-	Total
VRS	PCR+	43	12	55
	PCR-	10	44	54
	Total	53	56	109
		SOFIA +	SOFIA-	Total
GRIPPE	PCR+	0	0	0
	PCR-	0	109	109
	Total	0	109	109

V. Impact

Les données factuelles obtenues, telles que la charge de morbidité, les caractéristiques cliniques et les groupes à risque d'infections sévères pourraient orienter (i) les futures recommandations nationales pour la vaccination et le traitement contre la grippe et bientôt le VRS ; et (ii) les meilleures pratiques pour la surveillance des infections causées par le VRS et la grippe chez les moins de 5 ans, y compris le mauvais usage des antibiotiques. En outre, l'outil SOFIA pourrait permettre aux cliniciens d'identifier sur site l'agent causal en cas d'épidémie d'IRA.

Viro-ViReSy		Etude de la dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar	
Correspondant : Norosoa RAZANAJATOVO		Email : norosoa@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Jean-Michel HERAUD (jusqu'au 30 août 2020) - Philippe DUSSART , Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg - Tsiry H RANDRIAMBOLAMANANTSOA , Unité de Virologie, rtsiry@pasteur.mg		Date de rédaction 20/02/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 26 000 €	
Co-investigateur hors IPM :			
Date début : 01/05/2018	Date fin : 31/12/2021		
Financements : 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			

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 généralement entre janvier et juin chaque année dans le pays. 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 :

- 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 dans cette étude. Ces prélèvements provenaient de différentes zones de Madagascar. La présence du VRS a été identifiée par RT-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 séquençage de nouvelle génération (ou *Next Generation Sequencing*, NGS). Des analyses phylogénétiques s'appuyant sur un modèle de maximum de vraisemblance ont été utilisées pour étudier le profil génétique des souches circulantes et rechercher les mutations spécifiques. De plus, des modèles bayésiens sont utilisés pour étudier le mécanisme d'introduction et de diffusion à travers le pays. Des séquences de VRS isolés dans d'autres pays incluant ceux sont connectés à Madagascar (tourisme, commerce) ont été incluses dans l'analyse.

IV. Résultats et discussion

Sur 2 752 échantillons nasopharyngés testés, 1 069 (38.8%) ont été détectés positifs pour le VRS. L'analyse préliminaire des paramètres météorologiques individuels 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 à Antananarivo ($p < 0.001$). 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. Les études bayésiennes ont montré que 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 en provenance de l'extérieur.

V. Impacts

Les données obtenues dans cette étude 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 participe à la surveillance du VRS phase 2 qui est coordonnée par l'OMS, les données cumulées sont utiles dans le cadre d'une analyse comparative avec les souches mondiales. L'objectif étant de concevoir des stratégies nationales de vaccination qui vont permettre de définir la meilleure période de vaccination contre la VRS une fois qu'un vaccin approprié sera disponible.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Genetic diversity and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus circulated in Antananarivo, Madagascar, from 2011 to 2017: predominance of ON1 and BA9 genotypes.** Razanajatovo NH, Rybkina K, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM. *J Clin Virol.* 2020; 129:104506. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104506.. **IF: 2,777**

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- Néant

3. Activités de Santé Publique

Entomo-Invest-Epidémies		Investigations entomologiques d'épidémies de paludisme et de dengue, Madagascar	
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 21/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Thiery NEPOMICHENE , Unité d'entomologie médicale, jthiery@pasteur.mg		Lieux des travaux Ivohibe, Mahajanga, Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: Anopheles, Aedes, épidémie, paludisme, dengue			

I. Contexte et justification

L'Unité d'entomologie médicale (UEM) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est régulièrement sollicitée par le Ministère de la santé publique (MSP), en collaboration étroite avec les partenaires de santé publique, pour réaliser des investigations entomologiques à l'occasion d'épidémies de paludisme, d'arbovirose ou de peste à Madagascar. Ces investigations, souvent réalisées en complément d'enquêtes épidémiologiques, visent essentiellement à identifier les facteurs de risque entomologique contribuant à l'émergence épidémique et à formuler des recommandations adaptées en matière de surveillance entomologique, de prévention et de lutte contre les vecteurs incriminés.

II. Faits marquants de l'année

L'IPM a été sollicitée à deux reprises en 2020 par le MSP, d'une part suite à une augmentation de cas de paludisme rapportés dans plusieurs communes du district d'Ivohibe, région d'Ihorombe, au début de l'année 2020, et d'autre part suite à l'observation de syndromes dengue-like puis la confirmation biologique de la circulation de cas de dengue en ville de Mahajanga, au cours du mois de mai 2020. Les investigations entomologiques ont été menées du 30 janvier au 14 février 2020 à Ivohibe et du 4 au 9 mai 2020 à Mahajanga.

L'objectif des investigations entomologiques était d'identifier les différentes espèces de moustiques vecteurs présentes, leurs densités respectives, leur comportement dans l'environnement humain, leur rôle dans la transmission des parasites du paludisme et des virus de la dengue et enfin leur statut de sensibilité aux insecticides utilisés en routine ou candidats pour la lutte antivectorielle. Les informations obtenues devaient permettre de proposer des orientations adaptées pour la stratégie de prévention et de lutte contre les moustiques vecteurs.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Investigation entomologique dans le district d'Ivohibe, février 2020

L'investigation menée à Ivohibe a montré que la transmission du paludisme était très hétérogène à l'échelle du district, celle-ci étant notamment modulée par la diversité anophélienne observée dans les différentes communes. Les données de terrain recueillies et relatives aux lieux et périodes préférentielles de piqûres des espèces d'anophèles majoritaires indiquaient que la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides restait la stratégie de lutte disponible la plus pertinente. Cependant la plupart des espèces présentaient un comportement leur permettant d'échapper à ce moyen de prévention (piqûres à l'extérieur des habitations et au crépuscule quand les résidents ne sont pas protégés par leur moustiquaire). L'espèce *Anopheles coustani*, connue pour n'être qu'un vecteur secondaire du paludisme, était la seule espèce trouvée positive à *P. vivax*, les indices sporozoïtiques variant selon les villages. Pour différentes raisons, des tests insecticides n'ont pu être réalisés.

Investigation entomologique en ville de Mahajanga, mai 2020

L'investigation menée à Mahajanga a montré la présence d'*Aedes albopictus*, seule espèce pouvant être incriminée dans la transmission des virus de la dengue dans la ville. Les densités de cette espèce étaient cependant désormais faibles du fait sans doute de la sécheresse perdurant depuis plusieurs semaines. Les zones d'habitation précaires n'apparaissaient pas comme étant l'environnement préférentiel d'*Ae. albopictus* en ville de Mahajanga au moment de l'investigation. La nuisance due aux piqûres de moustiques était liée à la présence d'autres espèces, appartenant notamment au genre *Culex*. L'analyse de la situation suggérait de recommander de privilégier des interventions de lutte antilarvaire, les conditions autorisant la mise oeuvre d'actions de lutte imagocide ne pouvant être réunies à court terme. Compte tenu de la typologie des gîtes de ponte d'*Ae. albopictus* et de leur localisation, une lutte antilarvaire mécanique a été recommandée, notamment dans les zones résidentielles et les zones d'activité commerciale et artisanale où une végétation importante était présente. Une autre recommandation forte fût de lutter contre les moustiques vecteurs au niveau et à proximité des structures de santé où les cas suspects de dengue soignés devaient être protégés, en particulier en journée, à l'aide de moustiquaires si possible imprégnées d'insecticides. Des tests insecticides, réalisés au cours du troisième trimestre 2020, ont montré que les populations d'*Ae. albopictus* de Mahajanga étaient sensibles aux matières actives couramment utilisées pour la lutte contre les larves de cette espèce, mais qu'elles étaient résistantes à la deltaméthrine, pyréthroïde de synthèse largement utilisé de par le monde pour imprégner les moustiquaires ou réaliser des pulvérisations spatiales dirigées contre les moustiques adultes.

IV. Impact

Les investigations entomologiques de terrain et des travaux menés dans la suite au laboratoire ont permis de formuler des recommandations à l'attention du MSP chargé de la mise en oeuvre de la lutte antivectorielle. Certains travaux au laboratoire ont donné lieu à la formation pratique de personnels du MSP.

V. Productions scientifiques

IV.1. Publications

- Néant

IV.2. Communications orales

- Néant

IV.3. Communications affichées

- Néant

IV.4. Rapports

- **Investigation of the causes of the seasonal upsurge in malaria in the Ivohibe district, Ihorombe region**, Entomological study report, IPM, March 9, 2020
- **Investigation of the dengue epidemic in Mahajanga, May 4 - 9, 2020**, Preliminary report, IPM, June 15, 2020

Entomo-Moustiquaires- Bioefficacité		Evaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées à Madagascar	
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 04/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Thierry NEPOMICHENE , Unité d'entomologie médicale, jthierry@pasteur.mg		Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : Moustiquaires, bio-efficacité, anophèles, Madagascar			

I. Contexte et justification

Malgré les efforts maintenus dans la lutte contre la transmission du paludisme à Madagascar, cette maladie reste un problème de santé publique dans le pays et le nombre de cas ne connaît pas une diminution significative ces dernières années. Les principales méthodes de prévention et de lutte contre les anophèles 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 doivent 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. La dernière campagne de distribution de MILD a été mise en œuvre sur le territoire malgache en septembre 2018. Deux modèles de moustiquaires ont été testés avant leur distribution sur le terrain : DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0. La bio-efficacité des moustiquaires DawaPlus® 2.0 a été testée après un mois d'utilisation sur le terrain (districts de Bekily, Maintirano et Farafangana). La bio-efficacité des deux modèles de moustiquaires a été testé après 12 mois d'utilisation sur le terrain (trois mêmes districts + district de Taolagnaro).

II. Faits marquants de l'année

En 2020, la bio-efficacité des moustiquaires DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0. a été testée après 24 mois d'utilisation sur le terrain dans les districts de Bekily, Maintirano, Farafangana et Taolagnaro.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le tableau 1 montre les résultats provisoires obtenus avec la souche sensible *Anopheles arabiensis*. Les taux de mortalité étaient en dessous du seuil d'efficacité établi par l'OMS (% de mortalité > 80%) dans les quatre districts échantillonnés.

Tableau 1 : Mortalité des moustiques de la souche sensible de laboratoire *An. arabiensis* mis en contact avec les moustiquaires DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0 après 24 mois d'utilisation sur le terrain.

Age des moustiquaires	Marque des moustiquaires	District des collectes	Effectif	Mortalité moyenne (%)	Erreur standard
24 mois*	DawaPlus® 2.0	Bekily	20	22,9	16,3
		Farafangana	22	17,1	11,3
	PermaNet® 2.0	Maintirano	19	11,1	5,2
		Taolagnaro	19	18,7	11,8

La figure 1 montre les résultats compilés de l'évaluation de la bio-efficacité des moustiquaires dès leur arrivé sur le territoire et après 1, 12 et 24 mois d'utilisation sur le terrain.

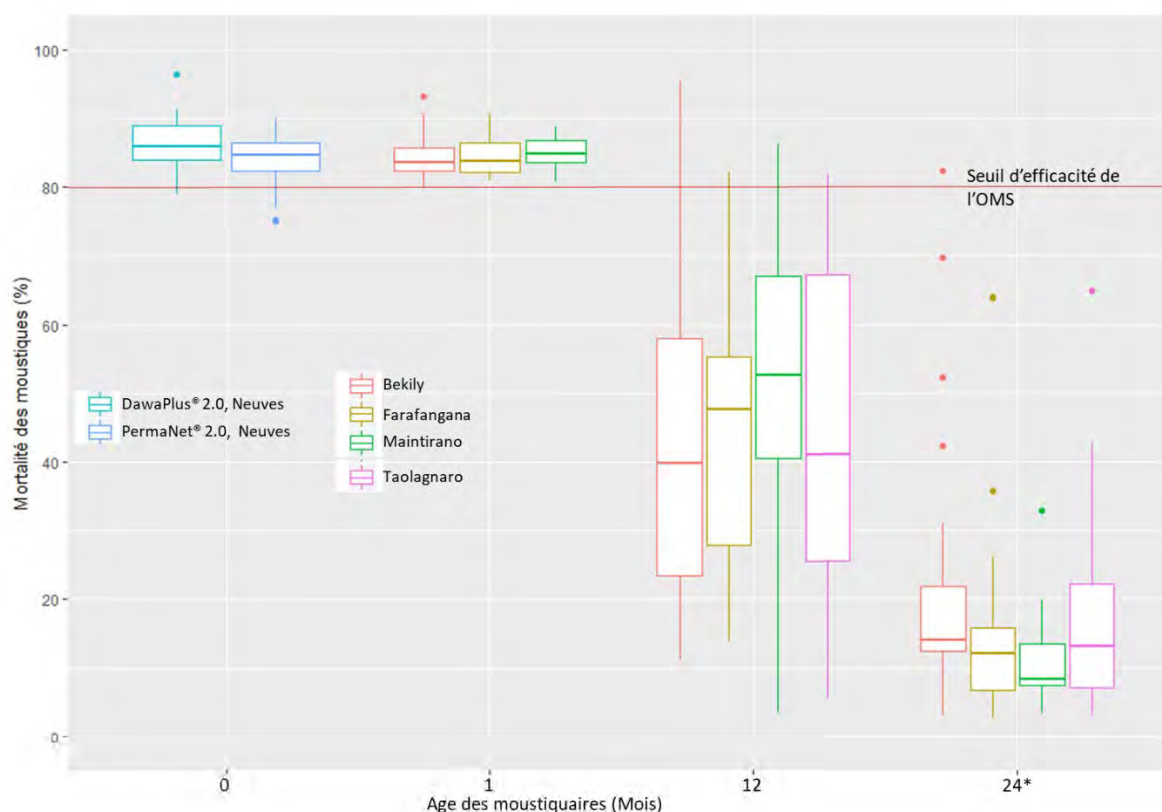


Figure 1 : Mortalité des moustiques de la souche sensible de laboratoire *An. arabiensis* mis en contact avec les moustiquaires DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0 neuves et après 1, 12 et 24 mois d'utilisation sur le terrain. (* résultats provisoires)

Les taux de mortalité observés avec les moustiquaires neuves étaient supérieurs au seuil d'efficacité établi par l'OMS. 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 et 24 mois d'utilisation, les mortalités observées étaient en dessous du seuil de l'OMS.

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 à Madagascar.

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 01/02/2021	
Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Rindra RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), rrandrem@pasteur.mg - Jean Michel HERAUD, Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Philippe DUSSART, Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg - Iony RAZANAJATOVO, Unité de Virologie, ionyr@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Norosoa RAZANAJATOVO, Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY, Unité de Virologie, richter@pasteur.mg - Léa RANDRIAMAMPIONONA, DVSSER, Ministère de la Santé Publique, rlea5b@gmail.com - Miamina Fidy ANKASITRAHANA, DVSSER, Ministère de la Santé Publique, flu.mdg.dvsser@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

Un réseau de 11 centres de surveillance biologique référents (CSB_R) est fonctionnel depuis janvier 2019 (annexe 1). Ce réseau de surveillance biologique est un système de surveillance spécifique et hebdomadaire faisant appel aux expertises des différents laboratoires de référence national 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, une investigation épidémique était réalisée, la participation 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

- Epidémies de dengue dans le nord-ouest de Madagascar :
 - o Nosy Be de la semaine 02/2020 à la semaine 25/2020 puis de la semaine 45/2020 à la semaine 52/2020,
 - o Mahajanga de la semaine 18/2020 à la semaine 26/2020 et
 - o Antsiranana de la semaine 20/2020 à la semaine 22/2020
- Participation des CSB_R aux collectes d'échantillons naso-pharyngés pour la surveillance de la COVID-19
- Verocytotoxin-producing *E.coli* (53,3%), *Shigella spp* (32,5%), *Giardia intestinalis* (27,1%), *Human adenovirus* (24,6%) et *Rotavirus* (22,1%) étaient les principaux agents pathogènes responsables de diarrhées fébriles chez les enfants âgés de moins de 5 ans
- Aucun virus de la rougeole n'était mis en évidence à partir des échantillons gingivaux testés
- Organisation d'une réunion des responsables des CSB_R à Antananarivo, du 23 au 27 novembre 2020, pour capitaliser les expériences acquises durant les épidémies, partager les bonnes

pratiques, uniformiser les recommandations et renforcer la capacité des responsables des CSB_R en matière de gestion des risques infectieux

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Durant l'année 2020, les données épidémiologiques des 11 CSB_R étaient transmises à la DVSSER à travers les données des districts sanitaires de rattachement. Dans ce cadre, les syndromes fébriles représentaient 10,5% (133607/1275328) des consultants. Le test de diagnostic rapide du paludisme (TDR) était réalisé pour 90,0% (120247/133607) des syndromes fébriles. Parmi les syndromes fébriles, 83,1% étaient des syndromes grippaux, 20,0% étaient associés à des diarrhées, 17,8% du paludisme confirmé par TDR, 2,7% de suspicion d'arboviroses, moins de 1% de suspicion de rougeole (0,1%) et de PFA (0,03%).

Une équipe de l'IPM avait participé à l'investigation multidisciplinaire de l'épidémie de dengue à Mahajanga I et II au cours de la semaine 19/2020 (8 mai 2020).

Au total, 1 847 échantillons biologiques étaient collectés par les CSB_R et leurs districts sanitaires de rattachement :

- 1 186 échantillons naso-pharyngés de patients présentant un syndrome grippal dont 20,2% étaient positifs à SARS-CoV2, 3,1% à A/H1N1pdm09 et 0,8% à FLUB (0,3% étaient A non sous typés) (figure 1)
- 245 échantillons de sang de patients suspects d'arboviroses dont 30,6% (75/245) étaient positifs à DENV (figure 2)
- 240 échantillons de selles d'enfants âgés de moins de 5 ans présentant de diarrhées aiguës et fébriles dont 94,6% (227/240) étaient positifs à un ou plusieurs enteropathogènes testés
- 105 échantillons biologiques (99 sang et 9 gingivaux) de patients suspects de rougeole dont 2 positifs à IgM rougeole et 22 positifs à IgM rubeole. La détection par PCR du virus de la rougeole à partir des échantillons gingivaux a été négative
- 71 échantillons de selles des cas de PFA dont tous étaient négatifs au polio virus et 14 échantillons de selles étaient positifs à enterovirus non polio

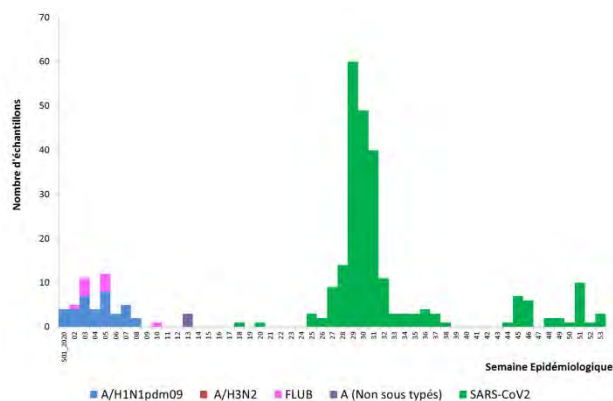


Figure 1 : Cas confirmés de grippe et COVID-19, n = 290, Madagascar, S01/2020 à S53/2020

Source: Centre National de Référence pour la Grippe-IPM

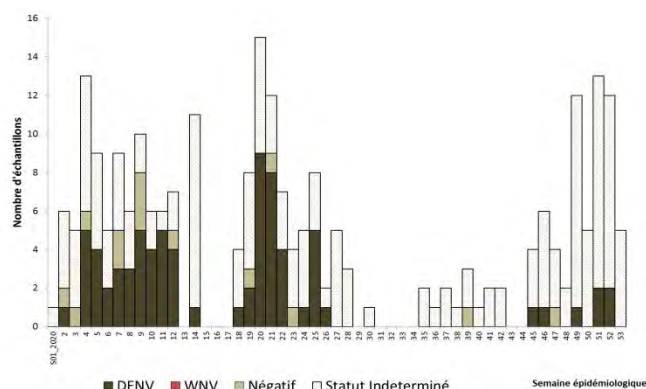


Figure 2 : Résultats des analyses des échantillons de sang pour la surveillance des arboviroses, Madagascar, n = 245, S01/2020 à S40/2020

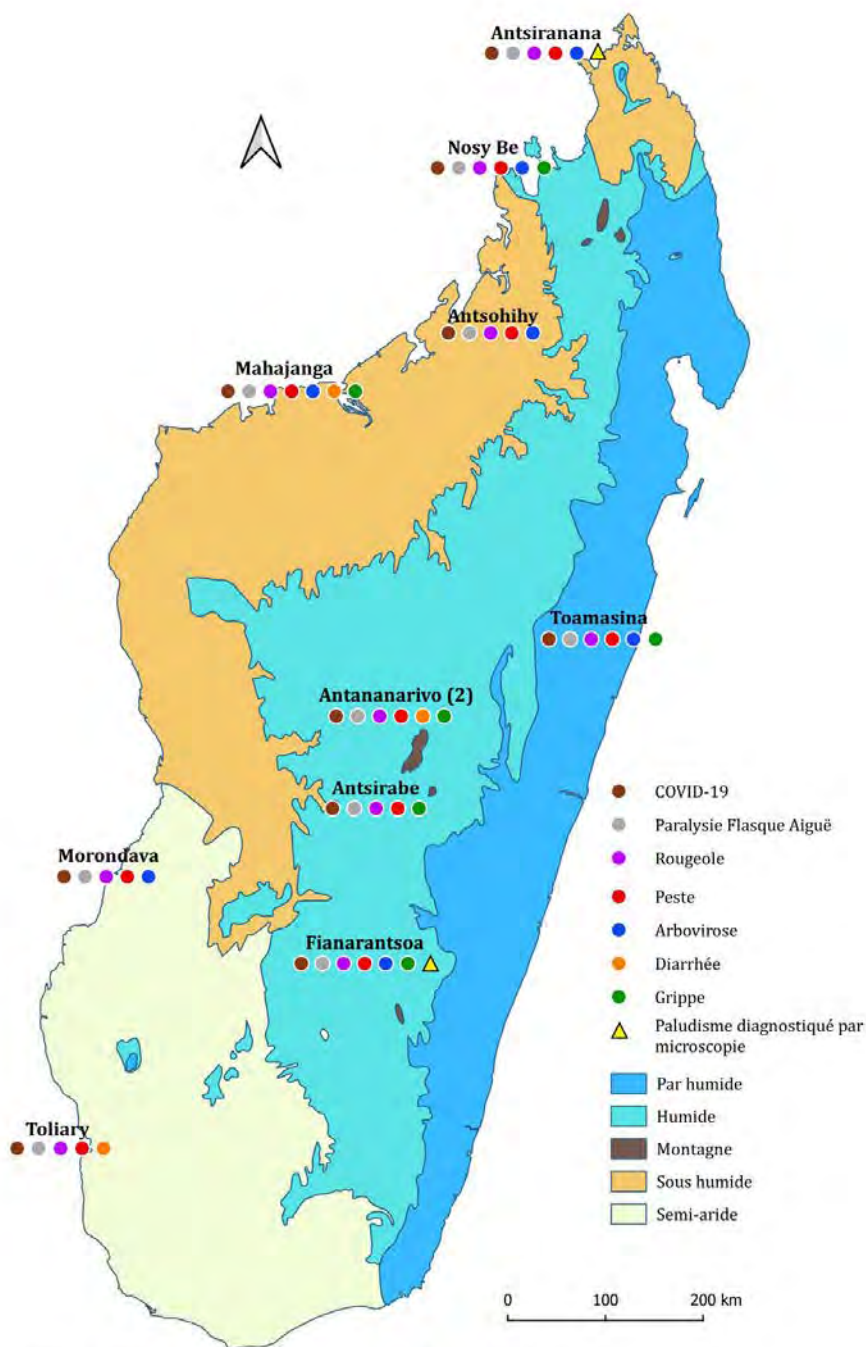
Source : Centre National de Référence pour les Arboviroses- IPM

IV. Impact

Ce réseau avait permis le suivi de l'évolution spatio-temporelle de l'épidémie de dengue due par DENV serotypes 1 et 2 à Madagascar et l'épidémie de COVID-19.

V. Annexe 1

Annexe 1 : Centres de surveillance biologique référents (CSB_R) : localisation géographique et type de surveillance effectuée, Madagascar, 2020



Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique - Institut Pasteur de Madagascar

PALU-non-P. falciparum		Infection plasmodiale à non- <i>Plasmodium falciparum</i> à Madagascar	
Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA		Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/03/2021
Responsable(s) de l'activité : - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , Unité Paludisme, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité Paludisme, seheno@pasteur.mg - Nomena RANDRIAMBELOMANANA , Unité Paludisme, sylvia@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	
Mots-clés: <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>		Coût de réalisation (IPM) 21,300 €	

I. Contexte et justification

Force est de constater l'émergence de multiples foyers d'épidémie de paludisme à Madagascar en 2019. Entre autres, 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 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. Pour asseoir le choix stratégique sur l'évidence, nous continuons à générer des données complémentaires et fiables indiquant la circulation de *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* à Madagascar.

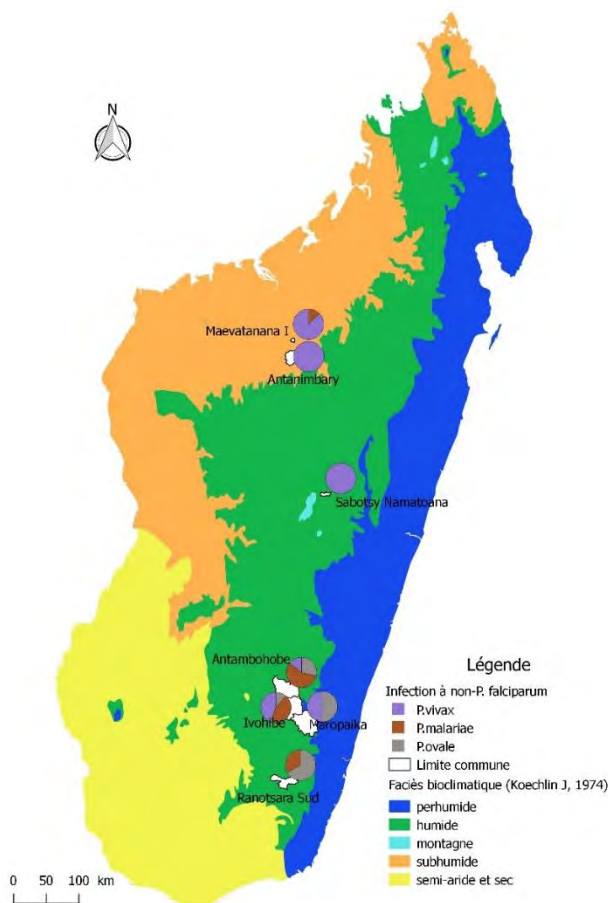
II. Méthodes et résultats

Nous avons analysé par PCR des échantillons de sang sur buvard collectés dans différentes circonstances dans quatre districts de santé. Ces échantillons ont été archivés à l'Institut Pasteur de Madagascar. L'ADN a été extrait en utilisant le kit Qiagen. La PCR en temps réel, avec amplification du gène ARNr 18S, a été utilisée pour la détection de *Plasmodium* et l'identification de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*. La PCR conventionnelle a été utilisée pour la détection de *P. ovale* et l'identification des sous-espèces *P. ovale wallikeri* et *P. ovale curtisi*.

Sur les hautes terres centrales : l'analyse des 459 échantillons de sang sur buvard provenant des patients hyperthermiques vus en consultation externe de janvier à décembre 2017 dans trois centres de santé de base du district d'Ambatolampy (1600 m d'altitude), a permis de détecter 38 infections plasmodiales [8,3% ; IC95% : 5,6 – 10,9%]. Elles étaient toutes chez des adultes (37 hommes et une femme). Ce qui suggère une introduction de paludisme associée à la mobilité humaine sur les hautes terres centrales. Trente infections à *P. falciparum* (n=30) et 8 (21,1%) à *P. vivax* ont été identifiées.

Dans les marges des hautes terres touchées par l'épidémie de paludisme : l'analyse des 729 échantillons de sang sur buvard provenant des villageois tirés au sort lors de l'investigation de l'épidémie de paludisme dans trois communes du district d'Ivohibe (750 m d'altitude) en Février 2020 a permis de détecter 239 infections plasmodiales [32,8% ; IC95% : 28,4 – 37,2%]. Des individus de toutes les tranches d'âge et des deux sexes ont été infectés. En plus des monoinfections à *P. falciparum* (n=221), 18 (7,5%) infections avec des non-*P. falciparum* ont été mis en évidence dont 4 à *P. vivax*, 2 à *P. vivax* + *P. falciparum*, 3 à *P. malariae*, 5 à *P. falciparum* + *P. malariae*, 2 à *P. ovale*, et 2 à *P. ovale* + *P. falciparum*.

L'analyse des 603 échantillons de sang sur buvard provenant des villageois tirés au sort lors de l'investigation de l'épidémie de paludisme dans une commune du district de Befotaka (780 m d'altitude) en Juillet 2020 a permis de détecter 145 infections plasmodiales [24% ; IC95% : 20,6 – 27,5%]. Des individus de toutes les tranches d'âge et des deux sexes ont été infectés. En plus des mono-infections à *P. falciparum* (n=138), 5 (3,4%) infections avec des non-*P. falciparum* ont été mises en évidence dont 1 à *P. malariae*, 1 à *P. falciparum* + *P. malariae* + *P. ovale*, 1 à *P. ovale*, et 2 à *P. ovale* + *P. falciparum*.



Répartition géographique des espèces plasmodiales non-*P. falciparum* parmi les isolats détectés

En milieu côtier : l'analyse des 1262 échantillons de sang sur buvard provenant des patients symptomatiques vus en consultation externe dans deux centres de santé de base du district de Maevatanana (70 m d'altitude) en décembre 2017 a permis de détecter 524 infections plasmodiales [41,5% ; IC95% : 38,8 – 44,3%]. Des individus de toutes les tranches d'âge et des deux sexes ont été infectés. En plus des mono-infections à *P. falciparum* (n=475), 49 (9,3%) infections avec des non-*P. falciparum* ont été mises en évidence dont 1 à *P. malariae*, 2 à *P. falciparum* + *P. malariae*, 21 à *P. vivax*, 25 à *P. vivax* + *P. falciparum*.

III. Faits marquants de l'année

Nos résultats confirment la circulation 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, et avec la mobilité humaine s'introduit dans les hautes terres centrales (zone de faible transmission du paludisme).

IV. Impact

Par conséquent, il est inconcevable de ne pas utiliser des TDR détectant à la fois *P. falciparum* et non-*P. falciparum*.

Peste-CCOMS		Centre collaborateur OMS pour la lutte contre la peste et la recherche	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 30/01/2021
Responsables de l'activité : - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA , Unité Peste, kekely@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA , Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Jerry Silvio RAKOTONIAINA , Laboratoire Central de la Peste (LCP), jerrysylvio@pasteur.mg - Hantalalao RAMAMIARISOA , LCP, rhantalalao@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: Peste, lutte, recherche			

I. Contexte et justification

L'Unité Peste-LCP de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a été désigné cinq fois Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste. Le premier mandat de 4 ans du Centre Collaborateur (CC) OMS pour la peste a été accordé en 1998 (1998-2001) pour ce LCP. Ce mandat a été renouvelé trois fois :

Mandat 2 : avril 2004- Avril 2008

Mandat 3 : juillet 2009-Juillet 2013

Mandat 4 : Juin 2014 – Juin 2018

Le cinquième mandat a été officialisé le 27 janvier 2020 et prend automatiquement fin le 26 janvier 2024.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2020 a été marquée par la désignation par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de l'Unité Peste de l'IPM comme Centre Collaborateur de l'OMS sur la lutte contre la peste et la recherche.

Les termes de références (TDR) pour le mandat du CCOMS sont :

- 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 (TOR1) ;
- Contribuer à l'élaboration ou actualisation des guides pour le diagnostic biologique de la peste (TOR2) ;
- 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 (TOR3).

Cinq activités définies dans le workplan validé par l'officier responsable de l'OMS ont été entreprises par le CCOMS pendant l'année d'exercice.

Evaluation et validation des techniques de confirmation biologique de la peste

Le CCOMS a entrepris différents projets dans le cadre de cette activité.

- Evaluation du TDR duplex (F1-V) sur des cas de peste pulmonaire (PP) ;
- Validation d'outils moléculaires : la qPCR et la PCR conventionnelle et son algorithme décisionnel, et le test bioMérieux-FilmArray Global Fever (GF) ;
- Amélioration de l'isolement de *Y. pestis* par la culture bactériologique utilisant un nouveau milieu.

Investigation et contrôle d'épidémies

Apport d'expertises en diagnostic de laboratoire, épidémiologie, entomologie et mammalogie pendant la saison de recrudescence de la peste humaine au niveau national ; investigation rodento-entomologique à Ankazobe et évaluation des risques à Toamasina.

Appuis à la réponse à l'épidémie de COVID-19 en renforçant l'unité de la Virologie à l'IPM dans le diagnostic (en personnels et plateau technique).

Production et fourniture de TDR

Au total, 8000 TDR de détection d'Antigène F1 (TDR-F1) de la peste ont été produits par le CCOMS en 2020. Au niveau régional et à la demande de l'OMS, 200 F1RDT et kits de prélèvement ont été expédiés en République démocratique du Congo (RDC) en octobre 2020 pour le diagnostic de la peste lors d'une flambée dans la région de l'Ituri.

Au niveau national, 2000 TDRs-F1 avec leurs kits de prélèvement ont été distribués au niveau des Services de Santé de Districts (41 SSD) de juin 2020 à la fin de 2020.

Révision des guides OMS

Le directeur de l'IPM et le responsable du CCOMS ont participé à la réunion virtuelle sur «Plague case definition and practical use of RDT for plague » le 26 août 2020 dans le cadre de l'élaboration du guide opérationnel de l'OMS pour le contrôle et la prévention de la peste.

Surveillance de la sensibilité de *Yersinia pestis* aux antibiotiques

(cf. fiche Peste-EpiRC-Surveillance)

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			
RD Congo	200	200	Diagnostic
A Madagascar	2000	2000	Surveillance, diagnostic

IV. Impact

Ces activités confortent le titre de CCOMS obtenu par l'Unité Peste.

V. Productions scientifiques

- Néant

Peste-EpiRC- Surveillance		Surveillance de la peste humaine à Madagascar, 2020	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON	Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/01/2021	
Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA , Unité Peste, kekely@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA, Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA, Unité Peste, 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 - Reziky MANGAHASIMBOLA, Unité EPI-RC, mreziky@pasteur.mg - Anjasoa RANDRIANARIJAONA, Unité EPI-RC, anjasoa@pasteur.mg - Andrianiaina Parfait RAKOTONINDRAINY, LCP, rparfait@pasteur.mg - Soloandry RAHAJANDRAINBE, LCP, soloandry@pasteur.mg 		Lieux des travaux Foyers des Hautes Terres Centrales, Toamasina, Madagascar	
Mots-clés: <i>Yersinia pestis</i> , peste humaine, Madagascar, 2020			

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 les échantillons 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 2020 a connu quelques semaines de dépassement de la limite historique définie par la moyenne historique + 1,64ET : en semaine 10 (S10) i.e. vers la fin de la saison de transmission 2019-2020, et pendant l'intersaison en S20, S22 et S23-2020 (Figure 1). Le dépassement en S11-2020 coïncidait avec l'apparition des cas à Manandriana (3 décédés dont 2 cas de peste pulmonaire (PP) dans la même localité et 1 peste bubonique (PB), tous confirmés). Les dépassements en intersaison (S20, 22 et 23) correspondaient aux cas survenus dans les districts de Miarinarivo, d'Arivonimamo, d'Ambatofinandrahana et d'Ambositra après un silence de 4 semaines dans tous les foyers. La situation a été en-dessous du seuil épidémique tout au long de la première partie de la saison 2020-2021.

Pendant l'année 2020, 119 notifications émanant de 21 districts (SSD) ont été reçues au LCP. La forme pulmonaire a été représentée par 9,2% et la forme bubonique par 88,2%. Le taux de létalité a été de 25,6% pour toutes formes confondues, 63,6% pour la PP et 19,0% pour la PB. La proportion des cas confirmés et probables a été de 54,5% pour la PP et de 56,2% pour la PB (Tableau 1). Trente-huit souches ont été isolées durant l'année 2020, et aucune résistante n'a été détectée pour les antibiotiques testés (Streptomycine, Sulfamides, Tétracycline, Ciprofloxacine et Chloramphénicol).

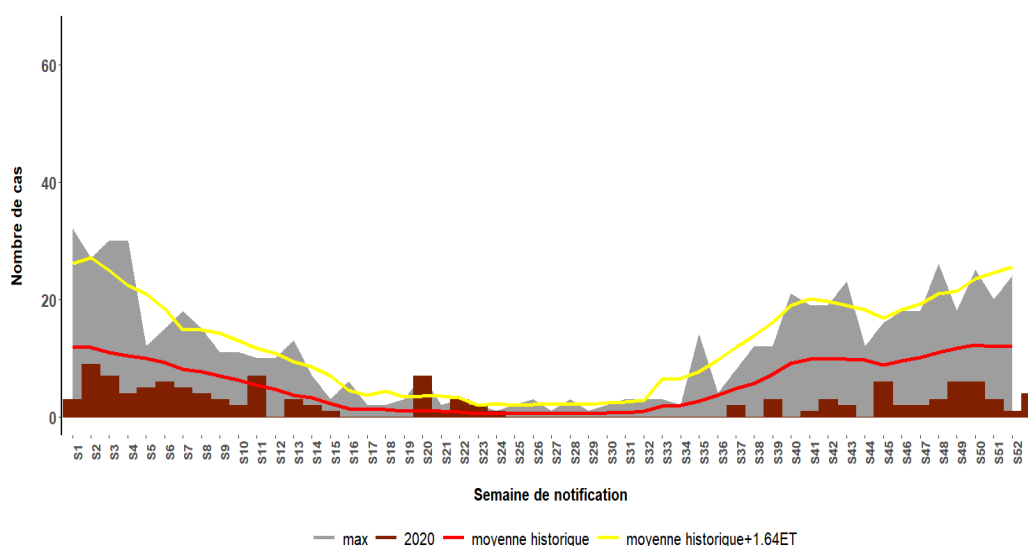


Figure 1 : Evolution hebdomadaire du nombre de cas total de peste du 2020 et comparaison avec le seuil épidémique (moyenne des données historiques sur 5 ans (2014 à 2016 et 2018 à 2019) + 1,64 ET).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Parmi les 119 cas notifiés, 67 sont des cas confirmés et/ou probables provenant de 12 SSD (Tableau 1 et Figure 2).

Tableau 1 : Cas notifiés du 01/01 au 31/12/2020 selon la forme clinique et la définition de cas (N=119)

	P Pulmonaire		P Bubonique		Non-précisé		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Confirmés	5	45,5	57	54,3	2	66,7	64	53,8
Probables	1	9,0	2	1,9	0	0,0	3	2,5
Suspects	5	45,5	46	43,8	1	33,3	52	43,7
Total	11	100	105	100	3	100	119	100

Le confinement sanitaire lié à la première vague d'épidémie de COVID-19 sur le territoire national a restreint les missions de supervision et d'investigations des épidémies de la peste. Néanmoins, des missions de surveillance des rongeurs et des puces ont pu avoir lieu (Tableau 2).

Tableau 2 : Récapitulation des missions de surveillance réalisées en 2020

Lieu	Date	Nature de l'intervention
	16 au 21/10/20	Capture et enquête
Ankazobe	11/05/20 au 04/06/20	Collecte d'échantillons biologiques dans le cadre du projet IRBA
	03 au 28/02/20	Collecte d'échantillons biologiques dans le cadre du projet IRBA
Toamasina	14 au 18/03/20	Capture (BACTIVAC)



Figure 2 : Cartographie des cas confirmés et probables en 2020 selon les districts de résidence

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 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

- Néant

SM-CTAR		Centre de Traitement Antirabique	
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA		Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Prisca ANDRIANTSALAMA , Service Médical, pandriatsalama@pasteur.mg - Fanirihaina ANDRIANANDRASANA RALAVAO , Service Médical, fanirihaina@pasteur.mg - Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA , Service Médical, rmirado@pasteur.mg - Mayah RASOLOMANANA , Service Médical, mayah@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: Rage, vaccination, post-exposition,			

I. Contexte et justification

Suivant la convention de 1961, entre l'Etat Malagasy et l'Institut Pasteur à Paris, le Centre de Traitement antirabique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) traite à titre gratuit les personnes exposées à la rage. De plus, le CTAR approvisionne gratuitement en vaccin antirabique les 30 centres de traitement antirabique (CTAR) de Madagascar.

II. Faits marquants de l'année

La fréquentation du CTAR de l'IPM a connu une baisse de 20,77% (5018 patients traités en 2020 vs 6334 en 2019). Une baisse de 10,71% est à noter pour la fourniture de flacons de vaccin antirabique aux 30 autres CTAR de Madagascar (17 124 vs 19 180).

III. 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	1 674	0	0	1 674
Sans sérothérapie	3 303	2	39	3 344
Total	4 977	2	39	5 018

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques des animaux mordeurs

Caractéristique de l'animal mordeur	Nombre	%
Sauvage	24	0,48
Errant ou disparu	2 300	45,83
Domestique propriétaire connu	2 546	50,74
Domestique abattu ou mort par « maladie »	148	2,95
Total	5 018	100

Tableau 3 : Nombre de flacons de vaccins fournis aux centres de traitement anti rabique de Madagascar

Centres de traitement anti rabique	2019	2020
IPM	8 652	7 080
Autres CTAR	19 180	17 124
Total	27 832	24 204

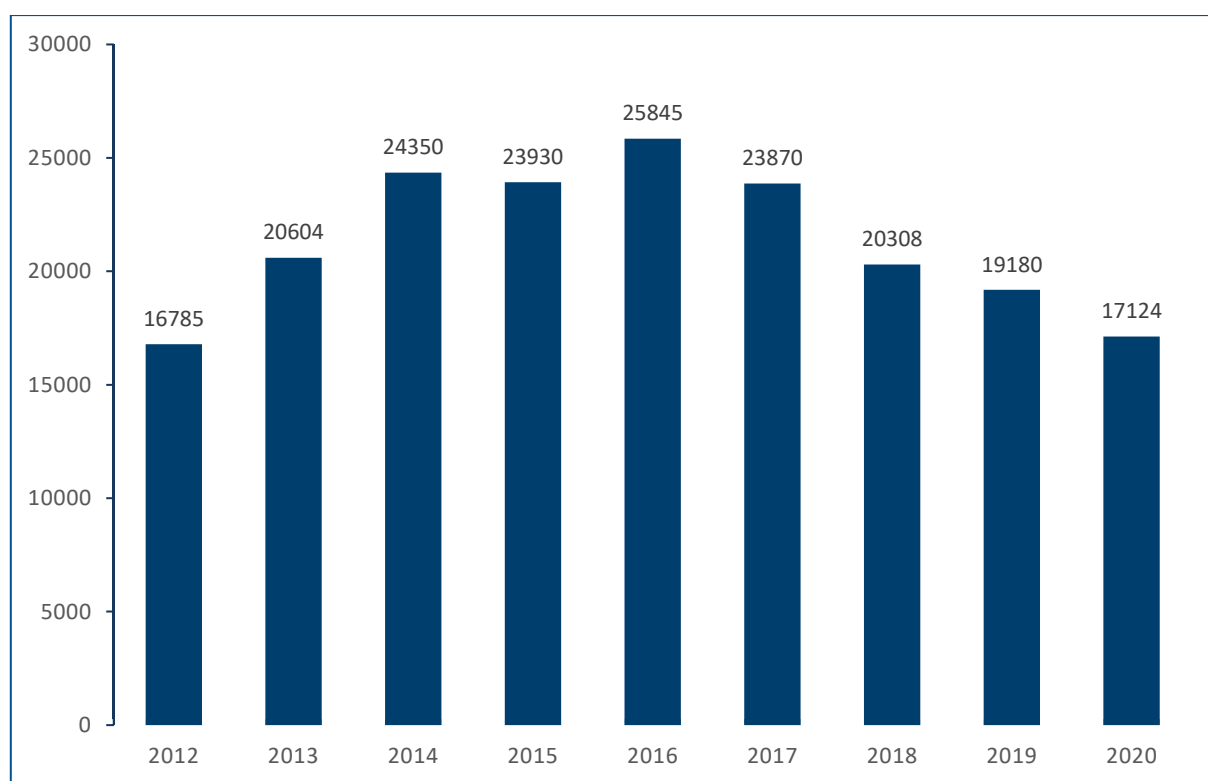


Figure 1 : Nombre de flacons de vaccin antirabique fournis par l'IPM aux centres de traitement anti rabique du MSP (2012 – 2020) Madagascar

TB-CNRM		Centre National de Référence des Mycobactéries	
Correspondant :	Niaina RAKOTOSAMIMANANA	Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 02/03/2021
Responsable(s) de l'activité :			Lieux des travaux Madagascar
<ul style="list-style-type: none"> - Mamy Serge RAHERISON, Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg 			
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 36694 cas de tuberculose (TB) dépistés par la bacilloscopie dans tout Madagascar (2019). Au CNRM, le diagnostic de la TB est réalisé par biologie moléculaire utilisant le GeneXpert® (cartouches Xpert® MTB/RIF Ultra) ainsi que par microscopie à fluorescence après coloration à l'auramine. Ces tests peuvent être confirmés 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 le cadre de projets de recherche spécifiques à la TB (à la demande du, ou en collaboration avec le PNLT). Pour les patients entrant dans le programme de prise en charge des patients à TB multi-résistante (TB-MR), le test GeneXpert et les tests de sensibilité aux antituberculeux ainsi que le suivi bactériologique des patients sous traitement sont effectués à l'IPM (voir fiche TB-MR). Enfin, le séquençage de génome complet de haut débit (NGS) est disponible et utilisé dans le laboratoire des Mycobactéries pour les vérifications de méthodes de détections discordantes.

II. Faits marquants de l'année

- Forte diminution du volume de prélèvements reçus pour le programme TB-MR à cause de la crise sanitaire liée au COVID-19
- Nomination du nouveau Chef du CNRM (Dr Andrianantenaina Rakotoson) au 4^{ème} trimestre 2020 (PNLT, MinSanP)
- Acquisition de l'automate BACTEC MGIT pour la culture bactérienne en milieu liquide
- Rédaction du protocole d'étude pour la prochaine enquête nationale sur la pharmaco-résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Madagascar pour le PNLT

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2020, le CNRM a réalisé au total 3334 tests de diagnostic de la TB, soit une diminution globale de 29,34% comparé à 2019 (figure 1 et tableau 1).

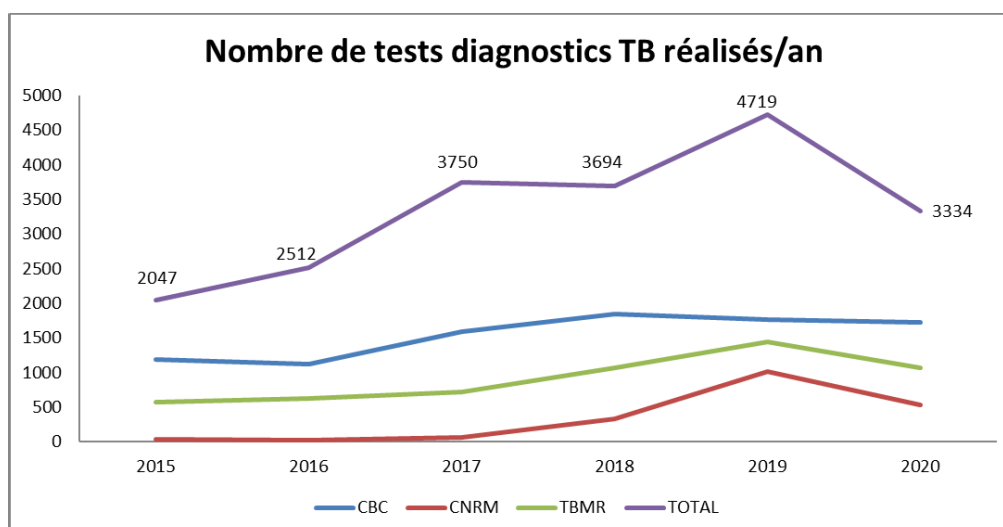


Figure 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB de 2015 à 2020

Tableau 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB en 2020

Organisme demandeur	Nombre	Proportion	Différence % 2019
CBC (IPM)	1721	51,62%	- 2,82%
PNLT	CNRM	537	16,11%
	TB-MR*†	1068	32,03%
RECHERCHE	TB-HINTT*	3	0,09%
	APRECIT	5	0,5%
Total	3334		-29,34 %

*Voir fiches correspondantes

†incluant nouveaux cas et suivis

IV. Tableaux de résultats annuels

Le tableau 2 donne les résultats des tests Xpert MTB/RIF ULTRA selon le site clinique de prélèvement. Ce test moléculaire est appliqué pour tous les échantillons issus du CBC et sur demande du PNLT. La microscopie est réalisée uniquement pour les échantillons rentrant dans le programme TB-MR et certains projets de recherche.

Parmi les 3334 prélèvements reçus au laboratoire, 2922 ont été traités par le GeneXpert, 1835 ont été mis en culture sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ), dont à la date de ce rapport, 703 (38,26%) ont une culture positive. Toutes les souches isolées ont été identifiées comme Complexe *M. tuberculosis* (tableau 3). La comparaison des résultats de la microscopie avec ceux de la culture (prélèvements du programme TB-MR) est donnée dans le tableau 4, donnant une sensibilité de 71% et une spécificité de 92% pour la microscopie qui est utilisée dans la grande majorité des centres de diagnostic et de traitement de TB dans tout Madagascar.

Tableau 2 : Résultats des tests Xpert MTB/RIF ULTRA effectués en 2020 selon le type d'échantillon

Type d'échantillons	Négatif	Positif	Total
Extrapulmonaire	518	130 (20,0%)	648
Pulmonaire	1442	832 (36,6%)	2274
Total	1960	962 (32,9%)	2922

Tableau 3 : Cultures réalisées sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) selon le type d'échantillon

Type d'échantillons	Négative	Positive ¹	CJ ²	En cours	Non faite	Total
Extrapulmonaire	298	29	0	0	327	654
Pulmonaire	834	674	0	0	1172	2680
Total	1132	703	0	0	1499	3334

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 2020)

²CJ : Cultures contaminées

Tableau 4 : Résultats de microscopie comparés à ceux des cultures réalisées sur LJ du programme TB-MR

Microscopie	Culture		Total
	Négative	Positive	
Négative	1042	198	1240
Positive	90	505	595
TOTAL	1132	703	1835

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

- **GeneXpert for the diagnosis of COVID-19 in LMICs.** [Rakotosamimanana N](#), [Randrianirina F](#), [Randremanana R](#), [Raheison MS](#), [Rasolofo V](#), [Solofomalala GD](#), [Spiegel A](#), [Heraud JM](#). *Lancet Glob Health*. 2020 Oct 19:S2214-109X(20)30428-9. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30428-9. IF: **21,597**
- **Multidrug-resistant tuberculosis surveillance and cascade of care in Madagascar: a five-year (2012-2017) retrospective study.** [Knoblauch AM*](#), [Grandjean Lapierre S*](#), [Randriamanana D](#), [Raheison MS](#), [Rakotoson A](#), [Raholijaona BS](#), [Ravaoarimanga M](#), [Ravololonandriana PE](#), [Rabodoarivelo MS](#), [Ratsirahonana O](#), [Rakotomanana F](#), [Razafindranaivo T](#), [Rasolofo V](#), [Rakotosamimanana N](#). *BMC Med*. 2020; 18(1):173. doi: 10.1186/s12916-020-01626-6. IF: **6,782**

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 01/03/2021
Responsable(s) de l'activité : - Mamy Serge RAHERISON , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH , Unité des Mycobactéries, astrid.knoblauch@pasteur.mg - Simon GRANDJEAN LAPIERRE , Unité des Mycobactéries, simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca - Programme National de Lutte contre la Tuberculose , Ministère de la santé publique, Madagascar		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : Tuberculose multi-résistante, surveillance, groupes à risque			

I. Contexte et justification

Le programme TB-MR a été lancé au troisième trimestre de l'année 2012 par le Programme National de Lutte contre la Tuberculose du Ministère de la santé publique (PNLT, MinSanP) afin de dépister la résistance aux antituberculeux chez les personnes à risque d'une tuberculose (TB) multirésistante (MDR-TB, c'est-à-dire résistante à au moins l'isoniazide et la rifampicine) incluant les patients déjà traités contre la TB, ceux en échec thérapeutique ou les contacts d'un cas confirmé de MDR-TB.

Des sites collaborateurs sélectionnés par le PNLТ 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 le diagnostic de TB par la microscopie et envoient les échantillons de crachat des patients aux CDTs dotés d'un GeneXpert ainsi qu'au Centre national de référence pour les mycobactéries (CNRМ) 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

- **La pandémie de COVID-19 a fortement impacté les activités du programme TB-MR.** Le nombre et le pourcentage des échantillons envoyés pour les tests de sensibilité aux antituberculeux ont fortement baissé à cause de la crise sanitaire entre mars et juillet 2020. Puis il y a eu une reprise en juillet-août.
- Nomination du nouveau Chef du CNRM (Dr Andrianantenaina Rakotoson) au 4^{ème} trimestre 2020 (PNLT, MinSanP).
- Acquisition de l'automate BACTEC MGIT pour la culture bactérienne en milieu liquide.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2020, 913 prélèvements provenant de patients nouvellement inclus ont été envoyés par les sites collaborateurs pour le programme TB-MR, ce qui représente une baisse de 30% par rapport à 2019 (figure 1).

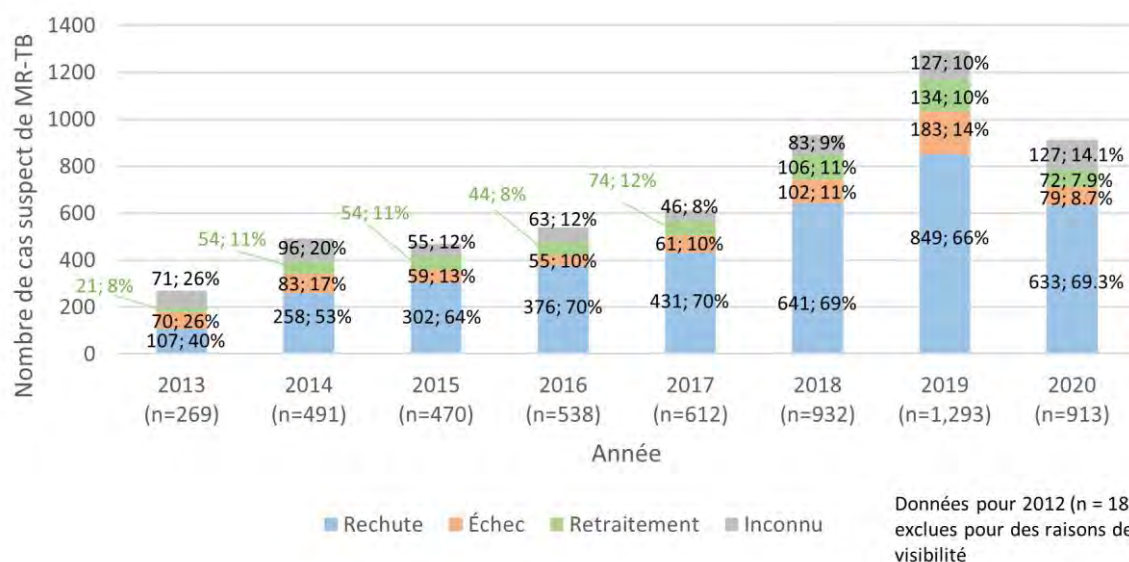


Figure 1: Distribution annuelle des inclusions dans le programme TB-MR

Le tableau 1 représente les résultats de l'identification bactérienne en 2020 lorsque la culture bactérienne était positive (n=446) et/ou lorsqu'un résultat de test moléculaire (GeneXpert™ (n=889) ou HAIN (n=32)) était disponible, respectivement.

Tableau 2: Identification microbienne à l'aide de la culture et des tests moléculaires, 2020

	LJ (n=448)	HAIN2 (n=32)	GeneXpert™ (n=889)
	n (%)	n (%)	n (%)
MTBC	446 (99,7)	31 (96,9%)	596 (64,3)
Atypique	0 (0,0)	-	-
MTBC négatif	2 (0,3)	1 (3,1)	317 (35,7)
Absence de résultat	0 (0,0)	-	0 (0,0)

LJ: milieu de Löwenstein-Jensen; MTBC: Complexe *Mycobacterium tuberculosis*

Le tableau 2 montre le profil de résistance aux antituberculeux observé pour tous les isolats de MTBC de 2017 à 2020. En 2020, 90,4% des souches MTBC étaient pan-sensibles, c'est-à-dire sensibles à tous les médicaments testés et pour les 9,6% restants, une résistance à au moins un antituberculeux a été observée. La seule monorésistance trouvée était associée à la rifampicine (RIF ; 6,4%). Dix-sept souches (2,9% ; 17/592) étaient multirésistantes (MDR-TB), ce qui donne un taux de MDR-TB assez stable sur la période 2017 à 2020. Le taux global de pan-susceptibilité est resté relativement stable sur la période de 2017-2020. Le taux de résistance à la RIF a augmenté en 2020 par rapport aux années précédentes. Sur la même période, le taux de résistance à l'isoniazide (INH) a diminué. Ainsi, dans l'ensemble, le taux de MDR-TB semble avoir augmenté en 2020 par rapport aux deux précédentes années 2018 et 2019.

Tableau 2: Profils de résistance aux antituberculeux de 2017 à 2020

Profil de résistance	2017 (n=480) n (%)	2018 (n=689) n (%)	2019 (n=910) n (%)	2020 (n=592) n (%)
Pan-susceptible	427 (89,0)	651 (94,5)	833 (91,5)	535 (90,4)
Mono-INH	23 (4,8)	14 (2,0)	1 (0,1)	2 (0,3)
Mono-RIF	6 (1,3)	12 (1,7)	60 (6,6)	38 (6,4)
Mono-EMB	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-OFX	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-AMK	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-KAN	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-CAP	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-AG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MDR	23 (4,8)	10 (1,5)	16 (1,8)	17 (2,9)
XDR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

INH : isoniazide ; RIF : rifampicine ; EMB : éthambutol ; OFX : ofloxacin ; AMK : amikacine ; KAN : kanamycine ; CAP : capréomycine ; AG : aminoglycoside

IV. Impact

Les données fournies par ce programme de surveillance permettent d'améliorer au fur et à mesure l'algorithme de diagnostic des TB-MR pour la meilleure prise en charge possible des patients atteints d'une TB multi-résistante.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Multidrug-resistant tuberculosis surveillance and cascade of care in Madagascar: a five-year (2012-2017) retrospective study.** [Knoblauch AM*](#), [Grandjean Lapierre S*](#), Randriamanana D, Raheison MS, Rakotoson A, Raholijaona BS, [Ravaoarimanga M](#), [Ravololonandriana PE](#), [Rabodoarivelo MS](#), Ratsirahonana O, [Rakotomanana E](#), Razafindranaivo T, [Rasolofo V](#), [Rakotosamimanana N](#). *BMC Med.* 2020;18(1):173. doi: 10.1186/s12916-020-01626-6. **IF: 6,782**

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- Néant

Viro-Surv-Arbo		Surveillance des arboviroses à Madagascar	
Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY Jean-Michel HERAUD (→ août 2020) Philippe DUSSART		Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 12/02/2021
Co-investigateurs de l'IPM : - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), laurence@apsteur.mg - Rindra RANDREMANANA , EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg		Lieux des travaux Toamasina I, Fianarantsoa, Mahajanga I, Antsiranana I, Nosy Be, Antsohihy et Morondava; Madagascar	
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			
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

Une équipe d'Urgence Virologique existe afin de pouvoir répondre aux besoins diagnostic face à l'émergence de pathogène à potentiel épidémique dans le monde comme le virus Ebola par exemple. L'émergence du SARS-CoV-2 début 2020 a permis de mobiliser cette équipe d'urgence permettant de répondre à l'épidémie de COVID-19 survenue à Madagascar. Cette dernière a cependant fortement perturbé la totalité des activités de surveillance de l'année 2020. Néanmoins, une circulation du virus de la dengue a tout de même été détectée dans trois sites de surveillance.

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 tenus d'envoyer hebdomadairement au CNRA les prélèvements sanguins des cinq premiers cas de suspects 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.

III.2. Activités de surveillance

Le CNRA a reçu et analysé 258 échantillons de sang de cas suspect d'arboviroses en provenance des CSB_R. Parmi ces 258 échantillons, 226 échantillons (87,6%) étaient des échantillons précoces en provenance de CSB_R de Nosy Be (44,7% ; n=101), Toamasina I (18,1% ; n=41), Mahajanga (14,6% ; n=33), Morondava

(8,4% ; n=19), Antsiranana I (8,4% ; n=19), Fianarantsoa (4,9% ;n=11) et d'Antsohihy (0,9% ; n=2). Les 32 prélèvements tardifs provenaient de Nosy-Be, Toamasina, Fianarantsoa et d'Antsiranana.

La surveillance sentinelle par les sept CSB_R a permis de détecter la circulation de la dengue dans 3 grandes villes : Antsiranana (de S19-2020 à S21-2020), Mahajanga (de S17-2020 à S26-2020) et Nosy-Be (de S1-2020 à S52-2020) (Figure 1).

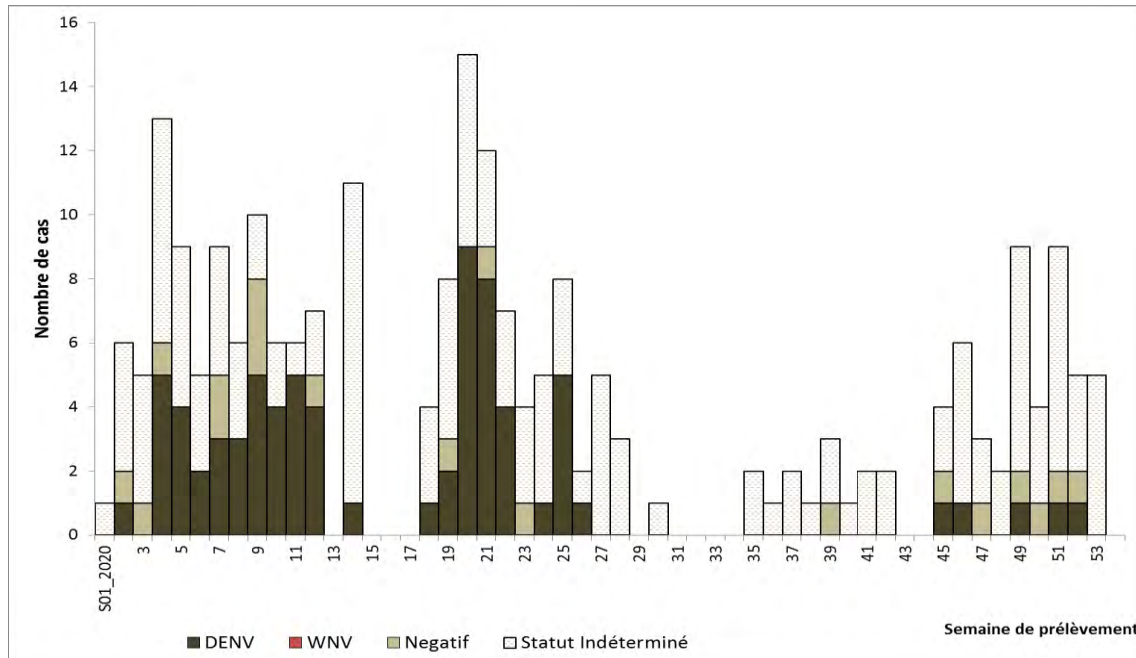


Figure 1 : Surveillance des arboviroses à Madagascar, 2020 (n=226).

A Antsiranana, le sérotype DENV-2 a été mis en évidence ; en revanche à Nosy-Be et Mahajanga, les deux sérotypes DENV-1 et DENV-2 ont été identifiés. La recherche d'autres arbovirus s'est révélée négative.

III.3. Activités d'investigation

Une équipe d'investigation s'est rendu à Mahajanga du S17-2020 à S18-2020, dans ce cadre le CNRA a reçu et analysé 59 échantillons de cas suspect d'arboviroses. Parmi ces échantillons 34/59 ont été testés positifs en Dengue de sérotype 1. La recherche de l'infection par le virus Chikungunya s'est révélée négative.

IV. Impact

La surveillance laboratoire à Madagascar a montré une circulation de la dengue quasiment toute l'année 2020, probablement liée à celle observée dans les îles voisines des Comores et de la Réunion.

Viro-Surv-COVID		Surveillance des infections humaines à SARS-CoV-2 à Madagascar	
Correspondant : Jean-Michel HERAUD (⇒ août 2020) Philippe DUSSART	Email : pdussart@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 10/03/2021	
Responsable(s) de l'activité : - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie (jusqu'en août 2020) - Phillipe DUSSART , Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Norosoa RAZANAZATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , Unité Epidémiologie et de recherche clinique, rindra@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : surveillance, COVID-19, diagnostic, SARS-CoV-2, Madagascar			

I. Contexte et justification

Détecté pour la première fois dans la ville de Wuhan, en Chine, en décembre 2019, le nouveau virus SARS-CoV-2 est responsable de la maladie nommée Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Ce virus a diffusé à travers le monde au cours du premier trimestre 2020 provoquant une pandémie.

L'Unité de Virologie a été l'une des premières équipes en Afrique et le premier laboratoire à Madagascar à pouvoir détecter le SARS-CoV-2. Ainsi, dès le 29 janvier 2020, elle était en capacité de mettre en œuvre le diagnostic moléculaire par amplification génique (RT-PCR) du virus grâce à l'appui du pôle de recherche Hong Kong University – Pasteur. Le diagnostic du COVID-19 a été réalisé au sein de l'Unité de Virologie par le CNRG reconnu par l'OMS et le Ministère de la Santé Publique (MSP).

II. Faits marquants de l'année

La première détection du virus de SARS-CoV-2 à Madagascar remonte au 19 mars 2020 suite à un dépistage systématique mis en place chez les voyageurs arrivant à l'aéroport d'Ivato, porte d'entrée potentielle du virus en provenance principalement de l'Europe où le virus circulait de manière active dès le début du mois de mars. A la suite de cette détection, l'Unité de Virologie était en capacité de traiter les échantillons suspects de SARS-CoV-2 sept jours sur sept.

Par la suite, les échantillons biologiques – prélèvements respiratoires des voies aériennes supérieures ou basses – ont été collectés chez des patients suspects d'infection au COVID-19. Les fiches de renseignement correspondantes étaient transmises au CNRG de l'Unité de Virologie par différentes structures sanitaires de la Grande Ile. Les informations incluses dans les fiches ont été saisies dans une base de données REDCap cogérée avec l'Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique et développée spécifiquement pour la surveillance du COVID-19.

Les analyses des données et la production de cette synthèse ont été faites sous le logiciel RStudio et les langages R et Python pour récupérer les noms de districts où appartiennent les structures sanitaires d'hospitalisation via une interopérabilité entre les bases REDCap et PostgreSQL.

Enfin, le laboratoire mobile de l'IPM a été mobilisé à Toamasina par deux fois au cours de l'année (première mission : 2,5 mois de mai à mi-juillet ; seconde mission : 1 semaine fin novembre) pour faire face aux demandes de diagnostic émises par le Ministère de la Santé Publique.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Depuis la mise en place du diagnostic du COVID-19, du 24 janvier au 31 décembre 2020 : 36 277 prélèvements ont été reçus dont 35 382 conformes et analysés, appartenant à 30 591 personnes. Au total,

5 870 personnes (19,2%) ont été testées positives par RT-PCR spécifique du SARS-CoV-2 (Figure 1). La distribution des cas déclarés dans les différentes régions de Madagascar en fonction des formes symptomatiques versus asymptomatiques est présentée figure 2.

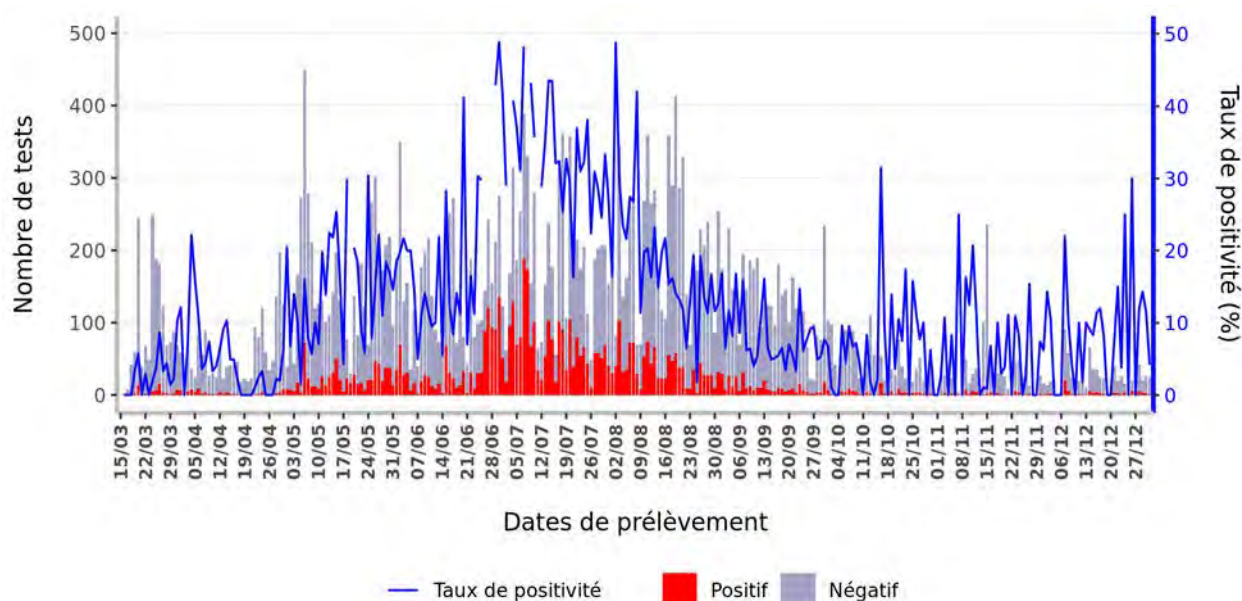


Figure 1 : Distribution journalière des résultats de RT-PCR SARS-CoV-2 réalisées par l'Unité de Virologie en 2020 et du taux de positivité en fonction de la date de prélèvement.

IV. Impact

L'implication du CNRG de l'IPM dans le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 a permis d'appuyer le Ministère de la santé publique dans la gestion de l'épidémie. Des biologistes de ce Ministère ont également été formés pour le diagnostic par les équipes de l'Unité de Virologie. Actuellement, au moins 5 laboratoires ont la capacité d'effectuer des tests de diagnostic du COVID-19 par RT-PCR en temps réel sur le territoire.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **The COVID-19 epidemic in Madagascar: clinical description and laboratory results of the first wave, march-september 2020.** Randremanana RV, Andriamandimby SF, Rakotondramanga JM, Razanajatovo NH, Mangahasimbola RT, Randriambolamanantsoa TH, Ranaivoson HC, Rabemananjara HA, Razanajatovo I, Razafindratsimandresy R, Rabarison JH, Brook CE, Rakotomanana F, Rabetombosoa RM, Razafimanjato H, Ahyong V, Raharinosy V, Raharimanga V, Raharinantoanina SJ, Randrianarisoa MM, Bernardson B, Randrianasolo L, Randriamampionona LBN, Tato CM, DeRisi JL, Dussart P, Vololoniaina MC, Randriatsarafara FM, Randriamanantany ZA, Heraud JM. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 Feb 15. doi: 10.1111/irv.12845. **IF: 2,954**

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- Néant

Viro-Surv-DCDIRA		Surveillance des cas de décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo	
Correspondant : Hasina Joelinotahina RABARISON		Email : rjoely@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 19/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Jean-Michel HERAUD , Unité de Virologie (jusqu'en août 2020) - Phillipe DUSSART , Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : Surveillance, décès, infection respiratoire aiguë, Antananarivo			

I. Contexte et justification

Dans le cadre de la surveillance de la Grippe et de la découverte d'une augmentation de la mortalité liée aux infections respiratoires et aux virus grippaux (saisonniers et/ou pandémique), le Centre National de Référence pour la Grippe a été invité par l'Organisation Mondiale de la Santé à participer à la mise en place d'outils de surveillance permettant de mesurer de l'impact de la sévérité des épidémies de Grippe à Madagascar. Pour cela, l'IPM a 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 2016. Le recueil de données est effectué par l'intermédiaire de la Direction de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène (DEAH) – anciennement appelé Bureau Municipal d'hygiène (BMH) – en charge de la vérification des 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 ceux survenant dans les 5 premiers arrondissements d'Antananarivo. Dans le cadre de ce partenariat, l'IPM a formé les médecins qui vérifient les décès au codage du diagnostic de décès selon la classification internationale des maladies (CIM-10) ainsi qu'au remplissage d'un questionnaire élaboré spécifiquement pour cette surveillance.

II. Faits marquants de l'année

Jusqu'au 31 août 2020, les données ont été saisies dans une base de données Access développée par l'IPM. Depuis le 1^{er} septembre 2020, les données sont directement saisies par les médecins du DEAH via l'utilisation d'une tablette dans une base de données REDCap hébergée sur le serveur de l'IPM. Cette nouvelle organisation permet désormais un accès et une analyse des données en temps réel. Les informations du registre des décès regroupant l'état civil, la date de naissance, la date décès, les principaux symptômes présentés pendant la maladie, la cause de décès et les comorbidités sont saisies dans une autre base de données pour permettre un contrôle par double saisie de certaines données pouvant influencer sur les statistiques de mortalité. Ces améliorations ont été effectuées dans le but d'avoir des données de bonne qualité.

III. Résultats synthétiques

Le nettoyage des données et l'analyse sont en cours, néanmoins du 1^{er} janvier au 31 décembre 2020, nous avons recensé 10 507 décès (toutes causes confondues, décès à l'hôpital et à domicile) au niveau des 5 arrondissements (1^{er} au 5^e arrondissement) de la commune urbaine d'Antananarivo sous la responsabilité du DEAH. L'ensemble de ces décès (n=10 507) a été saisi dans la base de données. Cependant, certaines données des fiches de renseignements telles que les comorbidités et les signes cliniques avant le décès sont encore en cours de traitement (n=256). Parmi tous les décès, la première cause de mortalité dans la commune urbaine d'Antananarivo était les accidents vasculaires cérébraux (14,9% ; n=1 565) suivis de l'insuffisance cardiaque (13,5% ; n=1 419) (Tableau 1). Les infections respiratoires étaient la troisième cause de décès (6,5% ; n=685) Cependant, sur les 1 047 enfants de moins de 5 ans décédés, les infections respiratoires aiguës (IRA) représentaient la première cause de décès (10,3% ; n=108).

IV. Impact

Au terme des analyses des données, la surveillance des décès permet d'avoir un aperçu sur l'impact d'une pathologie donnée en termes de mortalité au sein de la communauté d'Antananarivo. Ces données permettront également de mettre en évidence les caractéristiques et évolutions des décès liés à ces pathologies dans le temps. Enfin, associée à la surveillance de la grippe, ces données nous permettront d'estimer le poids de cette maladie en termes de mortalité et pourront orienter les autorités sanitaires sur des stratégies futures visant à réduire la morbidité et mortalité associée à la grippe dans certaines populations plus vulnérables, avec par exemple des campagnes de vaccinations ciblées ou des recommandations officielles.

Tableau 1 : Principales causes de décès dans la Commune Urbaine d'Antananarivo par groupes d'âges, 2020
[Source : Certificats de décès, Direction de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène, CUA]

Cause de décès	< 5 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-24 ans	25-49 ans	50-59 ans	≥ 60 ans	Total
AVC	7	0	1	13	389	370	785	1 565
IC	32	8	9	54	305	201	810	1 419
IRA	108	12	7	16	85	107	350	685
Autres	900	101	90	397	2 149	1 004	2 197	6 838
Toutes causes	1 047	121	107	480	2 928	1 682	4 142	10 507

AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : insuffisance cardiaque ; IRA ; infection respiratoire aiguë.

Viro-Surv-Diarrhées			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 19/02/2021	
Responsable(s) de l'activité :				Lieux des travaux Antananarivo, Antsirabe, Mahajanga, Toliara ; Madagascar	
<ul style="list-style-type: none"> - Jean-Michel HERAUD, Unité de Virologie (⇒ août 2020) - Philippe DUSSART, Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg - Laurence ANDRIANASOLO, Unité EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Tania CRUCITTI, Unité de Bactériologie Expérimentale (U-BEx), tcrucitti@pasteur.mg - Odile RIVOARILALA, U-BEx, odile@pasteur.mg 					
Mots-clés: diarrhées fébriles, diarrhées aiguës, surveillance					

I. Contexte et justification

Les diarrhées aiguës restent un problème préoccupant chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays moins développés socio-économiquement. 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 la Riposte (DVSSER). L'objectif initial de cette surveillance est d'établir un profil des pathogènes circulants responsables de diarrhées – virus, bactéries ou parasites – et d'identifier une possible saisonnalité. Cette surveillance contribue à l'alerte des autorités sanitaires afin de mettre en place une riposte adaptée en cas d'épidémie. Quatre centres de surveillance biologique référents (CSB_R) ont été identifiés : Antananarivo, Antsirabe, Mahajanga et Toliara.

II. Faits marquants de l'année

- Les CSB_R ont suspendu l'activité de surveillance des diarrhées à partir de fin mars 2020 en raison de la pandémie de COVID-19. L'activité a été officiellement relancée lors de la réunion annuelle des 11 CSB_R organisée le 27 novembre 2020.
- La relance de la collaboration du secteur privé s'est tenue le 3 novembre 2020 avec l'OSTIE.
- Afin d'augmenter la réactivité de la surveillance, l'unité de Virologie s'est engagée à rendre les résultats à la DVSSER sur fichier Excel dans un délai de 48 à 72 heures maximum. A la demande de la DVSSER, les résultats sur version papier sont adressés à posteriori au CSB_R concerné.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au total, 301 prélèvements issus 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 88,7% (267/301). Les infections virales représentaient 11,2% (30/267) des cas, les infections bactériennes 27,0% (72/267), les infections parasitaires à 3,0% (8/267) et les infections multiples 58,8% (157/267) des prélèvements positifs. L'étiologie des diarrhées est marquée par la détection prédominante de bactéries entéropathogènes *Escherichia coli* (ETEC, EPEC, EAEC) à 54,8% et de *Shigella* spp. à 32,2%. Viennent ensuite les *Adenovirus* détectés dans 26,9% des cas et les *Rotavirus* dans 26,3% des cas. Le principal parasite détecté est *Giardia intestinalis* qui représente à 26,6% des diagnostics de diarrhées (Figure 1).

La surveillance s'est étendue de Janvier à Décembre 2020, avec l'arrêt prolongé des réceptions de prélèvements entre avril et septembre 2020. La contribution des CSB_R à cette surveillance est illustrée dans la Figure 2, avec Antsirabe et Toliara étant les plus participatifs.

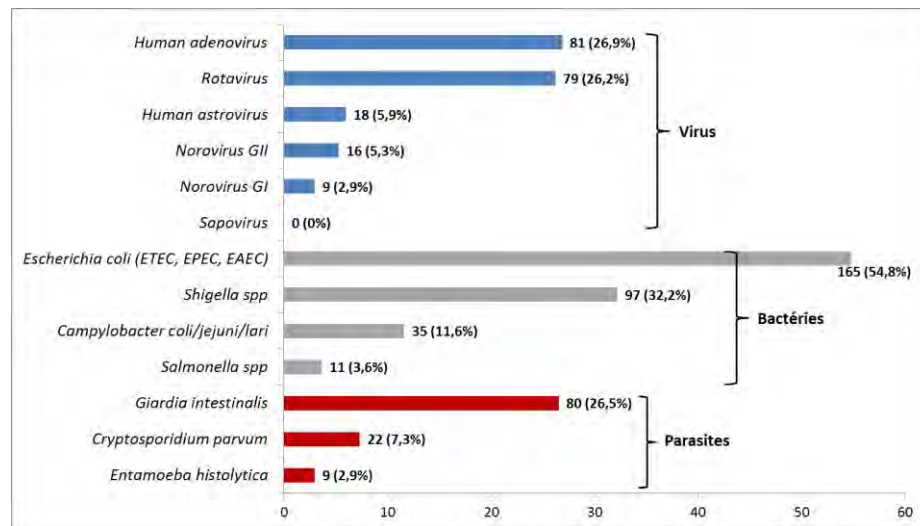


Figure 1 : Prévalence des pathogènes circulants détectés de janvier à décembre 2020 (n=267).

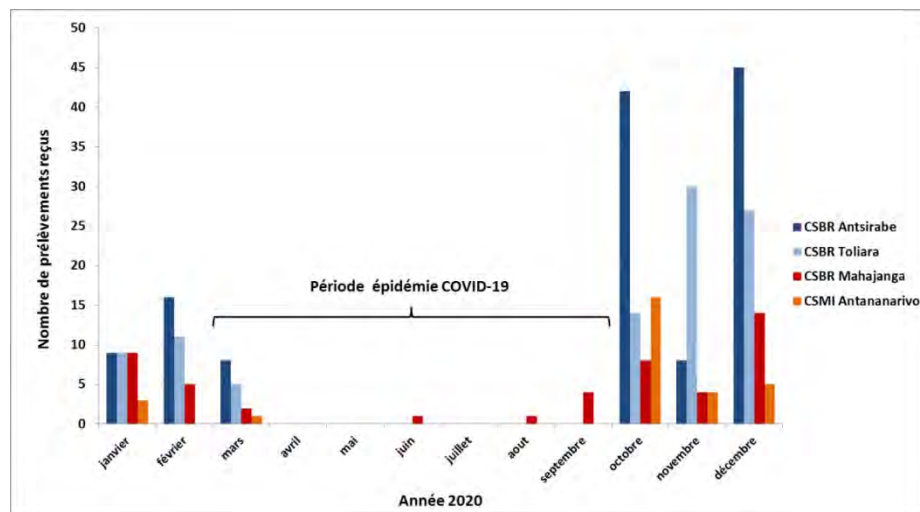


Figure 2 : Participation des CSB_R à la surveillance des diarrhées en 2020.

IV. Impact

Le flux de réception de prélèvements a été fortement perturbé par la pandémie COVID-19, mais aussi le nombre de prélèvements réceptionné n'atteint pas toujours les 5 prélèvements requis par semaine pour certains CSB_R. Des efforts de collaboration restent à faire pour inciter les CSB_R à être encore plus proactifs à cette surveillance en 2021, l'objectif étant d'avoir une visibilité globale de la périodicité de la circulation des pathogènes entériques. Du point de vue méthodologique, afin d'affiner l'outil, le laboratoire s'est concentré sur un panel réduit des entéropathogènes cibles.

Viro-Surv-GIR		Surveillance de la grippe et des infections respiratoires aiguës à Madagascar	
Correspondant : Jean-Michel HERAUD (⇒ août 2020) Philippe DUSSART		Email : pdussart@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 19/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Norosoa RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Joelinotahiana RABARISON , Unité de Virologie, rjoely@pasteur.mg - Arvé RATSIMBAZAFY , Unité de Virologie, arve@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, laurence@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés: surveillance, grippe, infection respiratoire aiguë, Madagascar			

I. Contexte et justification

La surveillance sentinelle de la grippe à Madagascar se base sur la surveillance des syndromes 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 y compris le SARS-CoV-2 depuis son émergence début 2020, et de détecter rapidement toute apparition de nouvelle souche capable de provoquer une épidémie ou une pandémie.

II. Faits marquants de l'année

II.1. Surveillance des ILI

En 2020, le Centre National de Référence pour la grippe (CNRG) a traité 999 prélèvements de patients présentant des syndromes pseudo-grippaux (ILI). L'âge médian des cas suspects était de 19,4 ans (1 jour à 84 ans) avec un ratio H/F de 0.9. Le pourcentage de positivité grippale était de 5,0% (50/999) dont 4,0% (40/999) positifs pour la grippe A et 1,0% (10/999) positifs pour la grippe B. Une circulation du virus A/H1N1pdm09 avec quelques cas de virus B/Victoria a marqué le premier trimestre de l'année 2020 (Figure 1). Toutefois, aucun virus grippal n'a été détecté depuis l'apparition du SARS-CoV-2 dans le territoire malgache en mars 2020.

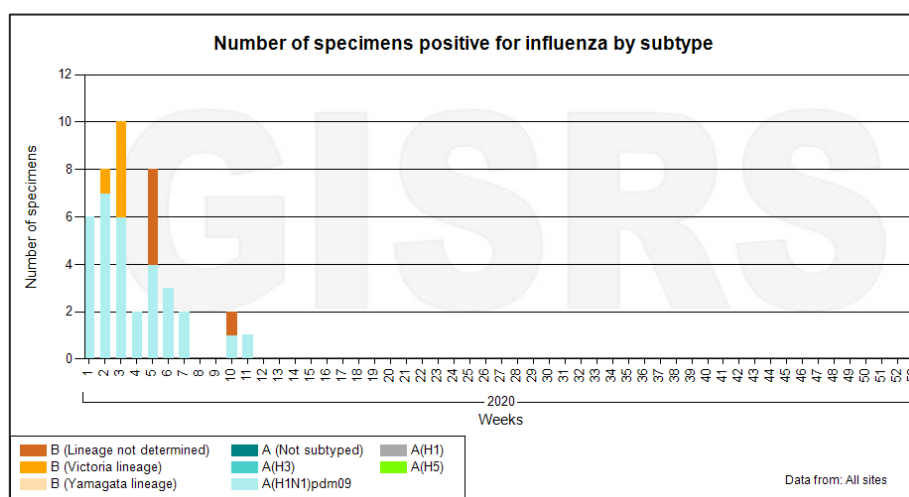


Figure 1 : Distribution des virus grippaux isolés à Madagascar du 1^{er} janvier au 31 décembre 2020. [Source : CNR Grippe Madagascar, FluNet, *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*].

Le premier cas de COVID-19 détecté par le système de surveillance provenait de Toamasina en mai 2020. Néanmoins, Mahajanga représente le taux de positivité le plus élevé parmi les échantillons ILI testés en 2020 (Tableau 1). Au total, un taux de positivité de 25,2% (252/999) de SARS-CoV-2 a été observé en 2020.

Tableau 1 : Répartition des prélèvements ILI par site de surveillance (CSB_R) testés en SARS-CoV-2 et proportion des positifs

Site	Nb. Testés	Nb. positifs en SARS-CoV-2 (%)
Mahajanga	472	206 (43,6)
Nosy be	201	28 (13,9)
Antsirabe	152	6 (3,9)
Toamasina	54	0 (0,0)
Ostie behoririka	47	1 (2,1)
Fianarantsoa	16	4 (25,0)
Csmi tsaralalana	15	0 (0,0)
Diego	13	4 (30,8)
Toliary	13	0 (0,0)
Morondava	4	0 (0,0)
Antsohiy	3	0 (0,0)
Toamasina	3	3 (100,0)
Autre	6	0 (0,0)
Total	999	252 (25,2)

II.2. Surveillance des SARI

Au cours de l'année 2020, 207 prélèvements issus des patients répondant à la définition de cas de SARI ont été collectés. L'âge médian des cas suspects était de 7,8 ans (1 jour à 73 ans). Au moins un virus respiratoire a été identifié chez 33,3% (69/207) des patients parmi lesquels le VRS et le SARS-CoV-2 représentaient respectivement 28,5% (59/207), 4,8% (10/207). Aucun virus grippal n'a été détecté chez les patients testés.

II.3. Contrôle externe OMS de la qualité

Pour la 7^{ème} année consécutive, le CNRG a obtenu 100% de réussite au contrôle externe de la qualité (CEQ) de la grippe, coordonné 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 (A/H1, A/H3 et B) ainsi que les virus grippaux aviaires (A/H5, A/H7 et A/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 d'identifier correctement la souche résistante présente dans le contrôle. Par ailleurs, un taux de réussite à 100% au premier CEQ sur le SARS-CoV-2 a été également obtenu.

III. Impact

Le système de surveillance permet de suivre la circulation des virus respiratoires y compris le SARS-CoV-2 à Madagascar dans le but d'établir une stratégie efficace pour réduire la morbidité et la mortalité associées saisonnière. En outre, les souches isolées sont utiles afin d'adapter le choix des souches composant le vaccin annuel de la grippe. Les souches de SARS-CoV-2 obtenues permettent de faire des analyses comparatives à l'échelle nationale et internationale pour mieux comprendre le virus y compris sa dynamique de circulation. Grâce à la reconnaissance et à l'expertise reconnue au niveau international du CNR grippe, Madagascar a fait partie des pays pilotes pour la mise en œuvre de la surveillance mondiale du VRS phase II coordonnée par l'OMS dont le but est de réduire la morbidité et la mortalité causée par ce virus.

IV. Productions scientifiques

IV.1. Publications

- **Influenza and COVID-19: What does co-existence mean?** Tawee Chotpitayasunondh, Thea Kølsten Fischer, Jean-Michel Heraud, Aeron C. Hurt, Arnold S. Monto, Albert Osterhaus, Yuelong Shu, John S. Tam. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;00:1-6.
- **Influenza surveillance capacity improvements in Africa during 2011-2017.** Ledor S. Igboh, Meredith McMorrow, Stefano Tempia, Gideon O. Emukule, Ndahwouh Talla Nzussouo, Margaret McCarron, Thelma Williams, Jean-Michel Heraud...ANISE Network Working Group. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;00:1-11.

IV.2. Communications orales

- Néant

IV.3. Communications affichées

- Néant

Viro-Surv-MR		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 19/02/2021	
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 été initiée après les campagnes de vaccinations de masse organisées en 2004. Dans le cadre de cette surveillance, le laboratoire national de référence OMS (LNR) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a pour mission de diagnostiquer l'infection par le virus de la rougeole et de la rubéole chez les patients suspects prélevés par les centres de santé sur tout le territoire malagasy. Les prélèvements biologiques (sang, écouvillons 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 et de la rubéole ; ou (ii) la détection du virus par des tests moléculaires, à partir d'écouvillons gingivaux.

II. Faits marquants de l'année

En 2020, le LNR a reçu 567 échantillons biologiques issus de cas suspects de rougeole, dont 553 échantillons de sérum et 14 prélèvements gingivaux. Le taux des prélèvements reçus au laboratoire dans une bonne condition (température comprise entre 0 et +8°C) était de 97,1% (537/553). Le taux de performance relative à la réception des échantillons dans les 3 jours suivant leur collecte était de 55,2% (305/553).

Pour la détection des IgM anti-rougeole, il est recommandé de prélever le sang entre le 4^e et le 28^e jour post-éruption. En 2020, seulement 37,4% (207/553) étaient conformes à cette recommandation. La majorité des sérums (62,4%) 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%).

En 2020, L'âge médian des patients était de 7,0 ans (0 à 55 ans) avec une sex-ratio (M:F) de 1,00 (277/276) et 55,5% (307/553) des sujets avaient des antécédents de vaccination contre la rougeole. De plus, 15,8% des districts (18/114) n'ont pas notifiés de cas ni envoyé des prélèvements de sérum au laboratoire.

Au total, 7,8% (43/553) des prélèvements étaient positifs en IgM anti-rougeole, 89,0% (492/553) étaient négatifs et 3,2% (18/553) ont présenté un résultat indéterminé. Le taux de positivité annuel en IgM anti-rougeole a beaucoup régressé entre 2019 et 2020 chutant de 52,0% à 7,8% (**Figure 1**). De plus, la détection moléculaire des gènes du virus de la rougeole dans les 14 prélèvements gingivaux s'est révélée négative.

La recherche d'IgM anti-rubéole s'effectue uniquement sur les échantillons qui ont montré un résultat négatif ou douteux pour la recherche d'IgM anti-rougeole, au titre de diagnostique différentiel. Ainsi, parmi 510 échantillons négatifs ou douteux en IgM anti-rougeole, 86,1% (439/510) étaient négatif pour la détection d'IgM anti-rubéole, 12,3% (63/510) étaient positifs et 1,6% (8/510) indéterminés.

Dans le cadre du contrôle qualité, aucun envoi d'échantillons de sérum vers le *National Institute for Communicable Diseases*, Laboratoire Régional de Référence à Johannesburg, Afrique du Sud, n'a pu être programmé en raison du faible nombre de vol entre les deux pays en raison de l'épidémie de COVID-19. Par ailleurs, pour le 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% en 2020.

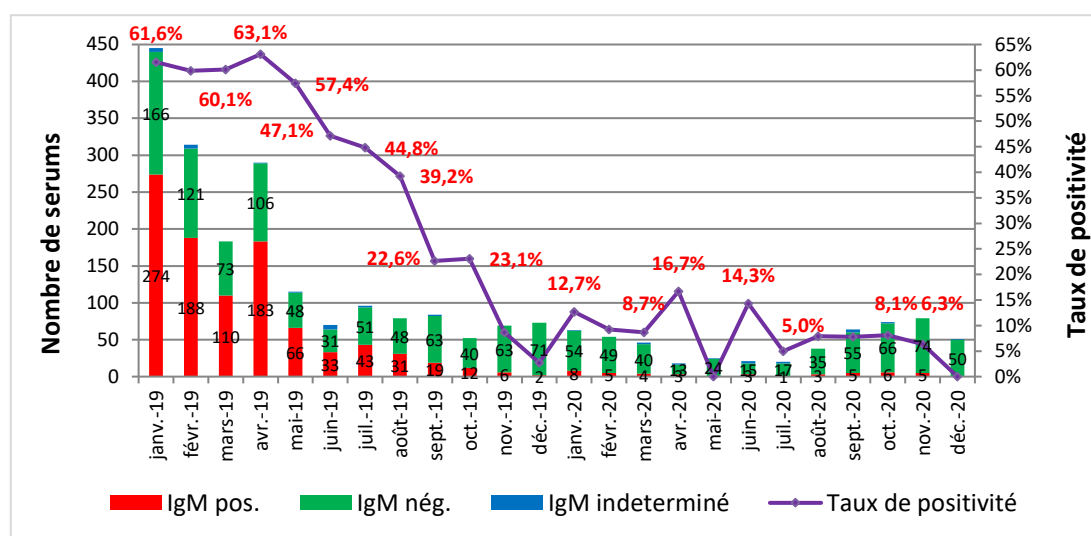


Figure 1 : Sérologies IgM anti-rougeole et taux de positivité à Madagascar, années 2019 et 2020.

III. Impact

Les données du LNR sont essentielles dans le cadre de la surveillance de la rougeole à Madagascar. Elles permettent d'orienter les stratégies de vaccination ou de renforcer la surveillance coordonnée par les autorités de santé. Le faible taux d'adéquation des prélèvements (37,4%) montre la nécessité de mettre en place des mesures correctives à l'endroit des agents de santé.

IV. Production scientifique

IV.1. Publications

- **Measles outbreak in 2018-2019, Madagascar: epidemiology and public health implications.** Nimpa MM, Andrianirinarison JC, Sodjinou VD, Douba A, Masembe YV, Randriatsarafara F, Ramamonjisoa CB, Rafalimanantsoa AS, Razafindratsimandresy R, Ndiaye CF, Rakotonirina J. *Pan Afr Med J.* 2020; 35:84. doi: 10.11604/pamj.2020.35.84.19630. **IF: 0,400**
- **Towards better targeting: lessons from a posthoneymoon measles outbreak in Madagascar, 2018-2019.** Raheerindrasana A, Metcalf CJ, Heraud JM, Cauchemez S, Winter A, Wesolowski A, Razafindratsimandresy R, Randriamampionona L, Rafalimanantsoa SA, Masembe Y, Ndiaye C, Rakotonirina J. *BMJ Glob Health.* 2020; 5(10):e003153. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003153. **IF: 4,280**

IV.2. Communications orales

- **Measles Outbreaks in Madagascar: 2018-2019. Lessons from managing laboratory during measles outbreaks.** Razafindratsimandresy R. Measles and Rubella Laboratory Director Meeting. 27-28 February 2020. Kampala, Uganda (En visioconférence).

Viro-SurvPolio-Env			Surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement à Madagascar		
Correspondant : Jonhson RAHARINANTOANINA		Email : jonhson@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 19/02/2021	
Responsable(s) de l'activité :				Lieux des travaux Mahajanga I, Toliara I, Taolagnaro; Madagascar	
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg					
- Jonhson RAHARINANTOANINA , Unité de Virologie, jonhson@pasteur.mg					
Financement :					
- Organisation Mondiale de la Santé					
- Institut Pasteur de Madagascar					
Mots-clés: surveillance environnementale, entérovirus, poliovirus, eaux usées, Madagascar					

I. Contexte et justification

Le 21 Juin 2018, Madagascar a obtenu 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. 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 surveillance environnementale (SE) qui consiste à prélever des eaux usées dans les canaux à ciel ouvert va permettre de couvrir une zone d'habitation plus large contrairement à la surveillance des cas de paralysie flasque aiguë (PFA) qui cible les individus un par un. Ainsi, la mise en place de la SE complète les données épidémiologiques de la surveillance humaine des cas de PFA dans les zones à risque d'importation (ou d'émergence) et de propagation des PVS, des Poliovirus de type 2 (PV2) ou des virus dérivés de poliovirus vaccinal (VDPV). En 2020, la SE a été conduite dans 20 sites de prélèvement d'eaux usées répartis dans 4 provinces : 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

L'épidémie de COVID-19 survenue en 2020 à Madagascar a impacté fortement le fonctionnement du laboratoire. Ainsi, tous les prélèvements collectés entre mars et octobre 2020 ont été stockés soit sur le terrain (au niveau des zones de prélèvement), soit dans les congélateurs de l'unité de Virologie et ont été analysés rétrospectivement au dernier trimestre 2020.

Concernant les missions de supervisons, seulement trois (au lieu de 6 à raison de 2 visites annuelles par site) ont pu être réalisées en décembre 2020. Elles ont été faites à Mahajanga, Toliara et Taolagnaro.

III. Synthèse des activités de surveillance

En 2020, le laboratoire a traité 351 échantillons d'eaux usées dont 153 (43,6%) provenaient d'Antananarivo renivohitra, 90 (25,6%) de Mahajanga I, 54 (15,4%) de Toliara I et 54 (15,4%) de Taolagnaro. Le taux d'isolement d'entérovirus par zone variait de 4,0% à 35,0%.

Selon la recommandation de l'OMS, la tentative d'isolement des poliovirus (PV) et d'entérovirus (EV) doit s'effectuer dans 5 boîtes de cellule L20B (spécifique des poliovirus) et 1 boîte de cellule RD (permissive aux EV). La détection de virus « Non entérovirus » (ou NEV) se caractérise par un prélèvement qui produit un effet cytopathogène (ECP) sur cellules L20B, mais pour lequel le test de différenciation intratypique (DIT) spécifique des entérovirus est négatif. **(Tableau 1).**

Ainsi, pour les 351 échantillons collectés, 2 106 inoculations ont été effectuées. Au total, 229 EV ont été isolés avec la répartition suivante **(Tableau 2)** : 191 (83,4%) isolats d'entérovirus non polio (ENPV) ;

22 (9,6%) Poliovirus vaccinal de type 3 (PV3 SL) ; 9 (3,9%) mélange d'ENPV + PV3 SL ; 2 (0,9%) PV1 SL ; 2 (0,9%) mélange d'ENPV + PV1 SL ; 2 (0,9%) mélange d'ENPV + PV1+3 SL ; et 1 (0,4%) mélange de souches vaccinales PV1+3 SL. (Tableau 2).

IV. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Résultat des isollements d'entérovirus à partir des prélèvements d'eaux usées, par zone en 2020

Zones	Eaux usées collectées (%)	Positif EV (%)	NEV (%)	Négatif (%)
Antananarivo	153 (43,6%)	123 (80,4)	1 (0,6)	29 (19,0)
Mahajanga	90 (25,6%)	62 (68,9)	3 (3,3)	25 (27,8)
Toliara	54 (15,4%)	30 (55,5)	1 (1,9)	23 (42,6)
Taolagnaro	54 (15,4%)	14 (25,9)	1 (1,9)	39 (72,2)
Total	351 (100%)	229 (65,2)	6 (1,7)	116 (33,0)

EV : Entérovirus (Poliovirus + Entérovirus non polio) ; NEV : Non entérovirus

Tableau 2 : Effectif et taux de détection d'entérovirus par zone d'études en 2020

Zones	Pos. EV (%)	ENPV (%)	PV1 SL (%)	PV3 SL (%)	PV1+3SL (%)	ENPV + PV1 SL (%)	ENPV + PV3 SL (%)	ENPV + PV1+3 SL (%)
Antananarivo	123 (53,7%)	98 (79,7)	1 (0,8)	14 (11,4)	0 (-)	1 (0,8)	7 (5,7)	2 (1,6)
Mahajanga	62 (27,1%)	53 (85,5)	1 (1,6)	5 (8,1)	1 (1,6)	0 (-)	2 (3,2)	0 (-)
Toliara	30 (13,1%)	26 (86,7)	0 (-)	3 (10,0)	0 (-)	1 (3,3)	0 (-)	0 (-)
Taolagnaro	14 (6,1%)	14 (100,0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Total	229 (100%)	191 (83,4)	2 (0,9)	22 (9,6)	1 (0,4)	2 (0,9)	9 (3,9)	2 (0,9)

EV : Entérovirus (Poliovirus + Entérovirus non polio) ; ENPV: Entérovirus non polio ; PV SL : Poliovirus vaccinal

V. Impact

La surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement est complémentaire à la surveillance des cas de PFA. En 2020, aucun poliovirus sauvage, ni PV2, ni virus dérivé de poliovirus vaccinal n'ont été détecté dans les échantillons environnementaux.

L'extension des zones de la surveillance des poliovirus dans l'environnement dans les parties Nord (Antseranana) et Est (Toamasina) de Madagascar fait partie de nos objectifs pour l'année 2021 (recommandation de l'OMS).

VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-SurvPolio-PFA		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 19/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg			Lieux des travaux Tous les districts de Madagascar
Mots-clés : surveillance, poliovirus, PFA, Madagascar			

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. Cependant, suite aux problèmes logistiques pour le transport aérien des prélèvements, les Comores n'envoient plus leurs échantillons à Madagascar depuis 2016. Ils les adressent *Kenya Medical Research Institute*, KEMRI basé à Nairobi, Kenya.

II. Faits marquants de l'année

Depuis avril 2018, l'étude de la circulation des poliovirus chez les enfants sains a été mise en place dans deux districts (Maintirano et Antsalova) de la Région Melaky, en raison d'un faible niveau de performance en matière de notification des cas de PFA. Les résultats pour l'année 2020 sont rapportés dans la figure 1. Il est à noter qu'aucun prélèvement n'a été adressé en décembre 2020 en raison d'une rupture de stock de kits de prélèvement sur le terrain. Le taux moyen de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) en 2020 a été de 17,3% et aucun Poliovirus (vaccinal, sauvage ou muté) n'a été détecté (**Figure 1**).

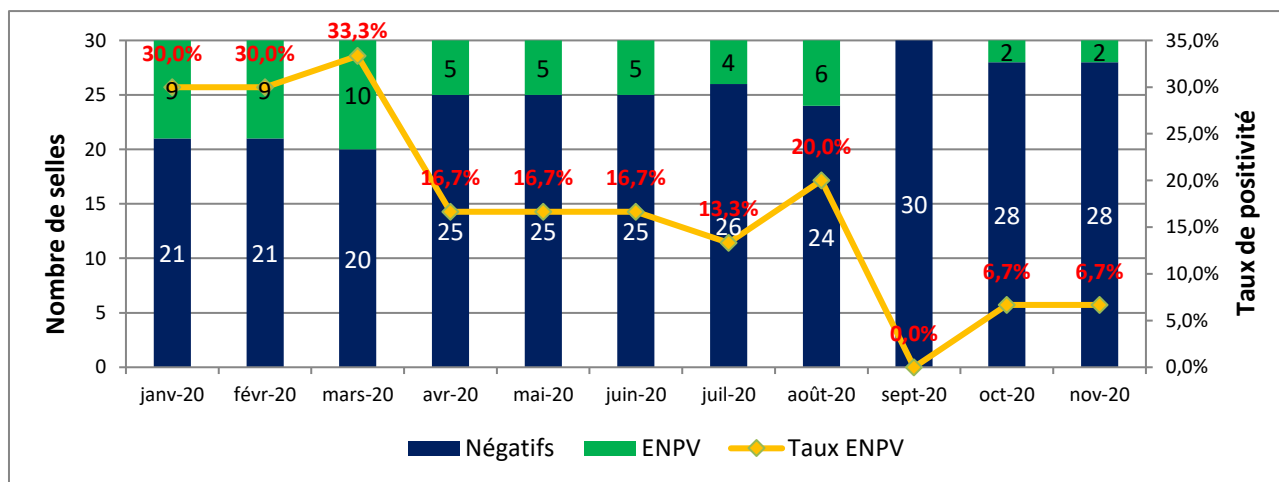


Figure 1 : Effectif des selles prélevées par mois (n=30), résultat d'isolement viral et taux de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) dans des selles d'enfants sains dans la Région Melaky en 2020.

III. Synthèse des activités de surveillance

Au cours de l'année 2020, le laboratoire a analysé 2 523 échantillons de selles parmi lesquels 1 276 (50,6%) étaient issus de cas de PFA et 1 247 (49,4%) de sujets contacts. Parmi les cas de PFA, 4 cas (8 selles) provenaient de l'île Maurice, 635 cas (1 268 selles) de Madagascar et pour 2 cas, il manquait le deuxième échantillon. L'isolement sur cellules et l'analyse moléculaire ont permis de caractériser 296 ENPV, 8 Poliovirus vaccinaux de type 3 (PV3 SL), 12 Poliovirus vaccinaux de type 1 (PV1 SL), 4 mélanges de PV1

et PV3 vaccinaux (PV1+3 SL), 1 non entérovirus (NEV) et 4 virus dérivés de poliovirus vaccinal (VDPV) de type 1. (**Tableau 1**).

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) ; aucun entérovirus n'a pu y être isolé (**Tableau 1**).

En termes de performance de la surveillance, 92,5% des échantillons ont été collectés en adéquation avec les recommandations (2 selles collectées par cas, à 24h d'intervalle dans les 14 jours après le début de la maladie). Cependant, le pourcentage d'échantillons reçus au laboratoire dans les 3 jours et le taux d'envoi des résultats dans les 14 jours après la réception des échantillons au laboratoire restent très 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 des quelques districts. Les restrictions de déplacement implémentées suite à l'épidémie de COVID-19 ont également constitué un handicap au bon fonctionnement de cette surveillance. Enfin, l'activité de l'unité de virologie a été exclusivement dédiée au diagnostic du COVID-19 pendant de nombreuses semaines.

En 2020, les 114 districts sanitaires à Madagascar (100%) ont notifié au moins un cas de PFA. Le taux d'isolement d'ENPV était de 11,8% (296/2 515) parmi l'ensemble des échantillons de Madagascar. Il était de 10,7% (135/1 268) chez les cas de PFA et de 12,9% parmi les sujets contacts (161/1 247).

IV. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre des cas de PFA notifiés par pays et les souches isolées en 2020

Pays	Nb. de cas (Nb. de selles)	Contacts	Nb. d'isolats identifiés*
Madagascar	635 (1 268)	1 247	296 ENPV ; 8 PV3 SL ; 4 PV1+3 SL ; 12 PV1 SL ; 1 NEV ; 4 VDPV1
Ile Maurice	8 (4)	0	0

* ENPV: Entérovirus non polio ; NEV : Non entérovirus ; PV SL : Poliovirus Sabin-like ; VDPV : Virus dérivé de poliovirus vaccinal

Tableau 2 : Performance de la surveillance des cas de PFA à Madagascar de 2017 à 2020

Critères	Performance attendue	2017	2018	2019	2020
Nombre de cas de PFA	176	713	632	612	635
Nombre d'échantillons analysés	352	3 277	3 000	2 757	2 515
Echantillons adéquats	$\geq 80\%$	93,9%	95,2%	94,5%	92,5%
Réception au labo ≤ 3 jours	$\geq 80\%$	60,9%	75,9%	72,4%	53,0%
Rendu des résultats ≤ 14 jours	$\geq 80\%$	93,9%	98,0%	92,7%	54,8%
Taux d'Entérovirus non polio isolés (cas+contacts)	$\geq 10\%$	6,4%	12,1%	12,8%	11,8
Poliovirus isolés	-	134	92	44	29
Envoi des souches de poliovirus ≤ 7 jours vers le LRR	$\geq 90\%$	0	0	0	4 [‡]
Résultat "Proficiency test" isolement	$\geq 90\%$	95%	95%	100%	-
Résultat "Proficiency test" DIT et VDPV	$\geq 90\%$	100%	60% [†]	95%	90%

[†] : Ce score est le résultat d'une inversion entre 2 échantillons pendant le test VDPV

[‡] : Quatre virus de VDPV1 isolés dans les selles des cas de Farafangana (2 selles) et d'Ampanihy (2 selles)

LRR : Laboratoire Régional de Référence ; DIT : Différenciation intratypique

V. Impact

La surveillance des cas de PFA à Madagascar est fonctionnelle : elle a permis en 2020 d'isoler des virus de type VDPV1 dans les districts de Farafangana et d'Ampanihy. L'analyse des séquences de ces virus a montré une divergence en nucléotide de 1,99% à 2,87% par rapport au virus vaccinal Sabin 1 de référence. Ceci suggère qu'ils ont déjà circulé au moins 2 ans dans le milieu naturel. Au final, l'analyse phylogénétique des souches a permis de les classer comme VDPV1 circulant (VDPV1c).

Enfin, en 2020 le pourcentage d'échantillons reçus au laboratoire dans les 3 jours et le taux de rendu des résultats dans les 14 jours ont beaucoup été impactés en raison des restrictions de voyage et la priorisation des activités de diagnostic du COVID-19. En revanche, le LNR Polio a passé le test de compétence pour la différenciation intratypique en temps réel avec un score de 90%.

VI. Production scientifique

VI.1. Publications

- **Development of a new internally controlled one-step real-time RT-PCR for the molecular detection of Enterovirus A71 in Africa and Madagascar.** Volle R, Joffret ML, Ndiaye K, Fernandez-Garcia MD, Razafindratsimandresy R, Heraud JM, Rezig D, Sadeuh-Mba SA, Boulahbal-Anes L, Seghier M, Deshpandeh JM, Bessaud M, Delpeyroux F. *Front Microbiol.* 2020; 11:1907. doi: 10.3389/fmicb.2020.01907. **IF: 4,235**

VI.2. Communications orales

- Néant.

VI.3. Communications affichées

- Néant

Viro-Surv-Rage		Surveillance laboratoire de la Rage à Madagascar	
Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY		Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 16/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Lalaina Harivony Nomenjanahary , Unité de Virologie, lalaina@pasteur.mg - Philippe DUSSART , Unité de Virologie, pdussart@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 biologique 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 d'animaux 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 animale. D'autres techniques sont également disponibles, comme l'isolement sur des cellules de neuroblastome de souris, et des techniques de RT-PCR en temps réel. 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'année 2020 a été marquée par la survenue de l'émergence du SARS-CoV-2 au niveau mondial et l'épidémie de COVID-19 à Madagascar, qui a fortement impacté toutes les activités de surveillance dont celle de la rage.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2020, le LNR a reçu 1 échantillon prélevé sur un cas humain suspect et 55 échantillons d'animaux et. Le cas suspect humain a été confirmé positif.

Ce nombre d'échantillon reçu est le même que celui de l'année 2019, mais une diminution par rapport aux 3 années précédentes est tout de même observée. Les échantillons proviennent de 12 districts avec une confirmation de la circulation rabique dans 11 d'entre eux (**Figure 1**).

Les échantillons de chiens représentent 69% (n=38) des échantillons animaux reçus. Le LNR a reçu 7 échantillons de chats et 10 échantillons de bovins. Cinq (71%) chats et 30 (79%) chiens sont responsables de cas de morsure. Trois chiens parmi les 38 sont des chiens sans propriétaire.

Parmi les échantillons animaux reçus et testés, 40 (72.7%) étaient positifs au virus de la rage. Les résultats par espèces sont représentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats des analyses rage effectuées sur les différents échantillons animaux reçus en 2020

Espèce animale	Reçus	Positifs	% positivité
Chien	38	30	78,9
Chat	7	0	0,0
Bovin	10	10	100,0
Total	55	40	72,7

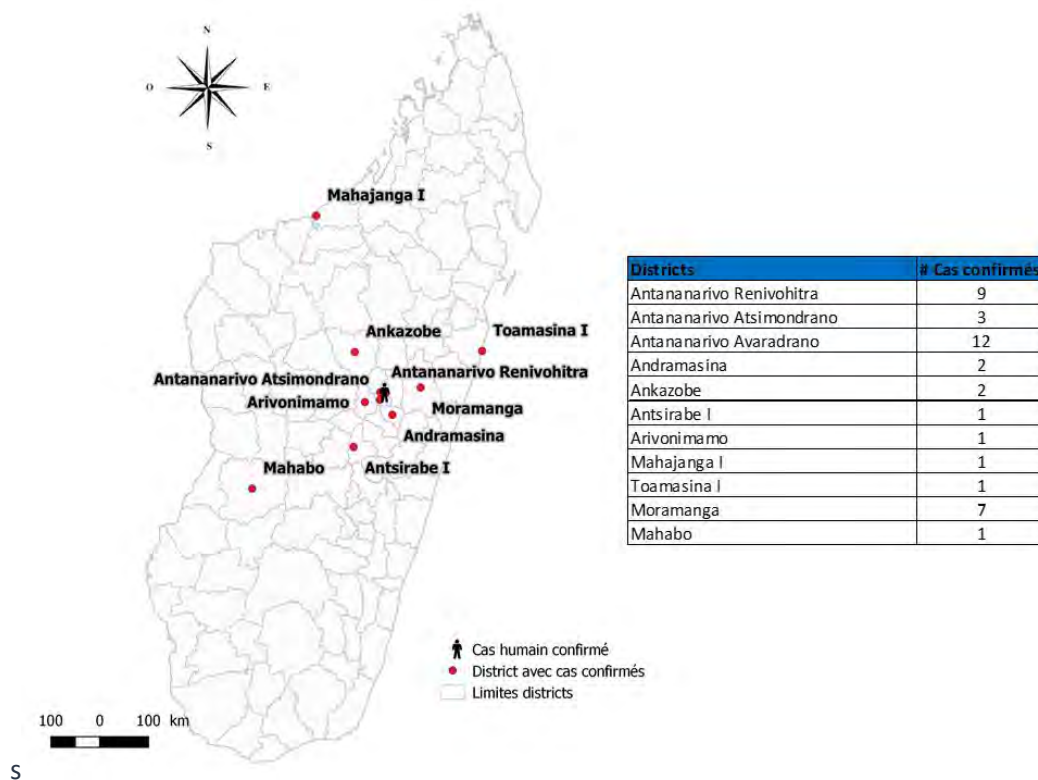


Figure 1 : Répartition géographique des cas de rage humaine (n=1) et animale (n=40) rapportés par le LNR à Madagascar en 2020.

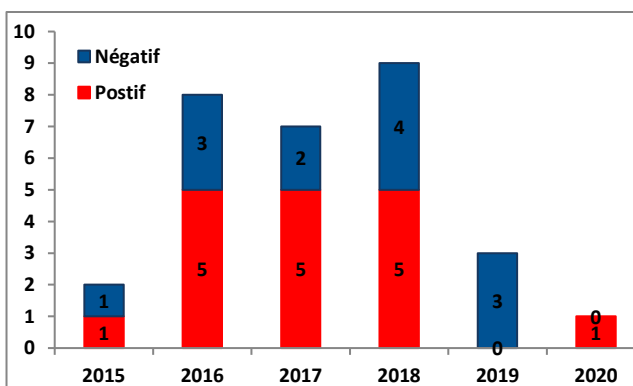


Figure 2A : Résultats des échantillons prélevés chez les cas humains suspects de rage (2015 – 2020)

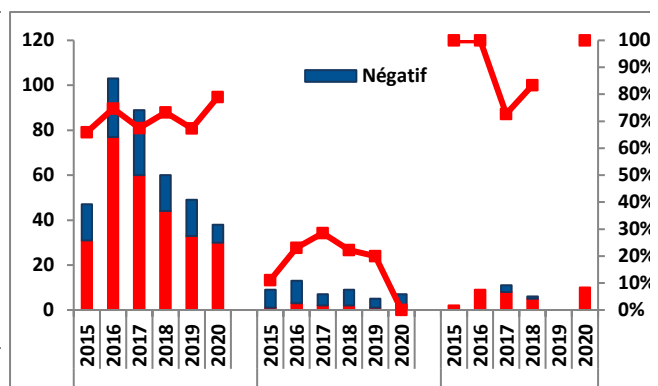


Figure 2 B : Résultats des échantillons prélevés chez les animaux suspects de rage selon l'espèce (2015 – 2020)

IV. Impact

La surveillance laboratoire de la rage permet actuellement de mesurer l'ampleur des efforts à fournir pour l'objectif de l'élimination de la rage humaine transmise par les chiens en 2030.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Enabling animal rabies diagnostic in low-access areas: Sensitivity and specificity of a molecular diagnostic test from cerebral tissue dried on filter paper.** [Rasolonjatovo FS](#), [Guis H](#), [Rajeev M](#), [Dacheux L](#), [Arivony Nomenjanahary L](#), [Razafitrimo G](#), [Rafisandrantantsoa JT](#), [Cêtre-Sossah C](#), [Heraud JM](#), [Andriamandimby SF](#). *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(3):e0008116. doi: 10.1371/journal.pntd.0008116. IF :

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 01 décembre 2020.

Stabilité des activités par rapport en 2019 malgré les crises économiques liées à la pandémie de Covid-19.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2020, le CBC a pris en charge **163 790 dossiers** pour une activité de **45 398 487 B**.

Tableau 1 : Nombre de dossiers pris en charge

Secteur	Demandes	Nombres de B
Pré analytique	24 875	515 562
Biochimie/ sérologie	109 599	32 742 115
Hématologie	73 506	6 641 010
Microbiologie	23 733	4 119 270
LACP	5 481	1 380 530
CERBA	6 890	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 2020, le CBC a pris en charge 18 253 échantillons pour examens bactériologiques (tableau 2), dans le cadre de ses activités de diagnostic.

Tableau 2 : Répartition des prélèvements selon leur type

Types de prélèvements	Nombres de prélèvements	Bactéries fréquemment isolées
ECBU	9 404	- <i>E. coli</i> - Autres entérobactéries - <i>Enterococcus</i> - Autres bactéries
Prélèvements génitaux	5 102	- <i>E. coli</i> et <i>S. agalactiae</i> - Entérobactéries - <i>N gonorrhoeae</i>
Coprocultures	808	- <i>Campylobacter</i> - Shigelles - salmonelle
Hémocultures	778	- Entérobactéries - BGN non fermentaires - <i>Staphylococcus spp</i>
Prélèvements respiratoires (expectorations, lavages broncho alvéolaires,...)	599	- <i>S. pneumoniae</i> - Entérobactéries - <i>H. influenzae</i>
Prélèvements de suppurations superficielles	484	- Entérobactéries - <i>S.aureus</i>
Prélèvements de suppurations profondes	193	- Entérobactéries - BGN non fermentaires
Prélèvements de la sphère ORL	259	- <i>H. influenzae</i> - <i>S.pneumoniae</i> - Levures et Champignons
Prélèvements de Bactériologie diverses	34	- Entérobactéries
Liquides de ponction (LCR, Ascite, liquide pleural,...)	577	- Entérobactéries - <i>S. pneumoniae</i>
Bout de cathéter ou dispositifs médicaux	15	- Entérobactéries - BGN non fermentaires

Sur les 18 253 prélèvements, le laboratoire a isolé et identifié 3 271 bactéries dont le profil de résistance avec les principaux antibiotiques utilisés est renseigné dans les tableaux suivants. 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 2019.

Tableau 3 : Résistance des entérobactéries aux antibiotiques

Genres ou espèces	TOTAL	AMP (%Rce)	AMC (%Rce)	CRO et /ou		AMIK (%Rce)	GEN (%Rce)	CARBA (%Rce)
				CTX (%Rce)	CIP (%Rce)			
E. coli	1533	1213 (79%)	430 (28%)	376(25%)	571 (37%)	12 (0.8%)	379 (25%)	1 (1%)
Proteus	75	50**(67%)	17 (23%)	4 (5%)	14 (19%)	0	9 (12%)	0
Klebsiella	420	420* (100%)	174 (41%)	157 (37%)	143 (34%)	4 (1%)	177 (42%)	15 (4%)
Enterobacter	140	140* (100%)	140* (100%)	72 (51%)	59(42%)	0	67 (48%)	26 (19%)
Citrobacter	44	44* (100%)	42** (86%)	18 (41%)	20 (45%)	1 (2%)	13 (30%)	7 (13%)
Entérobactéries spp	117	104** (89%)	104** (89%)	39 (33%)	37 (32%)	36 (31%)	43 (37%)	5 (4%)
Entérobactéries	2329	1971 (85%)	907 (39%)	676 (29%)	844 (36%)	53 (2%)	688 (30%)	70 (3%)

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 Aminosides.
- Les bactéries RESISTANTES aux CARBAPENEMES et AMIKACINE sont surtout des souches nosocomiales.

On note une hausse de la résistance de 5% (34 % en 2019 vs 39% 2020) aux AMC et UNE BAISSSE de 3% (39% en 2019 vs 36% en 2020) aux quinolones (CIP).

Tableau 4 : Résistance des BGN non fermentaires aux antibiotiques.

	TOTAL	TCC (%Rce)	TZP (%Rce)	CAZ (%Rce)	FEP (%Rce)	IMI (%Rce)	AMIK (%Rce)	CIP (%Rce)
Pseudomonas spp	118	49 (42%)	47 (40%)	27 (23%)	20 (17%)	14 (12%)	108 (92%)	33 (28%)
Acinetobacter spp	87	45 (52%)	60 (69%)	NA	38 (44%)	27 (31%)	65 (75%)	69 (79%)
BGN non fermentaires	205	94 (46%)	107 (52%)	-	58 (28%)	41 (20%)	173 (84%)	102(50%)

TCC : ticarcilline + acide clavulanique ; TZP : piperacilline + tazobactam ; CAZ : ceftazidime (C3G) ; FEP : cefpirome (C4G) ; IMI : imipenème ; 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 Aminosides.

On note en 2020 une hausse très importante de la résistance des pseudomonas à l'amikacine de 26% en 2019 vs 92% en 2020.

Tableau 5 : Résistance des *S. aureus* aux antibiotiques.

ESPECE ou GENRE	TOTAL	METI R (% Rce)	ERY (% Rce)	GENTA (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>S. aureus</i>	202	8 (4%) (12%)	30 (15%)	16 (8%)	NT

METI : méticilline ou SARM ; ERY : érythromycine ; GENTA : gentamycine, VANCO : vancomycine.

Note : Les souches METICILLINE RESISTANTES sont souvent isolées des prélèvements hospitaliers.

En 2020, on note une baisse de 04% (12% en 2019 vs 08% en 2020) des souches METI R.

Tableau 6 : Résistance des *S. pneumoniae* aux antibiotiques.

ESPECE ou GENRE	TOTAL	PSDP (% Rce)	ERY (% Rce)	CRO (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>S. pneumoniae</i>	28	11 (39%) (24%)	14 (50%) (10%)	1 (5%)	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 (24% en 2019 vs 39 % en 2020)

Tableau 7 : Résistance des *H. influenzae* aux antibiotiques.

	TOTAL	AMC (% Rce)	NAL (% Rce)	SXT (% Rce)
<i>Haemophilus influenzae</i>	17	11 (65%)	5 (29%)	24 (82%)

AMC : amino penicilline + acide clavulanique ; NAL : acide nalidixique ; SXT : sulfaméthoxazole- triméthoprime

On note une augmentation de la résistance à l'AMC (27% en 2019 vs 65% en 2020) et au SXT (66% en 2019 vs 82% en 2020).

Tableau 8 : Résistance des *S. agalactiae* aux antibiotiques.

	TOTAL	AMP (% Rce)	ERY (% Rce)	SXT (% Rce)	GLYCOP (% Rce)
<i>S. agalactiae</i>	113	0 (0%)	14 (8 %)	4 (2%)	0 (2%)

AMP: ampicilline; ERY: érythromycine; SXT: sulfaméthoxazole- triméthoprime; GLYCO: glycopéptides

Tableau 09 : Résistance des *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques.

	TOTAL	CIP (% Rce)	CRO	SPCTINO	AZYT
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	42	42 (100%)	3 (7%)*	0	5 (12%)

CIP : ciprofloxacine ; CRO : ceftriaxone ; SPCTINO : spectinomycine ; AZYT : azytromycine

La totalité des souches sont résistantes à la ciprofloxacine, son utilisation n'est plus recommandée.

La résistance des souches aux C3G a légèrement augmenté par rapport en 2019 (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 10 : Résistance des *Enterococcus spp* aux antibiotiques.

	TOTAL	AMP (% Rce)	FQ (% Rce)	VANCO (% Rce)
<i>Enterococcus faecalis</i>	302	0	68 (23%)	4 (3%)
<i>Enterococcus faecium</i>	19	16 (84%)	13 (68%)	0
<i>Enterococcus spp</i>	14	3 (21%)	2 (14%)	6 (42%)
<i>Enterococcus total</i>	335	19 (6%)	83 (25%)	10 (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 et a beaucoup aidé le laboratoire à maintenir les activités en 2020 malgré les crises sociales et économiques de l'épidémie de Covid-19.

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

- **Genome-based insights into the resistomes and mobilomes of two *Providencia rettgeri* strains isolated from wound infections in Madagascar.** Tchuente PLS, Rabenandrasana MAN, [Ramparany L](#), [Ratsima E](#), Enouf V, [Randrianirina E](#), Collard JM. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 20:178-182. doi: 10.1016/j.jgar.2019.07.013. **IF: 2,706**
- **GeneXpert for the diagnosis of COVID-19 in LMICs.** Rakotosamimanana N, [Randrianirina F](#), Randremanana R, Raherison MS, Rasolofo V, Solofomalala GD, Spiegel A, Heraud JM. *Lancet Glob Health.* 2020; (12):e1457-e1458. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30428-9. **IF: 21,597**

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 26/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Clairette RAHARISOLO , Centre de Biologie Clinique claire@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: Diagnotics, anatomopathologie, cytologie, immunohistochimie, frottis cervicaux-utérins			

I. Contexte et justification

Le laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (LACP) fait partie 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. Durant les trois premiers mois de l'année 2020, nous avons travaillé avec le laboratoire CERBA Paris pour la sous-traitance, cette collaboration est arrêtée depuis le mois d'avril 2020 à cause de l'interruption des vols internationaux liée à la pandémie de COVID19.

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

On note une augmentation significative de 24,6% des activités par rapport à l'année 2019 (Figure 1) et une activité plus importante à partir du mois de septembre (Figure 2).

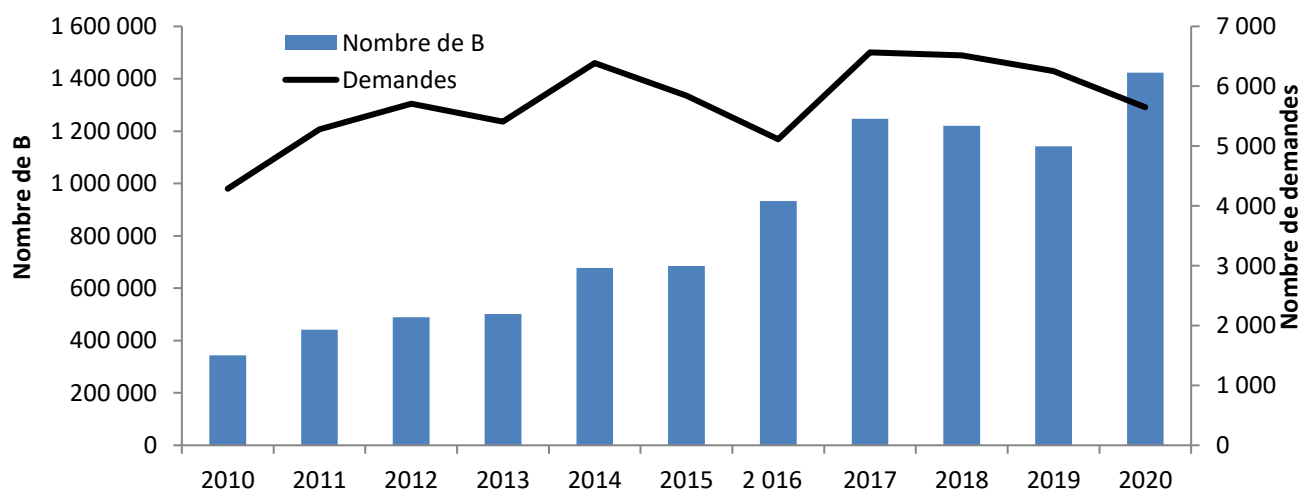


Figure 1 : Evolution des activités du LACP de 2010 à 2020

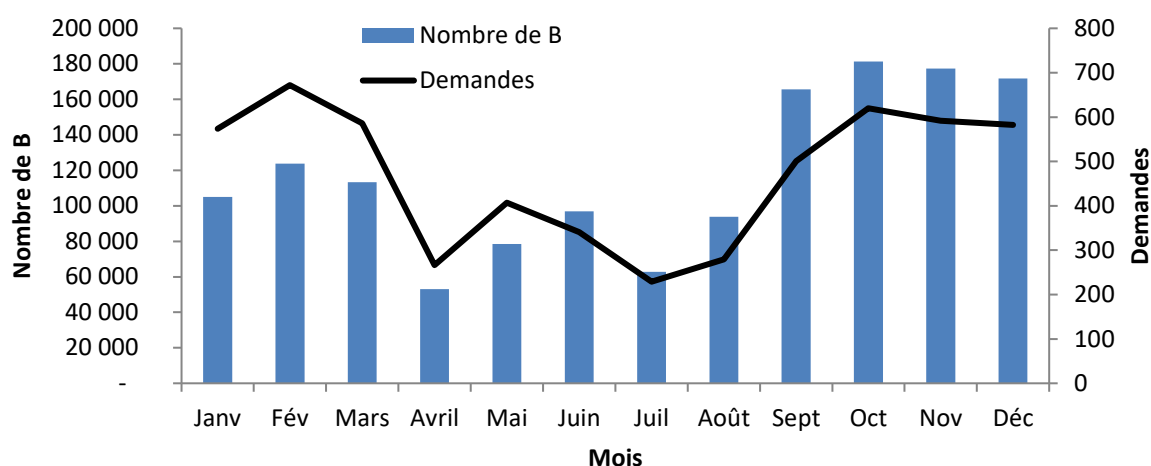


Figure 2 : évolution mensuelle des activités du LACP en 2020.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2020, le LACP a pris en charge 5647 prélèvements pour une activité de **1 422 800 B** (5522 dossiers enregistrés)

Tableau 1 : Comparaison des examens effectués en 2019 et 2020

	2019		2020	
	N	B	N	B
Frottis cervicaux utérins	3 814	610 240	3085	523 340
Examens anatomo-pathologiques	1 651	411 800	1686	456 840
Cytoponctions/ cytologie diverses	800	120 300	743	133 620
Immunohistochimie	77	NA	133	309 000
Total	6 342	1 142 340	5 647	1 422 800

III.1. Examens anatomopathologiques du 1er janvier au 31 décembre 2020

Durant l'année 2020, 1694 demandes d'examens anatomopathologiques et/ou immunohistochimiques ont été enregistrés, ils correspondent à 1819 prélèvements traités. Les biopsies représentent 52,5% des prélèvements avec un nombre de B égal à 223 620. Les pièces opératoires simples ou complexes sont au nombre de 731 soient 233 220 B. Les examens immunohistochimiques font 7,3%, ils correspondent à un nombre de B égal à 309 000.

Tableau 2 : Classification des résultats des examens anatomopathologiques

	Dossiers	%
Pathologie tumorale	709	41,9
Pathologie bénigne non tumorale	754	44,5
Prélèvements sans lésion particulière	197	11,6
Prélèvement non concluant	34	2,0
Total	1694	100

Parmi les 1694 dossiers enregistrés, une pathologie tumorale a été observée sur 709 dossiers soit 41,9% de tous les diagnostics (tableau 3). Tout âge et sexe confondus, les tumeurs malignes primitives représentent

60,8% (431/709 cas) des pathologies tumorales diagnostiquées, les tumeurs bénignes font 33,6 % (238/709 cas), les tumeurs secondaires ou métastatiques représentent 5,9% (42/709 cas).

Les 69,4% des cancers primitifs ont été diagnostiqués chez des sujets de sexe féminin (297/431 cas) avec un âge moyen de 55 ans, et les 30,6% (132/431 cas) chez des sujets de sexe masculin dont l'âge moyen est de 59,7 ans.

Tableau 3 : Localisations des cancers primitifs diagnostiqués en anatomopathologie

Localisation	n	%
Sein	146	34
Segment recto-colique	93	21,6
Col utérin	32	7,4
Ganglion	17	4,0
Utérus	15	3,5
Prostate	14	3,6
Appareil broncho-pulmonaire	13	3,0
Thyroïde	12	2,8
Œsophage	7	1,6
Vessie	7	1,6
Autres localisations diverses	75	17,4
Total	431	100

Chez la femme, les cancers du sein suivis respectivement ceux du col de l'utérus et segment recto-colique sont les cancers les plus fréquents. Ils représentent successivement 140/300 cas (47%) pour les cancers du sein, 33/300 cas (11%) pour ceux du col utérin et 21 /300 cas (7%) pour le segment recto-colique. Chez l'homme, les cancers colo-rectaux (28/131cas, soit 21 %) et ceux de la prostate (14/131 cas, soit 11%) sont les plus fréquents. Ils sont suivis par ceux de l'estomac (8/131 soit 6%) et ceux du poumon 8/131 cas soit 6 %). Six 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 8.

Etude immunohistochimique Par rapport à l'année 2019, le nombre de demandes d'examens immunohistochimiques a augmenté de 73 % (133 vs 77 en 2019). Presque la moitié des demandes (64/133 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 3085 demandes de FCU (vs 3814 en 2019) avec un nombre de B égal à 523 340 vs 610 240 B en 2019, soit une baisse de 14,24%.

Tableau 4 : FCU classification par catégorie

Catégories	n	%
NILM	2984	96,73
OTHER	8	0,26
Atypies malpigiennes	73	2,37
Atypies glandulaires	20	0,65
INCLASSABLE	0	
Non satisfaisant	0	
Total	3085	100

Tableau 5 : FCU atypies malpigiennes

Diagnostics	n	%
LSIL	9	12,33
HSIL	10	21,92
ASC-US	29	39,73
ASC-H	9	12,33
SCC	10	13,70
Total	73	100

Signification des abréviations

- NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy
- OTHER: endometrial cells in a woman ≥ 40 years of age
- ASC: atypical squamous cells
- AGC: atypical glandular cells
- LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesion
- HSIL: High grade squamous intraepithelia lesion
- ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined
- ASC-H : Atypical Squamous Cell evocating High grade lesion
- AGC SAI : AGC: atypical glandular cells SAI
- SCC: squamous cell carcinoma

Tableau 6 : FCU atypies glandulaires

Catégories	n	%
AGC SAI	10	50
AGC in favor of neoplasia	6	30
Invasive Adenocarcinoma	4	20
Total	20	100

III.3. Cytologie liquidienne

En 2020, nous avons enregistré 740 demandes d'examen cytologique correspondant à 743 nombres de prélèvements traités, soit 133 620 B vs 120 300B en 2019 (une augmentation de 11,07%), (Tableau 7).

Tableau 7 : cytologies liquidiennes

Type de prélèvement	n	%
Liquide pleural	257	34,6
LBA et liquide d'aspiration bronchique	184	24,76
Liquide d'ascite	133	17,90
Cytoponction thyroïdienne	52	7,00
LCR	35	4,71
Cytoponction, écoulement mammaire	21	2,83
Crachat	18	2,42
Urine, cytoponction rénale	17	2,29
Liquide articulaire	13	1,75
Autres liquides	13	1,75
Total	743	100

III.4. Tests d'assurance qualité

Nous avons participé au test de diagnostic sur les tumeurs du sein. Ce sont des tests d'assurance qualité organisés par l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomopathologie).

Les organisateurs ont choisi 12 cas de tumeur du sein et 36 propositions diagnostiques. Ces cas sont présentés sous forme de lames virtuelles. Les participants doivent trouver le diagnostic exact parmi ces propositions.

Nous avons participé au test à un niveau pratique intermédiaire.

Nos résultats : 10 bonnes réponses (83,33%)

IV. Impact

En nombre de B et par rapport à l'année précédente, nos activités ont augmenté de 24,56% en 2020. Cette augmentation concerne surtout les examens anatomopathologiques, les cytologies diverses et les examens immunohistochimiques.

En nombre de prélèvement, il y a une baisse de 11%. Cette diminution a surtout affecté les frottis cervicaux utérins pendant la période de confinement lié au Covid19.

V. Formations et stage

16 - 17 janvier 2020: The fifth Madagascar – Korea International Education Seminar. C'est une formation en cytopathologie et anatomopathologie destinée aux médecins surtout de laboratoire d'anatomopathologie, elle est organisée au CHU-JRA par « The Korean Society for Cytopathology, Africa Future Foundation-Fiainana Be dia Be ». Les thèmes concernaient

- Diagnosis of Ovary and Trophoblast Lesions
- Diseases of Lymphoreticular System
- Diagnosis Cytopathology in Pancreas and Stomach

LHAE		Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement	
Correspondant : Alexandra BASTARAUD	Email : abastararaud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 09/02/2021	
Responsable(s) de l'activité : - Alexandra BASTARAUD , LHAE, abastaraud@pasteur.mg - Jackson MAHAZOSAOTRA , LHAE, jackson@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: <i>Salmonella</i> , <i>Vibrio</i> , 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. Le LHAE a également mis en place la recherche, l'isolement, l'identification et la confirmation des *Vibrio* potentiellement entéropathogènes dans les produits alimentaires. 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).

II. Faits marquants de l'année

Les faits marquants de l'année sont :

- Le maintien de l'activité du laboratoire pendant les 7 mois de crise sanitaire et économique liée à l'épidémie de Covid-19.
- La participation aux essais inter-laboratoires pour la détection des *vibrio spp.* dans les aliments (LGC Standards).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le laboratoire a pris en charge 2 848 dossiers dont 85% sont couverts par l'accréditation COFRAC. Cela représente 9 890 échantillons, soit -17% par rapport à 2019 (Tableau 1) et 34 544 analyses (-21% par rapport à 2019). L'année 2020 marque une rupture par rapport à la reprise observée en 2019.

L'arrêt en août 2017 des analyses d'eaux pour la JIRAMA, a durablement fragilisé le secteur de la microbiologie de l'eau, en le privant de 2 500 échantillons par an. En 2020, ce secteur est à nouveau fortement touché par la fermeture des établissements de tourisme et de loisirs, conséquence de la crise sanitaire liée à l'épidémie de Covid-19 (-36% d'échantillons par rapport à 2019). Malgré la limitation des déplacements et le ralentissement des exportations, les secteurs de la microbiologie alimentaire et de la chimie des eaux se sont maintenus à un niveau proche d'avant la crise. En moyenne, -12% de perte d'activité a été constatée sur ces 2 secteurs (Tableau1.).

Tableau 1 : Volume d'activité du LHAE par secteur de 2016 à 2020 (en nombre d'échantillons)

Secteurs	2016	2017	2018	2019	2020
Microbiologie alimentaire	6 732	8 094	7 079	8 016	7 055 (-12%)
Microbiologie des eaux	3 950	3 197	2 198	2 564	1 653 (-36%)
Chimie des eaux	1 043	1 403	842	1 334	1 182 (-11%)
Total	11 725	12 694	10 119	11 914	9 890 (-17%)

En 2020 le laboratoire a réalisé 8 (contre 30 en 2019) isollements de *Salmonella* d'origine alimentaire, soit 0,2% (contre 0,6% en 2019) d'échantillons positifs (Tableau 2). Les souches isolées provenaient essentiellement de la grande distribution (boucherie et poissonerie), de la restauration commerciale (hôtellerie) et des usines d'agro-transformation (jus et épices). Dans le cadre de la surveillance du *Vibrio* dans les produits de la mer, le laboratoire a reçu 75 échantillons dont 2 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 2 : Volume des activités de surveillance *Salmonella* et *Vibrio*, 2020

Activités	Nombre d'échantillons	Nombre de souches isolées	Echantillons positifs (%)
<i>Salmonella spp.</i>	4 377 (-15%)	8 (-73%)	0,2 (-0,4)
<i>Vibrio spp.</i>	75 (-80%)	2 (-71%)	2,7 (+0,8)
Total	4 452 (-20%)	10 (-73%)	0,2 (-0,5)

Toujours dans le cadre de ses missions de CNR, le laboratoire a sérotypé par la technique classique d'agglutination, 14 souches du genre *Salmonella* dont 6 provenaient d'isolats cliniques. Pour ces isolats cliniques, il s'agissait essentiellement de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi (9,12[Vi]:d;-), ce qui a confirmé la tendance des deux dernières années. Le nombre de *Salmonella* détectée à partir de viandes et produits dérivés a représenté les deux tiers des isolats issus de la filière alimentaire. Les sérovars du groupe O : 4 (B) et du groupe O : 2 (A) y étaient majoritaires. Deux sérovars ont été isolés dans les produits végétaux : *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium (1,4,[5],12:i:1,2) dans les épices et *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Caracas ([1],6,14 [25] g,m,s;-) dans du jus de fruits. Aucune *Salmonella* n'a été détectée dans les filières majoritairement représentées en 2019, comme la filière aviaire et la découpe de volaille.

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...). C'est également un outil indispensable pour sécuriser les filières d'élevage (volaille, zébus, porcs) de l'alimentation à la transformation en passant par l'abattage. Ces filières à fort potentiel ne remplissent toujours pas les exigences pour l'exportation.

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, et reste un maillon essentiel pour le système national de sécurité sanitaire des aliments.

Par ailleurs, 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.

SM-CVI		Centre de Vaccinations Internationales	
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA	Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2021	
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 du contexte sanitaire lié à l'épidémie de COVID19 et 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 45% par rapport à 2019 (8 748 doses vs 15 845 doses).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

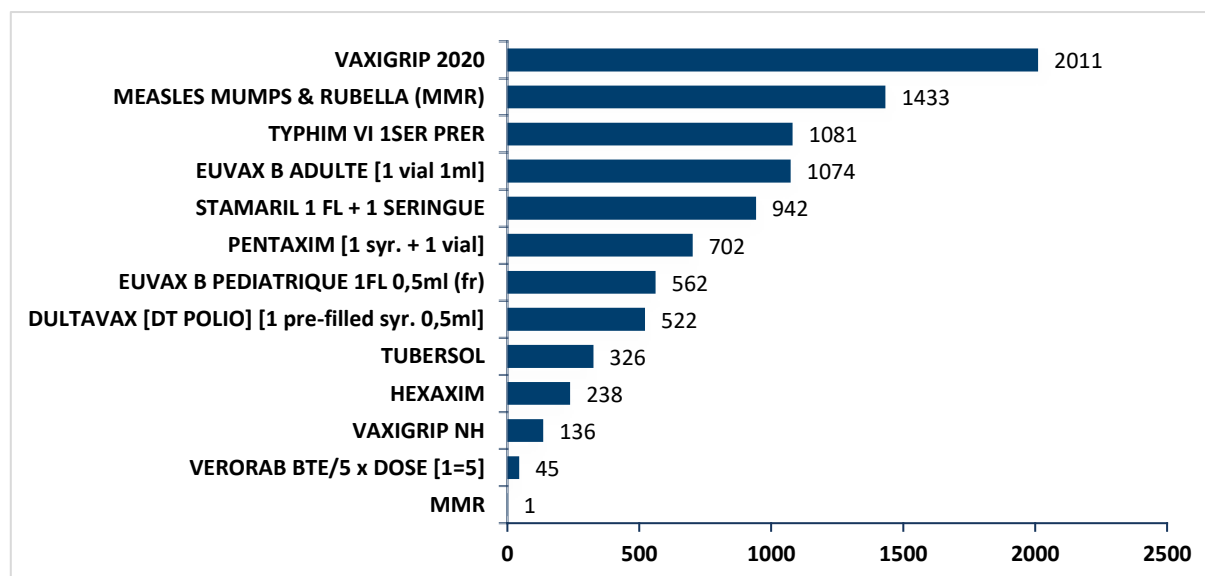


Figure 1 : Distribution de 8 748 doses de vaccins administrés en 2020 au CVI selon le type de vaccins

Tableau 2 : Test IDR à la tuberculine

Nature du produit	Nom générique du produit	2017	2018	2019	2020
Tubersol	Tuberculine	457	392	307	322

5. Services Support

CRB-IPM		Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar	
Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA		Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 01/03//2021
Responsable(s) de l'activité : - Beza RAMASINDRAZANA , CRB-IPM, rbeza@pasteur.mg - Sylvie Claudia RARITAHIRY , CRB-IPM, rsylvie@pasteur.mg - Felamboahangy ANDRIAMAHERY , CRB-IPM, afelana@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : ressources biologiques, collections, pérennité, visibilité			

I. Contexte et justification

L'IPM fait partie des huit instituts G8 (IP Cambodge, IP Dakar, IP Côte d'Ivoire, IP Tunis, IP Guyane, IP 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 (avec leurs données associées) du RIIP visibles et disponibles à la communauté scientifique internationale. A cette fin, le Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur de Madagascar (CRB-IPM) intègre des collections biologiques qui respectent des critères d'intégration préalablement définis.

II. Faits marquants de l'année

Avec la crise sanitaire due à l'épidémie de COVID-19 traversée par le pays en 2020, l'intégration des collections biologiques au sein du CRB-IPM a été interrompue. Cependant, dans le cadre de l'amélioration de la démarche qualité, plusieurs procédures ont été mises à jour pour une validation ultérieure par le comité de pilotage et les personnels ont pu améliorer leur compétence en matière de gestion d'une biobanque.

III. Activité synthétique

III.1. Développement d'un plan stratégique du service

Le CRB-IPM travaille surtout sur la mise en collection et la conservation des ressources biologiques à l'IPM ainsi que la préparation de la plateforme pour assurer la gestion des ressources hébergées. La recherche de collaboration est aussi un des processus clés pour l'avancement du CRB-IPM. Ainsi, pour pérenniser ses activités, le CRB-IPM a mis en place une stratégie de développement qui permettra non seulement d'étoffer les collections mais aussi de favoriser les partenariats.

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/> a été mise à jour pour présenter les activités du CRB-IPM et améliorer sa visibilité et celles de ses collections.

III.3. Renforcement de compétence des personnels du CRB

Les personnels du CRB-IPM ont participé à divers cours en ligne (Biobanking, Management de la qualité en laboratoire de Biologie Médicale, Introduction à la statistique sur R) afin d'améliorer leurs compétences en matière de biobanking. Le cours de Biobanking organisé par EVAg (European Virus Archive Global) a permis d'avoir des pistes sur les éventuelles stratégies de développement à long terme des activités de biobanking. Le CRB-IPM vise à obtenir une certification de ses activités. Ainsi, ses personnels ont suivi une formation sur la Norme ISO 15189 qui a mis en exergue les enjeux de la qualité dans un laboratoire et l'importance d'une accréditation.

III.4. Logiciel RedCap pour la gestion des collections biologiques

Une session REDcap-CRB a été développée afin d'assurer la bonne gestion des collections biologiques et l'uniformité des données y associées. Différentes phases de test ont été effectuées. Des modifications ont été apportées au niveau des variables pour faciliter les enregistrements des différents types de collections et pour répondre aux besoins des utilisateurs. Le CRB-IPM projette de commencer à utiliser ce logiciel en 2021.

IV. Impact

Les actions menées au CRB-IPM ont permis d'initier les mises en collection et la valorisation du patrimoine biologique de l'IPM. Ces différentes actions permettront de développer des collaborations et des partenariats à échelle nationale et internationale.

V. Productions scientifiques

- Néant

HSQE-HSE		Hygiène, sécurité et environnement	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/03/2021
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 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

L'épidémie de Covid-19 a amené l'équipe HSE du Service HSQE à se focaliser essentiellement aux activités d'appui à l'Unité de virologie en termes de biosécurité, au renforcement de la surveillance de la gestion des déchets infectieux, ainsi qu'à la formation du personnel à la biosécurité et à la désinfection des locaux.

Les dispositions relatives à l'urgence sanitaire déclarée par les autorités n'ont pas permis de faire contrôler et requalifier les PSM.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Suivi des formations obligatoires du personnel	30 personnes formées et habilitées à la conduite d'autoclave ; 8 unités et services concernés. Formation dispensée par APAVE Madagascar.
Suivi de l'hygiène de la restauration collective (espace restauration du personnel)	Dû à l'épidémie de Covid-19, 67 échantillons analysés contre 107 en 2019 ont été analysés : 18 produits alimentaires, 21 matériels et 28 pour la recherche de germes manu portés. 3 visites d'hygiène de l'espace restauration. Analyses microbiologiques et visites d'hygiène réalisées par le LHAE
Suivi de la qualité de l'eau d'adduction (laboratoires et restaurants collectifs)	14 échantillons d'eau d'adduction contrôlés. Analyses microbiologiques et visites d'hygiène réalisées par le LHAE.
Gestion des déchets de laboratoire	11 501,46 kg de déchets de laboratoire traités dont : - 10 385,23 kg (78,19 %) de déchets à risque infectieux (DASRI) - 1 116,23 Kg (21,81 %) de déchets assimilés aux ordures ménagères (consommables, etc.)
Gestion des expéditions de matériels biologiques	- 27 exportations à destination de 7 pays. 6 Unités de recherche concernées - 4 importations provenant de 3 pays. 2 Unités de recherche concernées.

IV. Impact

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 Respect de la réglementation en vigueur
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 préparés par les laboratoires
Gestion des déchets de laboratoire	Santé et sécurité du personnel et de la collectivité Préservation de l'environnement Respect de la réglementation en vigueur
Gestion des expéditions de matériels biologiques	Sécurité du transport des matières infectieuses Sécurité du personnel et de la collectivité Respect des Règlements nationaux et internationaux
Formation	Renforcement des capacités Sécurité des biens et des personnes Sécurité du transport des marchandises dangereuses Respect de la réglementation en vigueur

HSQE-MET		Métrologie	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/03/2021
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 2020, les audits du Cofrac ont concerné essentiellement 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 aux 2 laboratoires accrédités par le Cofrac en particulier.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Etalonnages et vérifications métrologiques des appareils de mesure et d'essais critiques	124 opérations d'étalonnage et de vérification réalisées. 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)	142 points de mesure surveillés. Paramètres surveillés : température et taux de CO2

IV. Impact

Activités	Impacts
Etalonnages et/ou vérifications métrologiques des appareils de mesure et locaux d'essais critiques	Respect des exigences normatives. Garant du raccordement des appareils de mesure critiques au Système International des unités et de mesure (SI). Crédibilité des résultats d'analyse et d'essais fournis par les laboratoires.
Gestion de la surveillance des enceintes et locaux critiques (Système Cobalt)	Maîtrise des paramètres critiques entrant dans la validation des résultats d'analyses et d'essais (température d'incubation des analyses, de conservation et de stockage des réactifs). Sécurité des soins et des actes médicaux (température de conservation des vaccins et des médicaments) Anticiper les pannes de matériels

HSQE-QUAL		Management de la qualité	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/03/2021
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 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 2020, étant considéré comme un prestataire « externe » et critique des laboratoires accrédités de l'IPM, le Service HSQE a participé à l'audit en mode alternatif du Cofrac le 15 au 16/09/20, puis du 16 au 18/12/2020 dans le cadre du maintien de l'accréditation du LHAE (norme NF EN ISO/CEI 17025 version 2017) et du CBC (norme NF EN ISO 15189 version 2012).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Audits internes	3/4 audits réalisés pour le compte du LHAE, 16h d'évaluation sur site
Accompagnement	Activités limitées aux conseils apportés aux différents services demandeurs. La diminution de l'effectif du service depuis de mai 2019 ainsi les activités liées à l'épidémie de Covid-19 n'ont pas permis de réaliser des travaux d'accompagnement.

IV. Impact

Malgré le contexte lié à l'épidémie de Covid-19, les activités essentielles, réalisées pendant l'année 2020 correspondent 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 LHAE et du CBC.

SM-DISP	Dispensaire	
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA	Email : vaccins@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2021
Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - 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 baisse de 7,9% (6361 consultations en 2020 vs 6907 en 2019). Cependant l'année a été marquée par l'épidémie de Covid19. Au sein du personnel de l'IPM 59 cas ont été diagnostiqués du 6 juin au 13 août.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre de différentes consultations et visites

Type de consultations	2018	2019	2020
Consultations générales	5 356	6 722	6100
Visite systématique	9	11	28
Visite d'embauche	114	119	80
Visite de reprise	43	37	143
Consultation pour accident à l'exposition	9	2	1
Consultation pour accident de travail	13	16	9
Total	5 554	6 907	6361

Tableau 2 : Suite des différentes consultations

Suite des différentes consultations	2018	2019	2020
Arrêt de travail	41	42	16
Repos médical	467	849	650
Prélèvement grippe	9	10	0
Prélèvement rougeole	6	7	0
Prélèvement COVID-19	0	0	405
Prophylaxie	287	197	99
Hospitalisations	22	36	23

Tableau 3 : Nombre et pourcentage des consultants suivant les motifs de consultations

Motifs de consultations	Nombre de patients	%
Maladies aiguës	2697	44,01
Maladies chroniques	1442	23,53
Autres	1989	32,46

6. Formations et expertises

Etudiants, VI, missionnaires accueillis à l'IPM

Thèse de sciences

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Azimidine 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 2021 (4 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)
- Tsaraso Malala ANDRIANINARIVOMANANA. Rôle d'*Anopheles coustani* et d'*Anopheles squamosus* dans la transmission du paludisme à Madagascar : diversité intra-spécifique et compétence vectorielle. Université d'Antananarivo (Madagascar). Titulaire Bourse Girard, Institut Pasteur de Madagascar. Du 10 octobre 2018 au 30 septembre 2021 (3 ans)

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). Thèse soutenue le 1^{er} décembre 2020.
- 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). Thèse soutenue le 26 novembre 2020.
- 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 RAKOTONDRAMANGA. 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).
- Valentina RAMAROSON. Transfert de connaissances et anthropologie autour des programmes de vaccination. Université de Montréal (Canada). Du 1^{er} septembre 2020 au 30 septembre 2023 (3 ans).

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Zely Arivelo RANDRIAMANANTANY. Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la Leptospirose humaine en milieu hospitalier à Madagascar. Université d'Antananarivo. Du 27 novembre 2017 au 27 novembre 2020 (3 ans)
- Zo Tsiferana ANDRIAMANANTENA. Etude des réponses immunes systémiques chez les enfants souffrant de malnutrition et du syndrome d'Entéropathie Environnementale Pédiatrique (EEP). Université d'Antananarivo. Du 1^{er} novembre 2015 au 30 septembre 2019 (4 ans)

Unité des Mycobactéries

- Mame Diarra Bousso NDIAYE. Evaluation d'une signature de gènes transcriptomique (RISK6) pour le suivi de l'efficacité du traitement contre la tuberculose. Université Paris-Saclay (France). Du 2 décembre 2019 au 1^{er} novembre 2022 (3 ans)

Unité Peste

- Nicolas BERNAUD. Etude des mécanismes de la réponse immunitaire humaine suite à une infection à *Yersinia pestis*. Université Paris-Saclay (France). Du 15 novembre 2020 au 14 novembre 2023 (3 ans)

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Tsiriniaina RAKOTONDRANAIVO. Impact des moustiquaires imprégnées d'insecticides sur la dynamique de la transmission de *Plasmodium falciparum* par *Anopheles funestus* à Tsararano, Marovoay. Université de Mahajanga (Madagascar). De juillet 2016 au 30 septembre 2019 (3 ans). Thèse soutenue le 12 février 2021.

Unité de Virologie

- Hafaliana Christian RANAIVOSON. Ecologie des réservoirs de pathogènes chez les chiroptères de Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} novembre 2013 au 30 septembre 2017 (4 ans). Soutenance à venir
- Harinirina Aina 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. Facteurs saisonniers et étude phylodynamique du virus respiratoire syncytial à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 24 juillet 2018 au 31 juillet 2021 (3 ans)
- Vonjilalao Johnson RAHARINANTOANINA SANDRATANA. Epidémiologie et diversité génétique des entérovirus à Madagascar : Découverte des parties cachées des écosystèmes des entérovirus. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2023 (3 ans)

Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentiste)

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Cynthia MARTIN. Etude de la circulation de *Yersinia pestis* chez les micromammifères et leurs puces dans le Parc Naturel Makira, Madagascar. Thèse de médecine vétérinaire. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo, (Madagascar). Du 20 février 2020 au 31 juin 2021 (18 mois).
- Volatiana RANDRIAFARANIAINA. Etude CAP et Epidémiosurveillance de la rage. Thèse de médecine vétérinaire. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo, (Madagascar). Du 20 février 2020 au 31 juin 2021 (18 mois).

Unité Peste

- Andoniaina RAHARISOLOFO. Contrôle de fertilité des rats à Madagascar : évaluation au laboratoire et sur terrain. Thèse de médecine vétérinaire. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 20 février 2020 au 28 février 2021 (12 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).

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). Thèse en Pharmacie soutenue le 20 novembre 2020.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Andon'ny Aina RAHARINIRINA. Caractérisation physico-chimique des effluents des abattoirs d'Ampasika. Thèse de médecine vétérinaire. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 17 Février au 31 Décembre 2020 (10 mois)

Master2, Master pro, DEA et équivalents

Unité d'Entomologie Médicale

- Mandimbisoa RAKOTONDRAIBE. Identification par PCR de l'origine des repas de sang des moustiques. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 20 février au 30 novembre 2020 (9 mois)

Unité des Mycobactéries

- Sarah Alexandre ANDRIANJANAMANOTRONA. Evaluation du test QUANTIFERON-TB Gold plus pour la détection d'une infection tuberculeuse chez les femmes enceintes à Madagascar. Master 2, Université Hassan, Casablanca, (Maroc). Du 17 février 2020 au 31 juillet 2020 (5 mois)

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Maïdat HAFIJO. Caractérisation bactériologique des effluents des abattoirs d'Ampasika. Master 2, faculté des sciences, Université de Mahajanga (Madagascar). Du 17 Février au 31 Décembre 2020 (10 mois)

Internat qualifiant

Centre de Biologie Clinique

- Heryliva SAMBANY RASOANARIVAO. Parasitologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 22 novembre 2019 au 21 février 2020
- Bronislaw Tchesterico DODOSON. Immunologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 5 février 2020 au 30 avril 2020
- Jimmy Anders ANTILAHY. Bactériologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 5 février 2020 au 30 avril 2020

Autres stages

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Modibo DIARA. Programme EDCTP TDR Fellowship CRDF OMS-EDCTP Université de Sciences, Techniques and technologies of Bamako. Du 23 janvier au 31 décembre 2020 (1 an)
- Kanto Jude RAMANAMAHEFA. La santé des enfants à Madagascar : des soins de l'enfant sous l'angle de la croissance et du développement. Le cas du district d'Ifanadiana dans le sud Est. PhD préparation en Anthropologie. Université de Paris. Ecole doctorale Sciences des sociétés. Du 2 janvier au 30 septembre 2020 (9 mois)

Unité Peste

- Mamy RASOAMIARANIRINA. Stage d'observation. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 7 au 24 janvier 2020.

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Nomena Gabriela RAKOTOARIMANANA. Les recherches thérapeutiques pour le paludisme. Stage d'observation. Université de La Réunion (France). Du 16 décembre 2019 au 6 janvier 2020 (1 mois)

Centre de Biologie Clinique

- Fabrice JAO, Bemisy NINA, Clavet Jean Hubert RAZAFIARINORO, Andriantiana Zo RANARIVELO et Santatriniaina Fanirinantsoa RAJERISON. Stage en Biologie Médicale. Licence, Institut de Formation Inter-Régional des Paramédicaux, Antananarivo. Du 9 mars au 22 mai 2020

Formations données

Unité d'Entomologie Médicale

- Thiery NEPOMICHENE, Rico RANDREJARISON. Evaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action, 2 jours. Personnels du Programme national de lutte contre le paludisme, PNLP, Antananarivo, Madagascar. Les 27 et 28 janvier 2020.
- Thiery NEPOMICHENE, Olga VOLOLOINAINA, Rico RANDREJARISON, Malala RAKOTOMANGA. Détection de sporozoïtes de *Plasmodium* et détermination de l'origine de repas sanguin des moustiques par technique ELISA, 5 jours. Personnels du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP). Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar. Du 18 au 26 février 2020.
- Thiery NEPOMICHENE. Détermination de la sensibilité aux insecticides des populations de moustiques du genre *Aedes*, 5 jours. Personnel du PNLP. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar. Du 29 juin au 3 juillet 2020.
- Mireille HARIMALALA. Cours de génétique des populations, 2 heures. Etudiants en S7 Master 1, Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar. Le 17 décembre 2020.

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Anthonio RAKOTOARISON. Télédétection. Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 25 heures, Master 1 Ressources Minérales et Environnements (Cycle académique). De décembre 2020 à janvier 2021
- 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). De janvier à mars 2020
- Hélène GUI. GIS : QGis for epidemiologists. Master InterRisk, DP GREASE (Thaïlande), University of Kasetsart (Thaïland), Université Paul Sabatier, Toulouse (France), Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (France), Cirad (France). Octobre 2020 (5 jours).
- Fanjasoa RAKOTOMANANA, Sitraka RAKOTOSAMIMANANA, Daouda KASSIE, Masiarivony RAVAORIMANGA, Bienvenue RAHOLIJAONA. Systèmes d'Information Géographique appliqués à l'épidémiologie et aux activités opérationnelles, Projet RISE/USAID, Institut Pasteur de Madagascar. Du 30 novembre au 4 décembre 2020.
- Fanjasoa RAKOTOMANANA. Géomatique et risques sanitaires, Master 2 en Sciences et Technique en Géophysique et Géomatique (MSTGG). Institut et Observatoire de Géophysique Antananarivo (IOGA), Université d'Antananarivo. Juin 2020
- Chiarella MATTERN. Cours « Introduction à la socio-anthropologie de la santé », Université Catholique de Madagascar (20h de cours dispensés au Master 2 en « population et développement ». Novembre et décembre 2020.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Anjanirina RAHANTAMALALA. Travaux Pratiques sur le génie moléculaire. Pharmacie, Université d'Antananarivo, Madagascar. Etudiants en Licence 3, Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement. Novembre 2020

Unité des Mycobactéries

- Crisca RAZAFIMAHATRATRA, Perlinot HERINDRAINNY, Paulo RANAIVOMANANA, Mame NDIAYE, Astrid KNOBLAUCH, Théodora MAYOUYA GAMANA. Formation sur les procédures et le protocole APRECIT. En mars et octobre 2020.

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Elie Noro RAHOLIMALALA. Remise à niveau des techniciens de laboratoire. CHRD de Manjary. 5 jours. Octobre 2020.
- Elie Noro RAHOLIMALALA, Seheny RAZANATSIORIMALALA, Dina RANDRIAMIARINJATOVO, Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA. Formation des techniciens en microscopie pour la détection de l'infection plasmodiale. 15 jours. Février 2020.
- Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA. Enseignement Post Universitaire : mRDT dans la lutte contre le paludisme sur les marges des hautes terres à Madagascar. Ihosy, Madagascar. Le 21 août 2020.
- Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA. Enseignement Post Universitaire : Professionnels de santé, acteurs majeurs dans la mise en œuvre des stratégies de lutte contre le paludisme à Madagascar. Tolagnaro, Madagascar. Le 11 novembre 2020.

Unité de Virologie

- Jean-Michel HERAUD. Formation sur les techniques et bonnes pratiques de prélèvements dans le contexte du COVID-19. Consultant OMS, Port-Louis (Maurice). Du 10 au 14 février 2020.
- Jean-Michel HERAUD, Joelinotahiana RABARISON, Norosoa RAZANAJATOVO, Girard RAZAFIMTRIMO. Formations sur les techniques et bonnes pratiques de prélèvements des agents du Ministère de la Santé publique de Madagascar, Antananarivo (Madagascar). En avril et mai 2020.
- Norosoa RAZANAJATOVO, Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA, Helisoa RAZAFIMANJATO. Formations de biologistes sur le diagnostic moléculaire du SRAS-CoV-2, Antananarivo (Madagascar). En avril et mai 2020.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Sefatie RALISON. Audit interne en HACCP. Institut Pasteur de Madagascar. 6 heures, Laboratoire GECPHA. Le 6 février 2020
- Sefatie RALISON. Documentation qualité. Site Le Complexe Antananarivo. 3 heures, Le Complexe. Le 7 février 2021
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Laboratoire GECPHA. Du 10 au 14 février 2020
- Sefatie RALISON. Pratique de la méthode HACCP. Hotel CARLTON Antananarivo. 30 heures, Hotel CARLTON. Du 14 au 21 février 2020
- Sefatie RALISON. Les bases en bonnes pratiques d'hygiène. Ecole VATOSOA Tamatave. 3 heures, Ecole VATOSOA Tamatave. Le 3 mars 2020
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Site de l'OSO Farming - Les Gambas de l'Ankarana Ambilobe. 35 heures, Les Gambas de l'Ankarana. Du 11 au 14 mars 2020
- Moïse ONIHARY. Bonnes pratiques de laboratoire et amélioration des techniques de laboratoire. Site de l'OSO Farming - Les Gambas de l'Ankarana Ambilobe. 35 heures, Les Gambas de l'Ankarana. Du 15 au 19 mars 2020

- Joëlle RAONIVALO. Les différentes techniques de préparation des milieux de culture. Institut Pasteur de Madagascar. 14 heures, Service des Laboratoires de Diagnostic Vétérinaire. Du 28 au 29 septembre 2020
- Bienaimé RAFANOMEZANTSOA. Les différentes techniques de laverie, de stérilisation et de destruction des déchets de laboratoire. Institut Pasteur de Madagascar. 21 heures, Service des Laboratoires de Diagnostic Vétérinaire. Du 30 septembre au 2 octobre 2020
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Les différentes techniques de diagnostic des maladies d'origine bactérienne des animaux d'élevage à Madagascar. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Service des Laboratoires de Diagnostic Vétérinaire. Du 5 au 9 octobre 2020
- Miarantsoa RAHARIMIHAJA. Techniques de laboratoire en chimie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, SMIA. Du 26 au 30 octobre 2020
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Bonnes pratiques de laboratoire. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, HAVAMAD. Du 26 octobre 2020 au 30 octobre 2020
- Moïse ONIHARY. Les techniques d'analyse moléculaire de détection des maladies des animaux aquatiques. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Autorité Sanitaire Halieutique. Du 26 au 30 octobre 2020
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Brasseries STAR. Du 2 au 6 novembre 2020
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Bonnes pratiques de laboratoire. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, MUREX. Du 16 au 20 novembre 2020
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, MUREX. Du 23 au 27 novembre 2020
- Sefatie RALISON. Bonnes pratiques d'hygiène. Annexe Tamatave. 12 heures, Madagascar Fruits Industries, SARL. Les 9 et 10 novembre 2020
- Sefatie RALISON. Pratique de la méthode HACCP. Annexe Tamatave. 15 heures, Madagascar Fruits Industries, SARL. Du 16 au 18 novembre 2020
- Sefatie RALISON. Bonnes pratiques d'hygiène. Site cantine SASSEBO Antananarivo. 12 heures, Cantine SASSEBO. Du 7 au 10 Décembre 2020

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- Tiana RASOLONAVALONA et Ando Ny Aina RABERAHONA. Diagnostic du Covid-19 par RT-PCR : Biosécurité et biosureté. Institut Pasteur de Madagascar. 15 personnels de santé (biologisites et techniciens) issus de CHU, CHRR et IFM. Les 6, 14 et 21 avril 2020.
- Tiana RASOLONAVALONA et Ando Ny Aina RABERAHONA. Bonnes pratiques d'hygiène et bonnes pratiques d'utilisation des EPI. Institut Pasteur de Madagascar. 40 personnels de l'IPM travaillant sur le terrain (médecins, enquêteurs-préleveurs). Les 9 et 19 avril, puis le 27 juillet 2020.

Formations reçues

Unité d'Entomologie Médicale

- Sylviane MIHARISOA. Ecology Epidemiology Modeling Madagascar (E²M²). Du 3 au 12 janvier 2020 (8 jours). Centre ValBio / Institut Pasteur de Madagascar, Ranomafana / Antananarivo, Madagascar
- Mireille HARIMALALA. Initiation à l'utilisation du séquenceur Iseq1000. Les 27 et 28 janvier 2020 (2 jours). Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Mireille HARIMALALA, Thierry NEPOMICHENE, Olga VOLOLONIAINA, Sandrine RABEARIMALALA, Mihaja RAKOTOMALALA, Tojo RAMIHANGIHASON, Tanjona RATSIMBAZAFY, Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA, Annick RAVELOSON, Manou RAHARINIRINA, Malala RAKOTOMANGA, Mandimby RAJAONARIMANANA, Mihary RAZAFIMAMONJY, Ialy RAZANANIVO. Formation « Equipier de Première Intervention ». Février 2020 (une demi-journée). Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

- Malala RAKOTOMANGA. MOOC "The global challenge of vector borne diseases and how to control them", du 21 septembre au 30 octobre 2021 (24 heures), online
- Luciano TANTELY. Modélisation mécaniste en épidémiologie : concepts, méthodes et mise en œuvre pratique. Du 12 au 15 octobre 2020 (4 jours). CIRAD, Antananarivo, Madagascar
- Ialy RAZANANIVO. Formation pratique et théorique à la conduite d'autoclave, les 28 octobre et 3 novembre 2020 (2 jours), Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Manbimby RAJAONARIMANANA. Formation pratique et théorique à la conduite d'autoclave, les 29 octobre et 4 novembre 2020 (2 jours), Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Mireille HARIMALALA. Systèmes d'information géographique appliqués à l'épidémiologie et aux activités opérationnelles. Du 30 novembre au 4 décembre 2020 (5 jours). Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Romain GIROD. Anticiper et réguler durablement le stress au travail, les 14 et 15 décembre 2020 (2 jours), Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Bruno Aimé NOMENJANAHARY. Formation sur les Systèmes d'information géographique (SIG) appliqués à l'épidémiologie et aux activités opérationnelles. Du 30 novembre au 4 décembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA. DESU « Méthodes Statistiques Avancées en Santé ». D'octobre 2019 à Janvier 2020, via la plateforme AUF/FOAD, Aix-Marseille Université, Marseille, France.
- Nirintsoa Fara RAHAINGOVAHOAKA. DESU « Méthodes Statistiques Avancées en Santé ». D'octobre 2019 à Janvier 2020, via la plateforme AUF/FOAD, Aix-Marseille Université, Marseille, France.
- Anjasoa RANDRIANARIJAONA. DESU « Méthodes Statistiques Avancées en Santé ». D'octobre 2019 à Janvier 2020, via la plateforme AUF/FOAD, Aix-Marseille Université, Marseille, France.
- Anjasoa RANDRIANARIJAONA. DESU « Méthodes Quantitatives et Econométriques en Santé ». D'octobre 2019 à Janvier 2020, via la plateforme AUF/FOAD, Aix-Marseille Université, Marseille, France.
- Chiarella MATTERN, Elliot RAKOTOMANANA, Emilia BRAZY-NANCY, Anjarasoa DARSOT, Mendrika RANAIVO HARIMINA, Valentina RAMAROSON. Global Health learning center: Protecting Life in Global Health Assistance and Statutory Abortion Restrictions. En septembre 2020
- Chiarella MATTERN, Mendrika RANAIVO HARIMINA, Valentina RAMARSON, Sonia RAFIRINGA, Anjaratiana ANDRIAMANDIMBISOA, Aina RAKOTOBÉ, Soafara RAONIMANGA. Le transfert de connaissance en présentiel pour les coordinateurs de projets de la SASS et sur un MOOC (Emilia)
- Anthonio RAKOTOARISON, Hélène GUI. Modélisation mécaniste en épidémiologie: concepts, méthodes et mise en œuvre pratique. Du 12 au 15 octobre 2020. Cirad, formation en distanciel
- Anthonio RAKOTOARISON. Initiation à R et à la gestion de données. Du 13 novembre au 4 décembre 2020. Cirad, Saint-Denis, La Réunion.
- Sitraka RAKOTOSAMIMANANA. Introduction à la statistique avec R, Université Paris Sud. En juillet 2020, FUN MOOC
- Sitraka RAKOTOSAMIMANANA. Intégrité scientifique dans les métiers de la recherche, Université de Bordeaux. En août 2020, FUN MOOC.
- Reziky MANGAHASIMBOLA. Master 2 en Expertise Ingénierie en Système d'Information en Santé (EISIS). De septembre 2019 à septembre 2020.
- Andry Nathia Sandro RANDRIANIRISIOA. DESU MSTEPS. Diplôme d'étude supérieur universitaire, Méthode Statistique et Epidémiologique en Santé. De septembre 2020 à juin 2021.
- Andry Nathia Sandro RANDRIANIRISIOA. DESU IIM : Diplôme d'étude supérieur universitaire, Informatique et Information Médical. De septembre 2020 à juin 2021.
- Fanjasoa RAKOTOMANANA. Unlock your English, MinesTelecom, en juillet 2020, FUN MOOC.

- Daouda KASSIE. Certificat de formateur sur la rage de Global Alliance for Rabies Control (<https://education.rabiesalliance.org/>). Du 1er février 2020 au 4 mars 2020, Formation en ligne
- Daouda KASSIE. Certificat de coordinateur de la communauté pour la rage de Global Alliance for Rabies Control (<https://education.rabiesalliance.org/>). Du 1er février 2020 au 5 mars 2020. Formation en ligne.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Ensemble du personnel. Formation d'équipier de première intervention EPI. En février 2020
- Fanirisoa RANDRIANARISAONA et Malalotiana RASOAMBOLANORO. Formation conductrice d'autoclave Entre octobre et novembre 2020
- Zo Tsiferana ANDRIAMANANTENA. Introduction à la statistique avec R. Du 24 février 2020 au 6 juillet 2020. Cours en ligne proposé par Université Paris-Sud sur la plate-forme FUN.
- Zo Tsiferana ANDRIAMANANTENA. Exploratory Multivariate Data. Du 2 mars 2020 au 10 mai 2020. Cours en ligne par AgroCampus Ouest et proposé sur la plate-forme FUN.

Unité des Mycobactéries

- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Holy ANDRIAMAMONJISOA, Arimanitra RAZAFIMAHEFA, Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA, Fanomezantsoa RAJASINELINA. Formation sur la Bonne pratique de laboratoire clinique (GCP/GCLP). Depuis décembre 2020. Formation en ligne du Global Health Training Centre
- Holy ANDRIAMAMONJISOA, Arimanitra RAZAFIMAHEFA, Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA, Tahina Sylvie SOLOFOMAMPIONONA, Basile RAZANAJATOVO. Formation et recyclage sur l'habilitation à la conduite d'autoclave de stérilisation dispensé par l'APAVE. Novembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Holy ANDRIAMAMONJISOA, Arimanitra RAZAFIMAHEFA, Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA, Tahina Sylvie SOLOFOMAMPIONONA, Basile RAZANAJATOVO, Lala Sandie RANAIVOSON, Solonirina RAZAFIMAHATRATRA, Sitraka HERINIAINA, Marie Sylviane RABODOARIVELO. Formation d'équipier de première intervention (EPI). Mars 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Holy ANDRIAMAMONJISOA, Arimanitra RAZAFIMAHEFA, Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA, Tahina Sylvie SOLOFOMAMPIONONA, Basile RAZANAJATOVO, Mame NDIAYE, Paulo RANAIVOMANANA. Formation sur l'Utilisation de T-SPOT-TB. Septembre 2020. Formation en ligne par la Fondation Mérieux.
- Mame Diarra Bouso NDIAYE. Introduction à R. Attestation obtenue le 8 Juillet 2020. Cours en ligne dispensé par l'Université Paris-Sud.

Unité Peste

- RAHAJANDRAIBE Soloandry, Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA, Jerry silvio RAKOTONIAINA, Andrianiana Parfait RAKOTONINDRAINY. Formation SIG (Système d'Information Géographique). Du 30 novembre au 4 décembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO. Apprendre à coder avec Python. Du 1^{er} septembre au 15 Ddécembre 2020. Fun MOOC, Université Libre de Bruxelles, Belgique.
- Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO. Bacterial Genomes: Antimicrobial Resistance in Bacterial Pathogens. Du 13 avril au 5 mai 2020. FutureLearn, Wellcome genome Campus, United Kingdom.

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Harisoa TSEHENO. Formation des conducteurs d'autoclave (APAVE). Du 28 octobre au 6 novembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Jeannot RAJOELISON. Formation des conducteurs d'autoclave (APAVE). Du 28 octobre au 6 novembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Unité de Virologie

- Cadres Cadres scientifiques et ingénieurs de l'Unité de virologie. Formation sur l'utilisation de l'ISEq100 pour le séquençage complet de génome (NGS). Les 27 et 28 janvier 2020. Antananarivo, Madagascar.
- Norosoa RAZANAJATOVO. Formation sur le diagnostic virologique du SARS-CoV-2. En février 2020. Roche Diagnostics, Johannesburg, Afrique du Sud.
- Cadres scientifiques et ingénieurs de l'Unité de virologie. Formation sur la technique PCR LightMix Sarbecov, Tib MiolBiol, pour le diagnostic de SARS-CoV-2. En avril 2020. Antananarivo, Madagascar.
- Iony Manitra RAZANAJATOVO. Formation SIG – RISE. Du 30 novembre au 4 décembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- RASOATAHINA Virginie. RAHARIMIHAJA Rado. RAKOTONIAINA Diony. RAKOTOMAVO Narindra. BASTARAUDE Alexandra. Formation appliquée à l'utilisation de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Du 22 Janvier 2020 au 28 Janvier 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- RASOATAHINA Virginie. RAHARIMIHAJA Rado. RAKOTONIAINA Diony. RAKOTOMAVO Narindra. BASTARAUDE Alexandra. Formation appliquée à l'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Du 10 Février 2020 au 14 Février 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Centre de Ressources Biologiques

- Sylvie Claudia RARITAHIRY : Cours en ligne sur le Biobanking organisé par EVAg (European Virus Archive Global). Du 9 mars au 1^{er} décembre 2020. Institut Pasteur à Paris. France.
- Sylvie Claudia RARITAHIRY. Cours en ligne sur le management de la qualité en laboratoire de Biologie médicale – Norme ISO 15189. Du 12 octobre au 22 décembre. MOOC Avec la Fondation Mérieux.
- Felamboahangy ANDRIAMAHERY : Cours en ligne sur l'Introduction à la statistique sur R. Du 7 septembre au 19 octobre 2020. MOOC avec Université Paris Saclay.
- Felamboahangy ANDRIAMAHERY : Cours en ligne sur le management de la qualité en laboratoire de Biologie médicale – Norme ISO 15189. Du 12 octobre au 22 décembre 2020. MOOC Avec la Fondation Mérieux. Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement
- RASOATAHINA Virginie. RAHARIMIHAJA Rado. RAKOTONIAINA Diony. RAKOTOMAVO Narindra. BASTARAUDE Alexandra. Formation appliquée à l'utilisation de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Du 22 Janvier 2020 au 28 Janvier 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar
- RASOATAHINA Virginie. RAHARIMIHAJA Rado. RAKOTONIAINA Diony. RAKOTOMAVO Narindra. BASTARAUDE Alexandra. Formation appliquée à l'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Du 10 Février 2020 au 14 Février 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- Ando Ny Aina RABERAHONA. Formation et habilitation à la conduite d'un autoclave (APAVE). Du 28 octobre au 5 novembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Tsiory Andriantsitohaina RAKOTOARISOA. Formation et habilitation à la conduite d'un autoclave (APAVE). Le 30 octobre, puis du 2 au 6 novembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux

Unité d'Entomologie Médicale

- Thiery NEPOMICHE, Romain GIROD. Comité Roll Back Malaria, Programme national de lutte contre le paludisme, Ministère de la santé publique, Antananarivo, Madagascar.
- Mireille HARIMALALA. Membre associée à l'Akademia Malagasy. Antananarivo, Madagascar.

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Laurence RANDRIANASOLO. Sous comité Surveillance, Ministère de la Santé Publique. Antananarivo, Madagascar. 32 réunions par an.
- Laurence RANDRIANASOLO. Groupe RAGE, Ministère de la Santé Publique. Antananarivo, Madagascar. 3 réunions par an.
- Fanjasoa RAKOTOMANANA, Anthonio RAKOTOARISON. Comité Intersectoriel de Télédétection à Madagascar (CITM). Antananarivo, Madagascar. Une réunion par an.
- Rindra Vatosoa RANDREMANANA. Membre du comité technique sur l'Enquête Nationale sur le statut en micronutriments. 2 à 3 réunions par an.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Anjanirina RAHANTAMALALA. Membre 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. Antananarivo, 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. Une réunion par an.
- Niaina RAKOTOSAMIMANANA et Mamy Serge RAHERISON Groupe Technique National pour le programme National de lutte contre la Tuberculose de Madagascar. Antananarivo, Madagascar. 2 réunions par an.

Unité de Virologie

- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Atelier pour la rédaction de « Guide technique sur la Surveillance des Maladies Evitables par la Vaccination ». Du 19 au 21 février 2020. Antananarivo, Madagascar.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Vero RAMIANDRASOA. Comité National du Codex Alimentarius. Antananarivo, Madagascar. 6 réunions par an
- Alexandra BASTARAUD. Commission technique nationale Agriculture Biologique. Antananarivo, Madagascar. 4 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

- RABENANDRASANA Mamitina Alain Noah. Sélectionné en tant que « Young Ambassador » de l'ASM (American Society for Microbiology), Une réunion par mois.

Unité d'Entomologie Médicale

- Romain GIROD. Comité de pilotage du Dispositif de recherche et d'enseignement en partenariat - One Health - Océan Indien. CIRAD. La Réunion, France

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Laurence RANDRIANASOLO. Dispositif en partenariat (dP) ONE HEALTH – Océan Indien. Quatre Bornes, Maurice. Une réunion par an.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- 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, Sections Scientifiques Tuberculose & bactériologie-Immunologie, Région Afrique.
- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, membre du Consortium international CRYPTIC (Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis)
- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, membre du Consortium international INTENSE-TBM
- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, membre du Consortium international MTBVAC
- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, membre du Consortium international APRECIT
- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, membre affilié à l'Académie Africaine des Sciences
- Mame Diarra Bousso NDIAYE, member of American Society for Microbiology. Une réunion par an lors d'un meeting international
- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Fellow du “Collaboration for the Advancement of Sustainable Medical Innovation” (CASMI) of the University College London.

Unité Peste

- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA. Equipe de Réponse Rapide de l'OMS-GOARN.
- Minoarisoa RAJERISON. Formateur et Membre de l'Equipe de Réponse Rapide de l'OMS. Pays insulaires de l'Océan Indien.

Unité de Virologie

- Jean-Michel HERAUD. Evaluation du système national de surveillance de la Grippe à Maurice. Consultant OMS, Port-Louis, Maurice. Du 10 au 14 février 2020.
- Jean-Michel HERAUD. Evaluation du niveau de préparation à la pandémie dans le contexte du COVID-19. Consultant OMS, Port-Louis, Maurice. Du 10 au 14 février 2020.
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Commission d'Evaluation des Scientifiques du Réseau des Instituts Pasteur (CESRI). Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo (Madagascar) (En visioconférence). Le 9 juillet 2020.
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. Commission d'Evaluation des Scientifiques du Réseau des Instituts Pasteur (CESRI). Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo (Madagascar), (En visioconférence). Du 12 au 16 octobre 2020
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. 18th Global Measles and Rubella Laboratory Network (GMRLN) Meeting, (En visioconférence). Du 16 au 26 juin 2020
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY. EPI Manager Meeting for ESA Countries, (En visioconférence). Du 10 au 11 novembre 2020
- Jean-Michel HERAUD. 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 executif.

- Jean-Michel HERAUD. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC), Membre représentant IPM.
- Jean-Michel HERAUD. African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE). Membre du Bureau Executif.
- 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

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- BASTARAUD Alexandra. Global Foodborne infection Network - Organisation Mondiale de la Santé. Kongens Lyngby (Danemark).

7. Missions scientifiques et conférences

Missionnaires en collaboration et délégations étrangères

Unité d'Entomologie Médicale

- Philippe DUSSART, Unité de virologie, Institut Pasteur du Cambodge, du 13 au 17 janvier 2020.
- Délégation du Ministère français de l'Europe et des affaires étrangères, conduite par M. Jean-Yves LE DRIAN, Ministre français de l'Europe et des affaires étrangères, le 21 février 2020, Institut Pasteur de Madagascar
- Sandra TELFER, University of Aberdeen, le 26 février 2020
- Délégation de l'Agence française de développement à Madagascar, conduite par M. Yves GUICQERO, Directeur de l'AFD Madagascar, le 30 octobre 2020, Institut Pasteur de Madagascar

Unité des Mycobactéries

- Astrid KNOBLAUCH, PhD, épidémiologiste du Swiss Tropical Public Health (Suisse). Du 1^{er} janvier 2020 au 30 juin 2021.
- Simon GRANDJEAN LAPIERRE, MD, MSc, Infectiologue du CHU de Montréal (Canada). Du 1^{er} octobre 2019 au 31 Octobre 2021.

Unité Peste

- Kathryn SCOBIE. Université of Aberdeen, séjour dans le cadre du projet PRIZM. Du 25 février 2020 au 31 août 2020.

Unité de Virologie

- Cara BROOK. Effects of bat roosting diversity on pathogen transmission and consequences for human disease in Madagascar, thèse de Science, Université de Californie Berkely (USA). Séjour en 2020.
- Sarah GUTH. Stage d'observation sur les virus zoonotiques des chauve-souris, these de Sciences, Université de Californie Berkely (USA). Séjour en 2020.
- Mattina ALONGE. Reproduction et immunité virale chez les roussettes de Madagascar, Université de Californie Berkely (USA). Séjour en 2020.
- Anecia GENTLES, Université de Californie Berkely (USA). Séjour en 2020.

Conférences de l'IPM en 2020

Dr Philippe DUSSART. Unité de Virologie, Institut Pasteur du Cambodge. Zoonotic Viruses in Cambodia: A Focus on Avian Influenza and Rabies. 17 janvier

Pr Christian DAGENAIS. Equipe RENARD, département de Psychologie, Université de Montréal. Le transfert de connaissances : Favoriser des pratiques et des politiques fondées sur la recherche. 22 janvier

Pr Philippe SANSONETTI. Collège de France. COVID-19, ou la chronique d'une émergence annoncée. 18 mars

Dr Tania CRUCITTI. Unité de Bactériologie Expérimentale, Institut Pasteur de Madagascar. Le jardin secret d'Eve. 25 novembre

Dr Anou DREYFUS. Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique, Institut Pasteur de Madagascar. Leptospirosis : a neglected zoonotic disease. 9 décembre

8. Productions scientifiques 2020

Publications

- 1. Arboviruses and Muscle Disorders: From Disease to Cell Biology.**
Filippone C, Legros V, Jeannin P, Choumet V, Butler-Browne G, Zoladek J, Mouly V, Gessain A, Ceccaldi PE.
Viruses. 2020;12(6):616. doi: 10.3390/v12060616.
IF: 3,816
- 2. Study Protocol: A Cross-Sectional Examination of Socio-Demographic and Ecological Determinants of Nutrition and Disease Across Madagascar.**
Golden CD, Rice BL, Randriamady HJ, Vonona AM, Randrianasolo JF, Tafangy AN, Andrianantenaina MY, Arisco NJ, Emile GN, Lainandrasana F, Mahonjolaza RFF, Raelson HP, Rakotoarilalao VR, Rakotomalala AANA, Rasamison AD, Mahery R, Tantely ML, Girod R, Annapragada A, Wesolowski A, Winter A, Hartl DL, Hazen J, Metcalf CJE.
Front Public Health. 2020; 8:500. doi: 10.3389/fpubh.2020.00500.
IF: 2,483
- 3. An open-label, randomized, non-inferiority trial of the efficacy and safety of ciprofloxacin versus streptomycin + ciprofloxacin in the treatment of bubonic plague (IMASOY): study protocol for a randomized control trial.**
Randremanana RV, Raberahona M, Randria MJD, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Legrand A, Rasoanaivo TE, Randriamparany R, Mayouya-Gamana T, Mangahasimbola R, Bourner J, Salam A, Gillesen A, Edwards T, Schoenhals M, Baril L, Horby P, Olliaro P.
Trials. 2020; 21(1):722. doi: 10.1186/s13063-020-04642-2.
IF: 1,883
- 4. Association of baseline white blood cell counts with tuberculosis treatment outcome: a prospective multicentered cohort study.**
Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, Russomando G, Acosta CCD, Arenas R, Ranaivomanana PPR, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Rakotosamimanana N, Hamze M, Ismail MB, Bayaa R, Berland JL, Delogu G, Endtz H, Ader F, Goletti D, Hoffmann J; on behalf the HINTT working group within the GABRIEL network.
Int J Infect Dis. 2020; 100:199-206. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.017.
IF: 3,202
- 5. Bat coronavirus phylogeography in the Western Indian Ocean.**
Joffrin L, Goodman SM, Wilkinson DA, Ramasindrazana B, Lagadec E, Gomard Y, Le Minter G, Dos Santos A, Corrie Schoeman M, Sookhareea R, Tortosa P, Julienne S, Gudo ES, Mavingui P, Lebarbenchon C.
Sci Rep. 2020;10(1):6873. doi: 10.1038/s41598-020-63799-7.
IF: 3,998
- 6. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child 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**.
J Antimicrob Chemother. 2020; 75(7): 1736-1746. doi: 10.1093/jac/dkaa107.
IF: 5,439

- 7. Detection of Schistosoma DNA in genital specimens and urine: A comparison between five female African study populations originating from *S. haematobium* and/or *S. mansoni* endemic areas.**
Pillay P, Downs JA, Changalucha JM, Brienen EAT, Ramarokoto CE, Leutscher PDC, Vennervald BJ, Taylor M, Kjetland EF, Van Lieshout L.
Acta Trop. 2020 ; 204:105363. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105363.
IF : 2,555
- 8. Development and evaluation of loop-mediated isothermal amplification for detection of *Yersinia pestis* in plague biological samples.**
Randriantsehenon LN, Rahantamalala A, Randrianierenana AL, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V.
PLoS One. 2020;15(8):e0237655. doi: 10.1371/journal.pone.0237655.
IF: 2,740
- 9. Development of a New Internally Controlled One-Step Real-Time RT-PCR for the Molecular Detection of Enterovirus A71 in Africa and Madagascar.**
Volle R, Joffret ML, Ndiaye K, Fernandez-Garcia MD, Razafindratsimandresy R, Heraud JM, Rezig D, Sadeuh-Mba SA, Boulahbal-Anes L, Seghier M, Deshpandeh JM, Bessaud M, Delpeyroux F.
Front Microbiol. 2020; 11:1907. doi: 10.3389/fmicb.2020.01907.
IF: 4,235
- 10. Differential contribution of *Anopheles coustani* and *Anopheles arabiensis* to the transmission of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in two neighbouring villages of Madagascar.**
Goupeyou-Youmsi J, Rakotondranaivo T, Puchot N, Peterson I, Girod R, Vigan-Womas J, Paul R, Ndiath MO, Bourgouin C.
Parasit Vectors. 2020; 13(1):430. doi: 10.1186/s13071-020-04282-0.
IF: 2,824
- 11. Discrimination of *Uranotaenia* species (Diptera: Culicidae) from Madagascar based on morphology and wing morphometric traits.**
Tantely ML, Randrianambintsoa FJ, Rakotonirina A, Woog F, Boyer S, Girod R.
Zootaxa. 2020; 4801(1):171-178. doi: 10.11646/zootaxa.4801.1.9.
IF: 0,955
- 12. Drones and digital adherence monitoring for community-based tuberculosis control in remote Madagascar: A cost-effectiveness analysis.**
Bahrainwala L*, Knoblauch AM*, Andriamiadanarivo A, Diab MM, McKinney J, Small PM, Kahn JG, Fair E, Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S.
PLoS One. 2020;15(7):e0235572. doi: 10.1371/journal.pone.0235572.
IF: 2,740
- 13. Epidemiology and pathological progression of erythematous lip lesions in captive sun bears (*Helarctos malayanus*).**
Officer K, Pruvot M, Horwood P, Denk D, Warren K, Hul V, Thy N, Broadis N, Dussart P, Jackson B.
PLoS One. 2020; 15(12):e0243180. doi: 10.1371/journal.pone.0243180.
IF: 2,740
- 14. Enabling animal rabies diagnostic in low-access areas: Sensitivity and specificity of a molecular diagnostic test from cerebral tissue dried on filter paper.**
Rasolonjatovo FS*, Guis H*, Rajeev M, Dacheux L, Arivony Nomenjanahary L, Razafitrimo G, Rafisandrantantsoa JT, Cêtre-Sossah C, Heraud JM, Andriamandimby SF.
PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(3):e0008116. doi: 10.1371/journal.pntd.0008116.
IF : 3,885

- 15. Evaluating the use of educational videos to support the tuberculosis care cascade in remote Madagascar.**
Reeves H, Grandjean Lapierre S, Razafindrina K, Andriamiadanarivo A, Rakotosamimanana N, Razafindranaivo T, Seimon T, Blalock B, Bello-Bravo J, Pittendrigh B, McKinney J, Small PM, Knoblauch AM, Fair E.
Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(1):28-35. doi: 10.5588/ijtld.19.0161.
IF: 2,268
- 16. Factors Influencing Atypical Clinical Presentations during the 2017 Madagascar Pneumonic Plague Outbreak: A Prospective Cohort Study.**
Salam AP*, Raberahona M*, Andriantsalama P, Read L, Andrianarintsiferantsoa F, Razafinambintsoa T, Rakotomalala R, Hasiniatsy RNE, Razafimandimby D, Castle L, Funk A, Mangahasimbola RT, Renaud B, Bertherat E, Lovering A, Heraud JM, Andrianaivoarimanana V, Randrianirina F, Razanajatovo N, Baril L, Fontanet A, Rajerison M, Horby P, Randria M, Randremanana R.
Am J Trop Med Hyg. 2020; 102(6): 1309-1315. doi: 10.4269/ajtmh.19-0576.
IF: 2,126
- 17. Frequency, risk factors, and complications of induced abortion in ten districts of Madagascar: results from a cross-sectional household survey.**
Ratovoson R*, Kunkel A*, Rakotovao JP, Pourette D, Mattern C, Andriamiadana J, Harimanana A, Piola P.
BMC Womens Health. 2020;20(1):96. doi: 10.1186/s12905-020-00962-2.
IF: 1,544
- 18. Genetic diversity and molecular epidemiology of respiratory syncytial virus circulated in Antananarivo, Madagascar, from 2011 to 2017: Predominance of ON1 and BA9 genotypes.**
Razanajatovo Rahombanjanahary NH, Rybkina K, Randriambolamanantsoa TH, Razafimanjato H, Heraud JM.
J Clin Virol. 2020; 129:104506. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104506.
IF: 2,777
- 19. Genome-based insights into the resistomes and mobilomes of two *Providencia rettgeri* strains isolated from wound infections in Madagascar.**
Tchuinte PLS, Rabenandrasana MAN, Ramparany L, Ratsima E, Enouf V, Randrianirina F, Collard JM.
J Glob Antimicrob Resist. 2020; 20:178-182. doi: 10.1016/j.jgar.2019.07.013.
IF: 2,706
- 20. GeneXpert for the diagnosis of COVID-19 in LMICs.**
Rakotosamimanana N, Randrianirina F, Randremanana R, Raherison MS, Rasolofo V, Solofomalala GD, Spiegel A, Heraud JM.
Lancet Glob Health. 2020 ; (12):e1457-e1458. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30428-9.
IF: 21,597
- 21. Human Exposure to Hantaviruses Associated with Rodents of the Murinae Subfamily, Madagascar.**
Rabemananjara HA*, Raharinosy V*, Razafimahefa RM, Ravalohery JP, Rafisandratantsoa JT, Andriamandimby SF, Rajerison M, Rahelinirina S, Harimanana A, Irinantenaina J, Olive MM, Rogier C, Tordo N, Ulrich RG, Reynes JM, Petres S, Heraud JM**, Telfer S**, Filippone C**.
Emerg Infect Dis. 2020;26(3):587-590. doi: 10.3201/eid2603.190320.
IF: 6,259

22. Human plague: An old scourge that needs new answers.

Vallès X*, Stenseth NC*, Demeure C, Horby P, Mead PS, Cabanillas O, Ratsitorahina M, Rajerison M, Andrianaivoarimanana V, Ramasindrazana B, Pizarro-Cerda J, Scholz HC, Girod R, Hinnebusch BJ, Vigan-Womas I, Fontanet A, Wagner DM, Telfer S, Yazdanpanah Y, Tortosa P, Carrara G, Deuve J, Belmain SR, D'Ortenzio E, Baril L.

PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(8):e0008251. doi: 10.1371/journal.pntd.0008251.

IF : 3,885

23. Identification of French Guiana anopheline mosquitoes by MALDI-TOF MS profiling using protein signatures from two body parts.

Briolant S, Costa MM, Nguyen C, Dusfour I, Pommier de Santi V, Girod R, Almeras L.

PLoS One. 2020;15(8):e0234098. doi: 10.1371/journal.pone.0234098.

IF: 2,740

24. Immunoglobulin recognition of fecal bacteria in stunted and non-stunted children: findings from the AfriBiota study.

Huus KE, Rodriguez-Pozo A, Kapel N, Nestoret A, Habib A, Dede M, Manges A, Collard JM, Sansonetti PJ, Vonaesch P, Finlay BB; AfriBiota Investigators.

Microbiome. 2020; 8(1):113. doi: 10.1186/s40168-020-00890-1.

IF:11,607

25. Impact of a 3-year mass drug administration pilot project for taeniasis control in Madagascar.

Ramiandrasoa NS, Ravoniarimbinina P, Solofoniaina AR, Andrianjafy Rakotomanga IP, Andrianarisoa SH, Molia S, Labouche AM, Fahrion AS, Donadeu M, Abela-Ridder B, Rajaonatahina D.

PLoS Negl Trop Dis. 2020; 14(9):e0008653. doi: 10.1371/journal.pntd.0008653.

IF: 3,885

26. Inequalities in cause-specific mortality in children and adolescents in the Moramanga health survey, Madagascar.

Ratovoson R, Masquelier B, Andriatahina T, Mangahasimbola R, Andrinirina Z, Pison G, Baril L.

Int J Pub Health 2020;65(6):781-790. doi: 10.1007/s00038-020-01409-z

IF: 2,419

27. *Klebsiella pneumoniae* carriage in low-income countries: antimicrobial resistance, genomic diversity and risk factors.

Huynh BT, Passet V, Rakotondrasoa A, Diallo T, Kerleguer A, Hennart M, Lauzanne A, Herindrainy P, Seck A, Bercion R, Borand L, Pardos de la Gandara M, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Vray M, Garin B, Collard JM, Rodrigues C, Brisse S.

Gut Microbes. 2020;11(5):1287-1299. doi: 10.1080/19490976.2020.1748257.

IF : 7,740

28. Latent tuberculosis infection prevalence in rural Madagascar.

Sadananda G*, Knoblauch AM*, Andriamiadanarivo A, Razafindrina K, Ambinintsoa I, Rabetombosoa RM, Pando CE, Tsang LY, Small PM, Rakotosamimanana N, Grandjean Lapierre S.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2020;114(11):883-885. doi: 10.1093/trstmh/traa054.

IF: 1,868

29. Mapping malaria seasonality in Madagascar using health facility data.

Nguyen M, Howes RE, Lucas TCD, Battle KE, Cameron E, Gibson HS, Rozier J, Keddie S, Collins E, Arambepola R, Kang SY, Hendriks C, Nandi A, Rumisha SF, Bhatt S, Mioramalala SA, Nambinisoa MA, Rakotomanana F, Gething PW, Weiss DJ.

BMC Med. 2020;18(1):26. doi: 10.1186/s12916-019-1486-3.

IF: 6,782

- 30. Measles outbreak in 2018-2019, Madagascar: epidemiology and public health implications.**
Nimpa MM, Andrianirinarison JC, Sodjinou VD, Douba A, Masembe YV, Randriatsarafara F, Ramamonjisoa CB, Rafalimanantsoa AS, Razafindratsimandresy R, Ndiaye CF, Rakotonirina J. *Pan Afr Med J.* 2020; 35:84. doi: 10.11604/pamj.2020.35.84.19630.
IF: 0,400
- 31. Multidrug-resistant tuberculosis surveillance and cascade of care in Madagascar: a five-year (2012-2017) retrospective study.**
Knoblauch AM*, Grandjean Lapierre S*, Randriamanana D, Raherison MS, Rakotoson A, Raholijaona BS, Ravaoarimanga M, Ravololonandriana PE, Rabodoarivelo MS, Ratsirahonana O, Rakotomanana E, Razafindranaivo T, Rasolofo V, Rakotosamimanana N.
BMC Med. 2020;18(1):173. doi: 10.1186/s12916-020-01626-6.
IF: 6,782
- 32. Performance of plague rapid diagnostic test compared to bacteriology: a retrospective analysis of the data collected in Madagascar.**
Rajerison M, Melocco M, Andrianaivoarimanana V, Rahajandraibe S, Rakotoarimanana F, Spiegel A, Ratsitorahina M, Baril L.
BMC Infect Dis. 2020;20(1):90. doi: 10.1186/s12879-020-4812-7.
IF: 2,688
- 33. Perception of Drug Vendors and Pig and Poultry Farmers of Imerintsiatosika, in Madagascar, Toward Risks Related to Antibiotic Usage: A Q-Method Approach.**
Bâtie C, Kassie D, Randravatsilavo DNRM, Baril L, Waret Szkuta A, Goutard FL.
Front Vet Sci. 2020; 7:490. doi: 10.3389/fvets.2020.00490.
IF: 2,245
- 34. Presence of the Oriental Rat Flea (Siphonaptera: Pulicidae) Infesting an Endemic Mammal and Confirmed Plague Circulation in a Forest Area of Madagascar.**
Harimalala M, Rahelinirina S, Girod R.
J Med Entomol. 2020; 57(4): 1318-1323. doi: 10.1093/jme/tjaa026.
IF: 1,925
- 35. Remote Sensing and Multi-Criteria Evaluation for Malaria Risk Mapping to Support Indoor Residual Spraying Prioritization in the Central Highlands of Madagascar.**
Rakotoarison AR, Rasamimalala M, Rakotondramanga JM, Ramiranirina B, Franchard T, Kapesa L, Razafindrakoto J, Guis H, Tantely LM, Girod R, Rakotoniaina S, Baril L, Piola P, Rakotomanana F.
Remote Sens. 2020;12(10),1585 doi: 10.3390/rs12101585.
IF: 4,509
- 36. Seroprevalence of pertussis in Madagascar and implications for vaccination.**
Razafimahatratra SL*, Wesolowski A*, Rafetrarivony L, Heraud J-M, Jones FK, Cauchemez S, Razafindratsimandresy R, Raharinantoanina SJ, Harimanana A, Collard JM**, Metcalf CJE**.
Epidemiol Infect. 2020; 148:e283. doi: 10.1017/S0950268820002800.
IF: 2,152
- 37. Short-and long-term humoral immune response against *Yersinia pestis* in plague patients, Madagascar.**
Andrianaivoarimanana V, Iharisoa AL, Rahalison L, Ralimanantsoa ML, Ratsitorahina M, Rakotonanahary RJJ, Carniel E, Demeure C, Rajerison M.
BMC Infect Dis. 2020;20(1):822. doi: 10.1186/s12879-020-05565-8.
IF: 2,688

- 38. The Culex Mosquitoes (Diptera: Culicidae) of French Guiana: A comprehensive Review with the Description of Three New Species.**
Talaga S, Duchemin JB, Girod R, Dusfour I.
J Med Entomol. 2020 Dec 3;tjaa205. doi: 10.1093/jme/tjaa205.
IF: 1,925
- 39. The impact of rainfall on drinking water quality in Antananarivo, Madagascar.**
Bastaraud A, Perthame E, Rakotondramanga JM, Mahazosaotra J, Ravaonindrina N, Jambou R.
PLoS One. 2020; 15(6):e0218698. doi: 10.1371/journal.pone.0218698.
IF: 2,740
- 40. The zoonotic potential of bat-borne coronaviruses.**
Ravelomanantsoa NAF, Guth S, Andrianiaina A, Andry S, Gentles A, Ranaivoson HC, Brook CE.
Emerg Top Life Sci. 2020; 4(4):353-369. doi: 10.1042/ETLS20200097.
IF: 0
- 41. Towards better targeting: lessons from a posthoneymoon measles outbreak in Madagascar, 2018-2019.**
Raherindrasana A, Metcalf CJ, Heraud JM, Cauchemez S, Winter A, Wesolowski A, Razafindratsimandresy R, Randriamampionona L, Rafalimanantsoa SA, Masembe Y, Ndiaye C, Rakotonirina J.
BMJ Glob Health. 2020; 5(10):e003153. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003153.
IF: 4,280
- 42. Two new phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) from the forest edge in Madagascar: the anthropophilic *Phlebotomus artemievi* sp. nov. and *Sergentomyia maroantsetra ensis* sp. nov.**
Randrianambinintsoa FJ, Depaquit J, Martinet JP, Golden CD, Boyer S, Robert V, Tantely LM.
Parasitol Res. 2020. 119(4): 1177-1199. doi: 10.1007/s00436-020-06639-x.
IF: 1,641
- 43. Urbanization and Waterborne Pathogen Emergence in Low-Income Countries: Where and How to Conduct Surveys?.**
Bastaraud A, Cecchi P, Handschumacher P, Altmann M, Jambou R.
Int J Environ Res Public Health. 2020;17(2): 480. doi: 10.3390/ijerph17020480.
IF: 2,849
- 44. Variation in Anopheles distribution and predictors of malaria infection risk across regions of Madagascar.**
Arisco NJ, Rice BL, Tantely LM, Girod R, Emile GN, Randriamady HJ, Castro MC, Golden CD.
Malar J. 2020; 19(1):348. doi: 10.1186/s12936-020-03423-1.
IF: 2,631
- * equal contribution, first author
** equal contribution, last author

Communications orales

- 1. First data on the susceptibility of *Aedes albopictus* to insecticides in Madagascar.** [Raharimalala FN](#), [Epelboin Y](#), [Rakotomanga MN](#), [Vololoniaina AO](#), [Cornelie S](#), [Dusfour I](#), [Ngoagouni C](#), [Girod R](#). Journées scientifiques du DP - One Health Ocean Indien. Du 26 octobre au 2 novembre 2020. Virtual Meeting.
- 2. Generating evidence for plague treatment regimens.** [Olliaro P](#), [Bourner J](#) & [Randremanana R](#) on behalf of the IMASOY team. ISARIC Preparedness Research: Member Assembly, « Clinical research networks addressing Covid-19 & Future challenges ». Du 25 au 27 février 2020. Les Pensières Center for Global Health, Annecy, France.
- 3. Histoire naturelle de maladies infectieuses à Madagascar – avec l'exemple de la COVID-19.** [Randrianarivehojosia M](#). Académie des Sciences, Séance plénière (conférence inaugurale). Le 26 novembre 2020. Antananarivo, Madagascar.
- 4. Les réponses d'anticorps au *Plasmodium falciparum* pour inférer la dynamique de transmission dans les hautes terres de Madagascar.** [Rakotondramanga JM](#), [Garchitorena A](#). Journée du département « Processus Ecologiques et Evolutifs au sein des Communautés ». Roche B. (PEEC), MIVEGEC Montpellier. Le 5 octobre 2020. Présentation orale via ZOOM.
- 5. Malaria prevalence and care seeking behaviors prior to a pilot expanding malaria community case management to older ages in Farafangana, Madagascar, 2019.** [Sayre D](#), [Steinhardt L](#), [Irinantenaina J](#), [Dentinger C](#), [Kapesa L](#), [Razafindrakoto J](#), [Legrand A](#), [Prada N](#), [Cotte A](#), [Cash S](#), [Gutman J](#), [Lewis L](#), [Rasoanaivo T](#), [Mangahasimbola R](#), [Garchitorena A](#), [Harimanana A](#). American Society of Tropical Medicine & Hygiene. Du 15 au 19 novembre 2020. Virtual Meeting.
- 6. Measles Outbreaks in Madagascar: 2018-2019. Lessons from managing laboratory during measles outbreaks.** [Razafindratsimandresy R](#). Measles and Rubella Laboratory Director Meeting. Du 27 au 28 février 2020. Kampala, Uganda. Virtual Meeting.
- 7. Méthode Q et Surveillance de la perception des antibiotiques à Madagascar.** [Bâtie C](#), [Kassie D](#), [Randravatsilavo DNRM](#), [Baril L](#), [Waret Szkuta A](#), [Goutard FL](#). Journées scientifiques du DP One Health OI. Du 26 octobre au 2 novembre 2020. En distanciel.
- 8. Modélisation de la dynamique de population des moustiques : application aux Anopheles vecteurs du paludisme à Madagascar.** [Rakotoarison A](#). Journées scientifiques du DP One Health OI. Du 27 octobre au 2 novembre 2020. En distanciel.
- 9. mRDT dans la lutte contre le paludisme sur les marges des hautes terres à Madagascar.** [Randrianarivehojosia M](#). Enseignement Post Universitaire. Le 21 août 2020, Ihosy, Madagascar.
- 10. Paludisme à Madagascar.** [Randrianarivehojosia M](#). Journée du Conseil Régional de l'Ordre des Médecins de Boeny. Le 30 octobre 2020, Mahajanga, Madagascar.
- 11. Professionnels de santé, acteurs majeurs dans la mise en œuvre des stratégies de lutte contre le paludisme à Madagascar.** [Randrianarivehojosia M](#). Enseignement Post Universitaire. Le 11 novembre 2020, Tolagnaro, Madagascar.
- 12. Surveillance of plague infection in mammals and fleas, Madagascar, 2019.** [Rahelinirina S](#), [Harimalala M](#), [Rakotoniaina J](#), [Girod R](#), [Rajerison M](#). 69th Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 15 au 19 novembre 2020. Virtual Meeting.
- 13. Tuberculose et COVID-19 : Rationnel d'étude.** [Schoenhals M](#). Lancement officiel du projet APRECIT. Le 30 novembre 2020. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

Communications affichées

- 1. Assessing susceptibility of flea vectors to insecticides as part of plague risk monitoring in Madagascar, 2019.** [Harimalala M](#), [Rahelinirina S](#), [Andrianaja A](#), [Rakotovao S](#), [Rajerison M](#), [Girod R](#). 69th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 15 au 19 novembre 2020. Virtual meeting.
- 2. Entomological investigations of malaria outbreaks in southeastern Madagascar highlight the role of the secondary malaria vector *Anopheles coustani* and substantial outdoor biting.** [Nepomichene TN](#), [Andrianinarivomanana T](#), [Randrenjarison R](#), [Rakotomanga T](#), [Ratovonjato J](#), [Girod R](#). 69th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 15 au 19 novembre 2020. Virtual meeting.

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.





Institut Pasteur de Madagascar

B.P. 1274, Ambatofotsikely Avaradoha

101 Antananarivo, Madagascar

Téléphone : (+261 20) 22 412 72

Email : ipm@pasteur.mg

Site web : www.pasteur.mg

  @pasteurMG