

Rapport d'activités 2021



Rapport d'activités 2021

Sommaire

Sommaire	2
Mot du Directeur	6
Direction scientifique	10
Direction Administrative et Financière	16
Evènements marquants de l'année 2021	22
Organigramme	23
1. Présentation des entités	24
Unité de Bactériologie expérimentale.....	25
Unité d'Entomologie Médicale.....	29
Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique	34
Unité Helminthiases	41
Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses	44
Unité des Mycobactéries.....	49
Unité Peste	54
Unité de Recherche sur le Paludisme.....	59
Unité de Virologie.....	63
Centre de Ressources Biologiques.....	70
Cellule Laboratoire Mobile	72
Centre de Biologie Clinique	73
Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement	76
Service Médical.....	79
Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement	81
Service Communication.....	83
2. Activités de recherche	85
Entomo-moustiques-coustani	86
Entomo-moustiques-M2Moka	88
Entomo-puces-FleaVec.....	90
EPI-RC-Afribiota	92
EPI-RC-ALERRT	94
EPI-RC-CoVIH-OI	96
EPI-RC-DEMARE	98
EPI-RC-FFX.....	100
EPI-RC-IMASOY	102

EPI-RC-LSM	105
EPI-RC-mCCM	107
EPI-RC-MHURAM COVID-19	109
EPI-RC-MIARINA	111
EPI-RC-MRP.....	114
EPI-RC-Preg Eval	116
EPI-RC-PREMA	118
EPI-RC-Rage CTAR.....	119
EPI-RC-REPAIR Quali	122
EPI-RC-REPAIR Quanti.....	124
EPI-RC-RESIST-3	126
EPI-RC-VACC	128
IMI-COVID-CHILD	130
IMI- COV-PIM.....	132
IMI-CRTS-COVID-19	134
IMI-CRTS-UNICEF	137
IMI-Peste-PLAGMAB.....	139
IMI-SAYIHOPE	141
IMI-VIPers	143
PALU-TET	146
Peste- BactiVac	149
Peste-IMI-RIYP	152
Peste-LeptOneHealth	154
Peste-MedDx	156
Peste-RatFertilité.....	158
Peste-REDROZ.....	160
Peste-SCARIA	162
Peste-SURV	164
Peste-SWM	166
Peste-VIABILITE.....	168
RISE-Program	170
TB-APRECIT	175
TB-DROP2-GCC	177
TB-FSPI.....	179
TB-INTENSE	181

TB-MTBVAC	183
TB-MTBVACN3	185
TB-ONRBarcode	187
UBE-BIRDY 2	189
UBE-Cowdriose	192
UBE-GIFT	194
UBE-Microbiote Afribiota	197
UBE-NeoLIC.....	200
UBE-Parasitologie FSP MALINEA	202
UBE-PERILIC	205
UBE-SARA.....	208
Viro-EDCTP-Labsuitcase.....	211
Viro-EVinCA&M : PTR2019-161	213
Viro-FaniVir	215
Viro-SPILOVER-MADA	217
Viro-ViReSy	219
3. Activités de Santé Publique	221
Entomo-investigation-Rift	222
Entomo-Moustiquaires-Bioefficacité	224
Entomo-Surveillance-puces.....	226
EPI-RC-SENTFI BIO	228
PALU-Babesia.....	231
PALU-Urbain	232
Peste-CCOMS.....	234
Peste-EpiRC-Surveillance.....	236
SM-CTAR	239
TB-CNRM	241
TB-MR	245
Viro-Surv-Arbo.....	248
Viro-Surv-COVID	251
Viro-Surv-DCDIRA	255
Viro-Surv-Diarrhées	257
Viro-Surv-GIR	259
Viro-Surv-MR	261
Viro-Surv-Polio-Env.....	263

Viro-Surv-Polio-PFA	267
Viro-Surv-Rage.....	271
Viro-Surv-SARI-RSV	273
4. Laboratoires de services et CVI	275
CBC.....	276
CBC-LACP	281
LHAE.....	286
SM-CVI	288
5. Services Support.....	289
CRB-IPM	290
HSQE-HSE.....	292
HSQE-MET.....	294
HSQE-QUAL.....	296
SM-DISP	297
6. Formations et expertises	299
Thèse de sciences	300
Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentaire).....	301
Master 2, Master pro, DEA et équivalents	302
Internat qualifiant.....	302
Autres stages	303
Formations données.....	304
Formations reçues.....	308
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux.....	312
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux.....	313
7. Missions scientifiques et conférences	316
Missionnaires et délégations étrangères	317
Conférences de l'IPM en 2021.....	318
8. Productions scientifiques 2021	319
Publications	320
Communications orales.....	329
Communications affichées	330

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 nouvellement dénommé Pasteur Network qui rassemble 33 établissements dans 25 pays, sur 5 continents.

Au 31 décembre 2021, le nombre de collaborateurs à l'IPM s'élevait à 700 personnes dont 97% de nationalité malgache. Parmi elles, 19 sont des chercheurs statutaires nationaux, et 22 sont des médecins, pharmaciens, vétérinaire (lien avec santé globale), 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 Etrangères, 1 ETI Expertise France, 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 2 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, virus respiratoires (dont grippe, VRS et SARS-CoV-2), schistosomiasis, etc. En 2021, les activités de recherche ont été valorisées par 63 articles, dont 26 en tant que premier ou dernier auteur, publiés par des scientifiques affiliés à l'IPM dans des revues internationales référencées à comité de lecture.

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

- Le Centre Collaborateur OMS pour la peste ;
- Le Centre National de Référence pour la grippe et les Laboratoires Nationaux de Référence pour (i) la poliomyélite, (ii) et pour la rougeole et la rubéole, tous reconnus par l'OMS ;
- 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 et (ii) la rage ;
- Le Centre Biologique National de Référence de la surveillance aux antibiotiques (CBNR-AMR).

L'IPM héberge 3 structures du Ministère de la Santé Publique (MinSP) : le Centre national de référence des mycobactéries, le Laboratoire central de la peste et 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 vaccins 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, à Ambatofotsikely qui héberge le plateau technique et son centre de prélèvement d'Ankorondrano, accrédités par le Comité Français d'Accréditation (COFRAC) ;
- Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement accrédité par le COFRAC ;
- 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 (facultés de médecine et de pharmacie, faculté des sciences) et de Toliara. En 2021, l'IPM a accueilli 3 postdoctorants et 136 étudiants (thèse de sciences, master 2, licence, internat qualifiant et thèse d'exercice, observation et formation) dont 131 étaient de nationalité malgache.

Faits marquants de l'année

Tout comme l'année précédente, 2021, a été une nouvelle fois marquée par 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

Madagascar a connu une deuxième vague d'épidémie de COVID-19 durant le 1^{er} semestre 2021 puis une troisième vague de novembre 2021 à mars 2022 dans le pays. En appui au MinSP malgache, les équipes de l'IPM sont intervenues dans les domaines de la surveillance épidémiologique et de la confirmation biologique des cas de coronavirus SARS-CoV-2. Ainsi, suite à la réémergence du virus à Madagascar en février 2021, l'unité de Virologie, aidée par les autres unités de l'IPM, a de nouveau adapté son mode de fonctionnement afin d'augmenter ses capacités d'analyses journalières et ainsi de soutenir l'effort national de lutte contre le SARS-CoV-2. En 2021, l'IPM a reçu et testé 18 255 prélèvements. En parallèle, l'unité de Virologie a renforcé ses capacités de séquençage de nouvelle génération afin de caractériser les souches de SARS-CoV-2 détectées à Madagascar et d'identifier les variants circulants. Enfin, le Centre de biologie clinique a mis en place la RT-PCR SARS-CoV-2 sur GeneXpert depuis le 15 janvier 2021 uniquement pour les voyageurs nécessitant un test à titres professionnel ou privé.

Investigation de phénomènes épidémiques

Suite à une épizootie de fièvre de la Vallée du Rift entre mars et mai 2021, une mission d'appui au MinSP composée d'équipes multidisciplinaires de l'IPM – unités d'Epidémiologie et recherche clinique, de Virologie et d'Entomologie médicale – et de son laboratoire mobile s'est rendue dans le Sud-Est du pays (district de Manajary) du 23 avril au 6 mai 2021 afin de confirmer la présence de cas humains et évaluer le risque lié à la transmission vectorielle.

Fin août 2021, un foyer de peste pulmonaire était détecté à l'ouest d'Antananarivo (district de Miandranda) conduisant les équipes de l'IPM – unités d'Epidémiologie et recherche clinique, Peste et d'Entomologie médicale – à mener une mission d'investigation conjointe avec le MinSP afin de mieux comprendre les conditions d'émergence de ce foyer. Cette mission s'est déroulée du 31 août au 9 septembre 2021.

Confirmation de l'accréditation des laboratoires de services en 2021.

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

Laboratoire de dosage des micropolluants organiques au sein du LHAÉ

Le laboratoire de dosage des micropolluants réalise la détection des micropolluants organiques tels que les insecticides, les fongicides, les antibiotiques facilitant les exportations des denrées alimentaires et la détection des aliments dangereux, le tout pour le bénéfice de la population malgache. Ce laboratoire financé par le Ministère de l'Agriculture et de l'Elevage (MinAE), la Banque Mondiale et l'Union Européenne, a démarré ses activités en janvier 2021 et a pu être officiellement inauguré 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 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. A ce jour, cet appui important a permis 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-19) 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 ;
- 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 €) ;

Les actions en cours qui seront achevées à l'horizon 2022-2023 sont :

- Filière d'élimination des déchets : acquisition d'un nouvel incinérateur ;
- 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 ;
- 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.

Conseil de perfectionnement

Le Conseil de perfectionnement s'est tenu le 10 août 2021 sous la Présidence du Pr Professeur Jean Louis Hanitràla 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 de nouveau 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 2021 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 en 2021. 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, l'IPM ne pourrait plus prendre en charge l'achat du vaccin pour l'ensemble des CTAR du MSP à compter de janvier 2022.

Nouvelle gouvernance

Les mandats du Professeur André SPIEGEL, Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar et de Monsieur Philippe LASNIER, Directeur Administratif et Financier, ont pris fin au 31 août 2021. Le Docteur Philippe DUSSART a été nommé au poste de Directeur le 1^{er} septembre 2021. Monsieur Guillaume DAUFRESNE a été nommé Directeur Administratif et Financier par intérim du 1^{er} septembre au 31 décembre 2021. Enfin Monsieur Pierre-Arnaud LEMOINE a été nommé au poste de Directeur Administratif et Financier à compter du 1^{er} janvier 2022.

Pour conclure

En 2021, l'épidémie de COVID-19 a permis à l'Institut Pasteur de Madagascar de démontrer une nouvelle fois 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.

L'appui financier octroyé par l'AFD 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 sur le campus qui débiteront en 2022. De plus, l'excédent de trésorerie de l'IPM généré en 2021 va permettre à l'institut de financer sur ses fonds propres des travaux de réhabilitation de bâtiments non couverts par la subvention de l'AFD mais également de prévoir le remplacement de certains équipements de laboratoire vieillissants.

Dans le cadre de la prise en charge des personnes potentiellement exposées à la rage, des discussions approfondies entre l'IPM et le Ministère de la Santé Publique ont été engagées afin d'identifier un nouveau circuit d'approvisionnement en vaccin antirabique. Consécutivement à la mise en place d'un plan national de lutte contre la rage à Madagascar piloté par le Ministère de la Santé Publique et le Ministère de l'Agriculture et de l'Élevage, l'Alliance du vaccin (Gavi) pourrait mettre à disposition les vaccins antirabiques pour Madagascar. Il reste à définir à partir de quand cette prise en charge serait effective.

Enfin, 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, etc.) et continuer à financer ses investissements sur fonds propres (matériel, bâtiments, formation etc.) nécessaires à une recherche de pointe au profit de la population malgache.

Le modèle économique de l'Institut reste toujours tributaire des recettes de ses laboratoires de services et de la mobilisation de bailleurs extérieurs. L'Institut a donc 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 dans un contexte général de hausse de l'inflation, des coûts des fournitures et de la hausse des frais de transport.



Dr Philippe DUSSART

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.

Accompagnement de la recherche

Comme en 2020, l'année 2021 a été marquée par la pandémie de la COVID-19. La deuxième vague de l'épidémie à Madagascar a perturbé les activités de recherche de l'IPM durant plusieurs mois. Pendant les 8 premiers mois de l'année, la direction scientifique a participé aux réunions de coordination des **activités de l'IPM liées à l'épidémie de COVID-19** à Madagascar avec les différentes entités de l'IPM impliquées dans les activités de diagnostic de la COVID-19 et projets de recherche sur le SARS-CoV-2.

Le comité d'éthique animale s'est réuni deux fois en 2021 pour examiner 2 protocoles de recherche soumis respectivement par des chercheurs de l'unité d'Entomologie Médicale de l'IPM, et par un chercheur de Northern Illinois University (USA).

Le Comité Projet de l'IPM a examiné 17 projets de recherche dont 5 projets de thèse.

Un mécanisme de financement existe à l'IPM pour soutenir des projets en démarrage notamment par les chercheurs juniors (projet interne). En 2021, aucune proposition de projet interne n'a été soumise à la Direction scientifique.

La Direction scientifique suit également les divers appels d'offres 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. Les réunions de ces groupes permettent l'échange entre les chercheurs, d'informations sur les projets menés et d'actualités sur la thématique concernée, mais également de discuter de projets à venir.

Par ailleurs, une cellule Bio-informatique a été créée en 2021 afin de favoriser d'une part les collaborations entre les unités/services de l'IPM effectuant des analyses bio-informatiques dans le cadre de leurs recherches, et d'identifier d'autre part leurs besoins afin de pouvoir définir une stratégie de développement de cet outil à l'institut.

La Directrice scientifique est le « *Chief of Party* » du projet intitulé « Programme Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation » (**projet RISE**), financé par l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) pour 5 ans de 2019 à 2024 (fiche **RISE-Program**) et auquel participent 7 unités de recherche et services de l'IPM. La coordination du projet est assurée par un coordinateur scientifique et de recherche (CSR), Mme Nicole PRADA jusqu'en août 2021 puis Mme Marie Chrystine SOLOFOHARIVELO à partir de septembre 2021.

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 2021, l'IPM a accueilli 39 étudiants provenant d'institutions supérieures malgaches ou étrangères, dont 7 préparant une thèse de sciences. De plus, 11 salariés de l'IPM sont inscrits en doctorat de sciences (PhD) dont 7 à la faculté des sciences d'Antananarivo, 3 dans des universités étrangères et 1 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 et en septembre 2021, la direction scientifique a organisé deux sélections pour les propositions de stages faites par les chercheurs de l'IPM. Lors de la 1^{ère} session de sélection, sur 44 candidats, 11 étudiants stagiaires ont été retenus dont 4 en préparation d'une thèse de médecine vétérinaire de la faculté de médecine d'Antananarivo et 7 étudiants en préparation de leur mémoire de Master 2 (6 de l'université d'Antananarivo et une étudiante de l'Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar). Parmi les 10 candidats qui se sont présentés à la 2^{ème} session de sélection, 2 étudiants en préparation de leur mémoire de Master 2 ont été retenus.

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 2021, 4 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 d'une bourse du CIRAD (Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement) pour un stage de recherche de 2 semaines à l'université de Montpellier. Une autre étudiante doctorante a obtenu une bourse de stage Calmette & Yersin pour effectuer un stage à l'Institut Pasteur à Paris.

Quatre étudiants stagiaires ou salariés de l'IPM ont soutenu leur doctorat en sciences (PhD) au cours de l'année 2021 : 1 de l'unité d'Entomologie Médicale, 1 de l'Unité de Bactériologie Expérimentale et de l'unité des Helminthiases, 1 de l'unité de Virologie et 1 de l'unité Peste.

Une étudiante doctorante accueillie à l'Unité d'Entomologie Médicale a été finaliste au concours national « Ma Thèse en 180 secondes » organisé par l'Agence Universitaire de la Francophonie à l'Institut Français de Madagascar (IFM, Analakely) le 21 juin 2021.

La 5^{ème} édition de la « Journée des Doctorants de l'IPM » s'est tenue le 19 novembre 2021 à la salle de Conférence de l'IPM. Elle s'est déroulée sous forme de concours de « Ma Thèse en 180 secondes », auquel 16 étudiants en sciences ont participé. Le lauréat du concours a été Monsieur Azimdine HABIB de l'unité de Bactériologie Expérimentale et de l'Unité des Helminthiases, tandis que les 2^{ème} et 3^{ème} prix ont été respectivement décernés à Monsieur Alain Moïse ONIHARY du Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement et à Madame Ravo Niaina RAKOTOBÉ de l'Unité d'Entomologie Expérimentale.

Tableau 1 : Post-doctorants, étudiants et divers stagiaires accueillis à l'IPM en 2021.

Types de stage		Malgache	Non-malgache	Total ²	Bourses ¹
Post-doctorants		1	2	3	
Thèse de sciences (PhD)	Etudiants	5	2	7	4 BG, 1CY, 1FM
	Salariés IPM	10	1	11	
Master 2	Etudiants	7	2	9	7 M2
Thèse d'exercice		7	0	7	4 M2, 3 CIRAD
Internes qualifiants		7	0	7	
Master 1		1	0	1	
Licence		8	0	8	
				50	
Stage d'observation 3 ^{ème}		4	1	5	
Stage d'observation		21	0	21	
Formations diverses		65	0	65	
				91	
Total²		136	8	144	

¹BG : bourse Girard ; M2 : bourse de Master 2 et de thèse d'exercice ; CY : bourse Calmette & Yersin ; FM : bourse Fondation Mérieux.

²Le nombre d'étudiants accueillis à l'IPM en 2021 a augmenté par rapport à l'année précédente car le contexte sanitaire lié à l'épidémie de COVID-19 avait entraîné une baisse des activités de recherche à l'IPM en 2020.

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 2021, 36 parlures ont été faites par 16 étudiants doctorants en sciences pour la présentation de l'avancement de leurs travaux de thèse, 8 étudiants en Master 2 et 8 en thèse d'exercice à la fin de leur stage, 1 chercheur post-doctorant et 1 ingénieur de recherche, 1 assistant de recherche et 1 responsable en transfert de connaissance. A cause des restrictions sanitaires liées à l'épidémie de COVID-19, les parlures ont eu lieu avec une audience restreinte en présentiel et la possibilité de diffusion sur la plateforme de visio-conférence Zoom.

Des « Conférences de l'IPM » ouvertes au grand public sont également organisées. Notons que dans le cadre du projet RISE, ces conférences ont été mises en place mensuellement et ont été transmises via la plateforme de visio-conférence Zoom. En 2021, 10 conférences ont pu être organisées avec la participation de 6 scientifiques internationaux et de chercheurs provenant de l'IPM ou d'autres institutions locales (cf. listes des conférences de l'IPM).

La Direction scientifique recueille **les publications des chercheurs de l'IPM** et en effectue **une analyse bibliométrique multi-annuelle** (figures 1 et 2). En 2021, les chercheurs de l'IPM ont publié 63 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture dont 40 ayant un Impact Factor >3 et 32 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 augmenté tant d'un point de vue de la quantité que de la qualité des revues (tableau 2). Par contre, même si la proportion d'articles publiés par les chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteur est redescendue à son niveau de 2018/2019 (32/63 soit 51%),

le nombre de ces publications est supérieur à celui des années précédentes montrant l'implication et le leadership des chercheurs de l'IPM dans la conduite des projets de recherche (tableau 2).

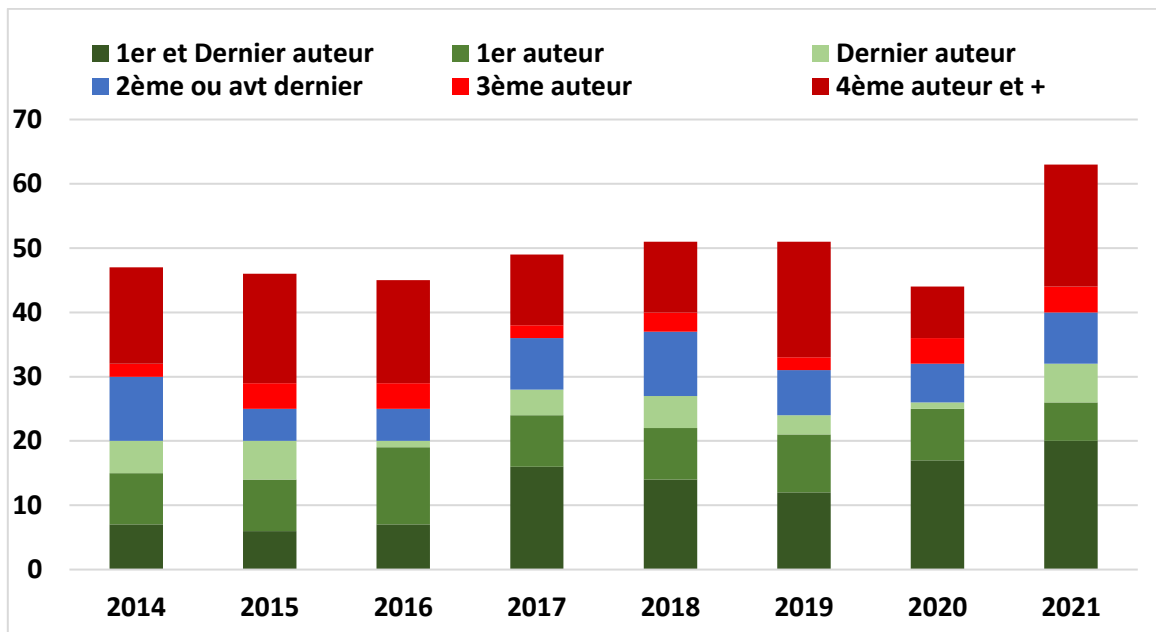


Figure 1 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2021) et du rang d'auteur.

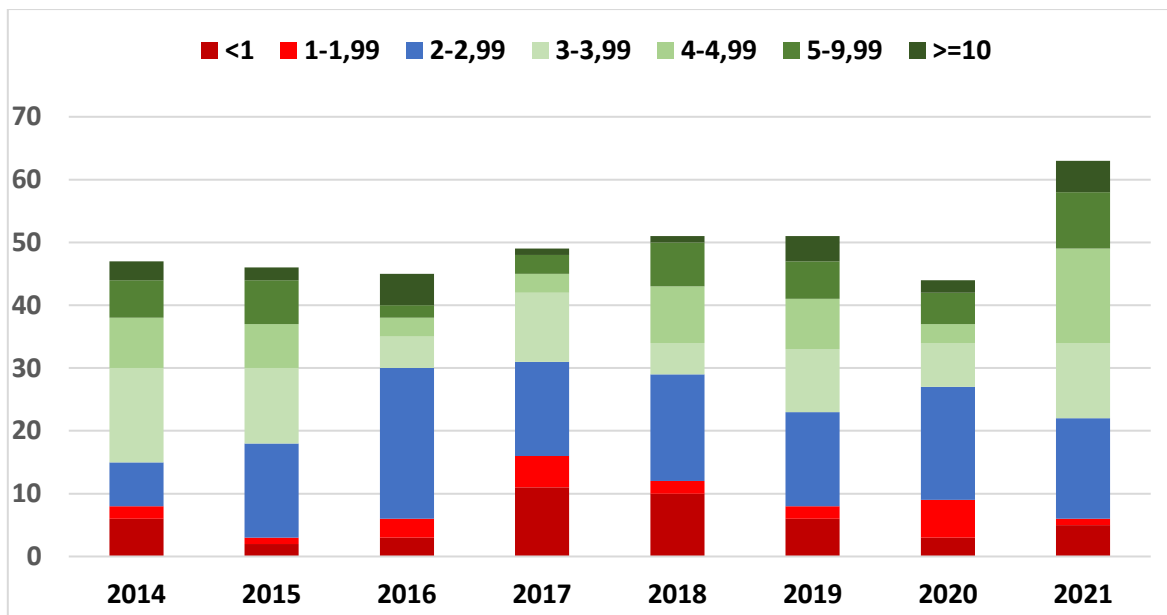


Figure 2 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2021) et de l'Impact Factor de la revue.

Tableau 2 : Nombre d'articles publiés par l'IPM dans des revues à comité de lecture avec un Impact Factor IF>3 et produites par des chercheurs IPM en premier et/ou dernier auteurs de 2017 à 2021.

Année	IF>3	1 ^{er} 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%)
2021	40/63 (64%)	32/63 (51%)

La grande majorité des projets de l'IPM est menée en étroite collaboration avec des institutions nationales et/ou internationales, ce qui se reflète 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.

Institutions	Nombre de publications	Nombre de co-auteurs nationaux hors IPM
Ministère de la santé publique	10	19
Universités	10	10
Centres hospitalo-universitaires	7	17
Association Aide et Soins aux Malades	1	1
Association Vahatra	2	3
CIRAD	1	1
Centres de santé	2	3
Médecins du monde France Madagascar	1	2
Populations Services International Madagascar	1	1

Tableau 4 : Nombre de publications de chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteurs associant des auteurs provenant d'institutions internationales.

Institutions	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
Université de Montréal	2
Université Catholique de Louvain, Belgique	1
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)-Genève	1
Swiss Tropical of Public Health Institute	2
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Colorado	1
Institut de Recherche pour le développement (IRD)-Montpellier	1

Par ailleurs, 20 communications orales et 13 communications affichées ont été présentées à des conférences nationales ou internationales (cf. liste productions scientifiques).

Divers

La Direction scientifique a participé à l'organisation des formations données dans le cadre du projet RISE. La Direction scientifique est responsable de la rédaction du rapport technique annuel de l'IPM dans le cadre de la justification de la demande de subvention adressée au Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation français (MESRI) pour soutenir les activités de recherche, de santé publique et de formation de l'institut.

La Direction scientifique a participé à la réunion du conseil de perfectionnement de l'IPM le 10 août 2021.

Perspectives pour 2022

- Afin de renforcer la thématique parasitologie à l'IPM comme prévu dans le plan stratégique 2021-2026, une unité de parasitologie, regroupant l'unité de recherche sur le paludisme et l'unité des helminthiases sera créée.
- Une formation en expérimentation animale sera organisée pour quelques cadres et techniciens de différentes unités de recherche de l'IPM.
- La Direction scientifique participera à l'organisation du Conseil Scientifique de l'IPM prévu pour le dernier trimestre de 2022.
- Pour mieux valoriser les travaux de recherche et de santé publique réalisés à l'IPM, une réflexion sera menée sur une plus grande implication de la Direction scientifique dans la communication scientifique à l'IPM.

Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

- Voahangy RASOLOFO RAZANAMPARANY, PhD, HDR, Directrice scientifique, *Chief of Party* du Projet RISE
- Marie Chrystine SOLOFOHARIVELO, PhD, Chargée de mission, Coordinatrice scientifique et de recherche du Projet RISE, à partir du 1^{er} septembre 2021
- Mialitiana RANAIVOARIVELO, MSc, Chargée de mission
- Nicole PRADA, PhD, Coordinatrice scientifique et de recherche du Projet RISE, jusqu'au 31 août 2021
- 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 nécessaires à leurs activités.

I. Activités

I.1. Activités coordonnées par l'entité

Sous la responsabilité de M. Philippe LASNIER, jusqu'au mois d'août, remplacé temporairement par M. Guillaume DAUFRESNE jusqu'à fin décembre 2021, la Direction Administrative et Financière regroupe les sept services suivants :

- 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 responsabilité 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 (SGP), 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 PI de chaque projet et les project managers des Unités de recherche.
- Service des Achats – Approvisionnements (SACAP), dont le rôle est de rationaliser, d'optimiser les achats et d'assurer l'ensemble des approvisionnements, de 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, suivi technique des contrats de prestations techniques, hygiène et entretien général du campus et des locaux, services 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 3 cellules spécifiques :
 - 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 Contrôle Financier et Analyse de Gestion (CCFAG), participant à la modélisation de la gestion de l'information économique, au suivi des dépenses et recettes à travers avec tableaux de bord dynamiques.
 - 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) et le maintien d'un système de contrôles fiables.
- Service Informatique (SI), qui assure le bon fonctionnement des infrastructures des systèmes d'information : réseau, système, logiciels, stockage des données, sécurisation et sauvegarde. Le SI a la responsabilité des systèmes de communication ainsi que des systèmes de contrôle d'accès et de vidéosurveillance. Il coordonne la maintenance de l'ensemble de ces infrastructures.

I.2. Missions

Dans ses différentes composantes et activités, la direction administrative et financière a pour missions 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 services, les prestations et le soutien nécessaires dont ils ont besoin pour mener à bien leurs missions.

II. Faits marquants de l'année à l'IPM

II.1. Ressources humaines IPM : effectifs au 31/12/2021

STATUT	Nombre	%
Salariés locaux		
CDD	284	40%
CDI	327	47%
Sous-Total	611	87%
Détachés ministères		
Bilharziose	4	1%
Mycobactéries	1	0%
Peste	4	1%
Sous-Total	9	2%
Autres statuts		
Prestataires / Vacataires / Tacherons	45	6%
Stagiaire Malagasy	10	1%
Stagiaire Etranger	1	0%
Stagiaire payant	1	0%
Bourse Master	6	1%
Boursier Girard	4	1%
Expatriés	13	2%
Sous-total	80	11%
TOTAL	700	100%

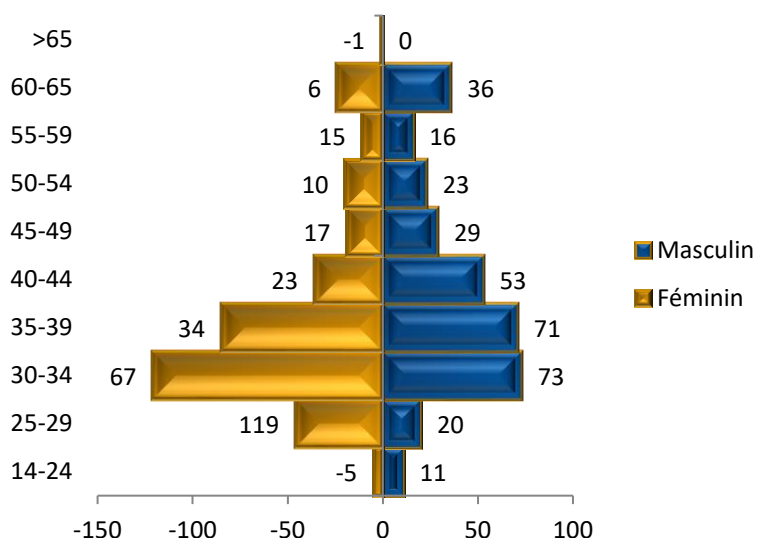
Au 31/12/2021 l'effectif de l'ensemble du personnel est de 700, composé de :

- 611 contrats locaux
- 9 personnels détachés du Ministère de la Santé
- 13 expatriés (7 IPP, 2 CIRAD, 2 IRD, 1 EXPERTISE FRANCE, 1 MEAE)
- 45 prestataires, vacataires et tâcherons
- 22 stagiaires et doctorants

97% des effectifs sont de nationalité malgache.

Au 31/12/2021	Nombre	%
Personnel technique	430	61%
Chercheurs	41	6%
Personnels de laboratoire	111	16%
Personnels technique	256	37%
Médecins	22	3%
Administratif et logistique	270	39%
TOTAL	700	100%

Au 31/12/2021, 61 % de l'effectif total sont des personnels scientifiques et techniques. 39% représentent les personnels administratifs et logistiques. Les effectifs ont augmenté de 18% entre 2020 et 2021.



Au 31/12/2021, 47% du personnel sont des hommes et 53% sont des femmes.

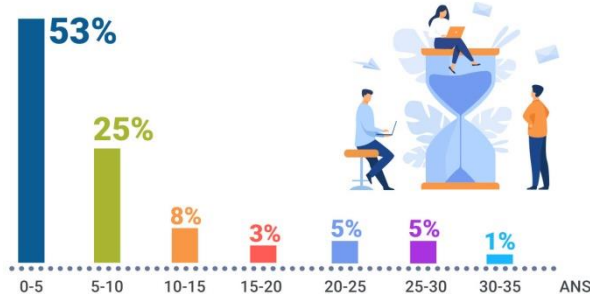
Avec un âge moyen de 35 ans, le personnel tous statuts confondus au 31/12/2021 est constitué de :

- 39 % de moins de 35 ans
- 48 % de 35 à 54 ans
- 13 % de plus de 54 ans

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

Ancienneté

Ancienneté des salariés



Parmi les personnels salariés classés suivant les catégories A, B, C, D au 31/12/2021 :

- 53% ont une ancienneté de service inférieure à 5 ans
- 25% ont une ancienneté comprise entre 5 et 10 ans
- 22% ont plus de 10 ans d'ancienneté

Ressources humaines : plan de formation et évolution de carrière

Type de formation	Nombres de personnes formées	Coût (€)
Correspondance	27	26 120
Etranger	4	23 106
Interne	11	0
Madagascar	61	5 476
Université	5	7 584
Total général	108	62 286

108 salariés ont bénéficié de formation, pour un coût total de 62 286 €.

Et l'Institut Pasteur de Madagascar a accueilli 132 étudiants et stagiaires dont 11 boursiers :

- 4 doctorants en thèse de sciences
- 7 en thèse d'exercice (4 bourses Master et 3 bourses du CIRAD).

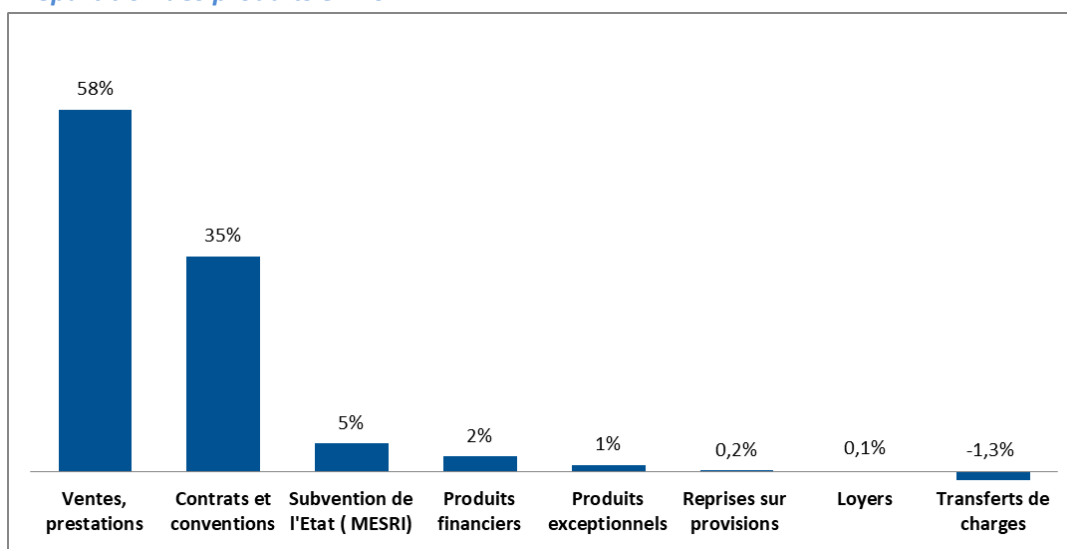
II.3. Budget – Finances : Répartition des produits et charges

Les produits :

La répartition des produits en 2021 est présentée par la figure 1 : 58% des ventes et prestations de service diverses, 35% de contrats et subventions, 5% de subvention de MESRI, 0,2% de reprises sur provisions, 0,1% de loyers, ainsi que -1.3% de transferts de charges.

3% des produits sont constitués de 2% de produits financiers et 1% des produits exceptionnels.

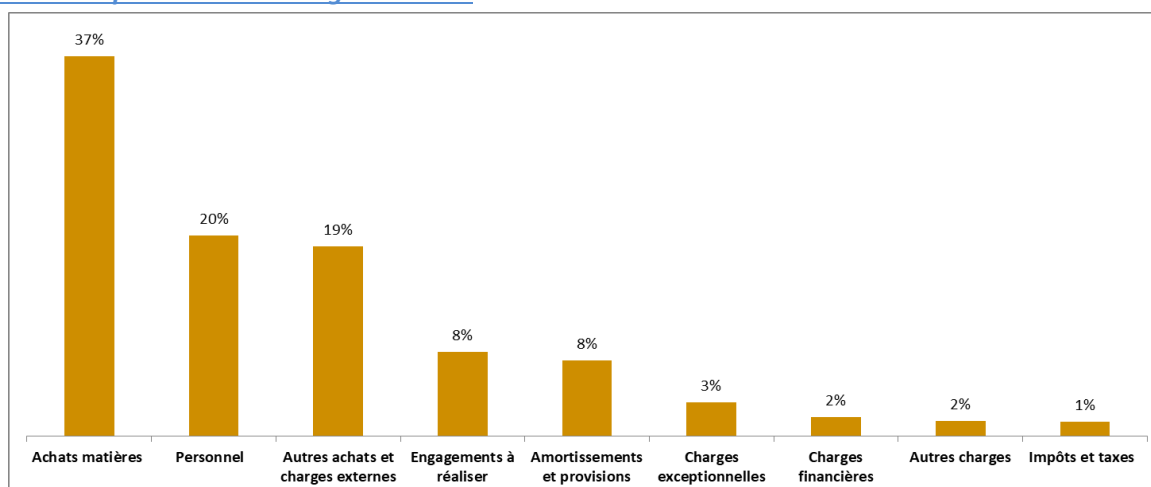
Figure 1 : Répartition des produits en 2021



Les charges :

La part dominante des charges d'exploitation est liée aux consommations (37%). Les charges de personnel tiennent la seconde place avec 20% des dépenses. Viennent ensuite les achats et services externes (19%). Le complément représente les engagements à réaliser, les dotations aux amortissements et provisions, les charges financières et exceptionnelles, les autres charges, ainsi que les impôts et taxes. (Figure 2)

Figure 2 : Répartition des charges de 2021



L'impôt sur les revenus dû au titre de l'exercice 2021 s'élève à 189 601 €.

Investissements : montants et répartition

En 2021, le montant des investissements réalisés par IPM est de 580 K€, le tableau ci-dessous affiche les détails.

Catégorie	Montant (€)	Répartition
Logiciel	31 240	5%
Matériels de laboratoire	381 159	65%
Matériels informatiques	68 322	12%
Matériels de transport	50 515	9%
Immeubles de rapports	29 104	5%
Installation générale	10 611	2%
Matériels divers	9 289	2%
Total	580 240	100%

L'acquisition de matériels de laboratoire constitue 66 % des investissements en 2021.

Afin d'assurer les missions de recherche et de santé publique, l'Institut Pasteur de Madagascar s'est doté d'une Toyota LAND CRUISER 4*4 station wagon. L'achat a été pris en charge par un financement de AFD.

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

L'année 2021 a été marquée par :

- La fin de mandat de Philippe LASNIER au 31 août 2021.
- La nomination de Guillaume DAUFRESNE au poste de Directeur Administratif et Financier de septembre à décembre 2021.
- Revalorisation de 10% du point d'indice des salariés de l'IPM qui passe de 10 000 Ariary à 11 000 Ariary au 1^{er} novembre 2021 (dernière augmentation en juillet 2019).
- Détachement de la Cellule Audit et Contrôle Interne du Service Contrôle et rattachement de celle-ci à la Direction de l'IPM le 1^{er} novembre 2021.
- Externalisation du système de prise en charge médicale du personnel de l'IPM, des agents retraités et des ayants droits auprès de BSA Madagascar depuis le 6 décembre 2021.
- Mise en place de la pointeuse biométrique l'IPM (Effective depuis le 1^{er} janvier 2022)
- Réception d'une lettre de notification officielle de l'Administration fiscale portant sur le régime fiscal de l'IPM (En matière d'Impôt sur le revenu (IR), de taxe sur les marchés publics (TMP), au regard de la Taxe sur la Valeur Ajoutée (TVA) et de TVA intermittente). Cette lettre mentionne le fait que désormais, l'IPM sera imposable à l'IR, à la TMP, la TVA et la TVAi. A noter que l'assujettissement à la TVA pour les activités du LHAÉ a pris effet le 1^{er} septembre 2021.

IV. Personnel de l'entité

148 personnels répartis en 7 services sous la responsabilité du DAF contribuent au bon fonctionnement de la direction administrative et financière.

SERVICE	Nombre
DAF	1
Coordination RISE	2
Ressources humaines	14
Achats- Approvisionnements	19
Finance - Comptabilité	13
Informatique	8
Moyens généraux	83
Contrôle	5
Gestion des programmes	3
Total	148

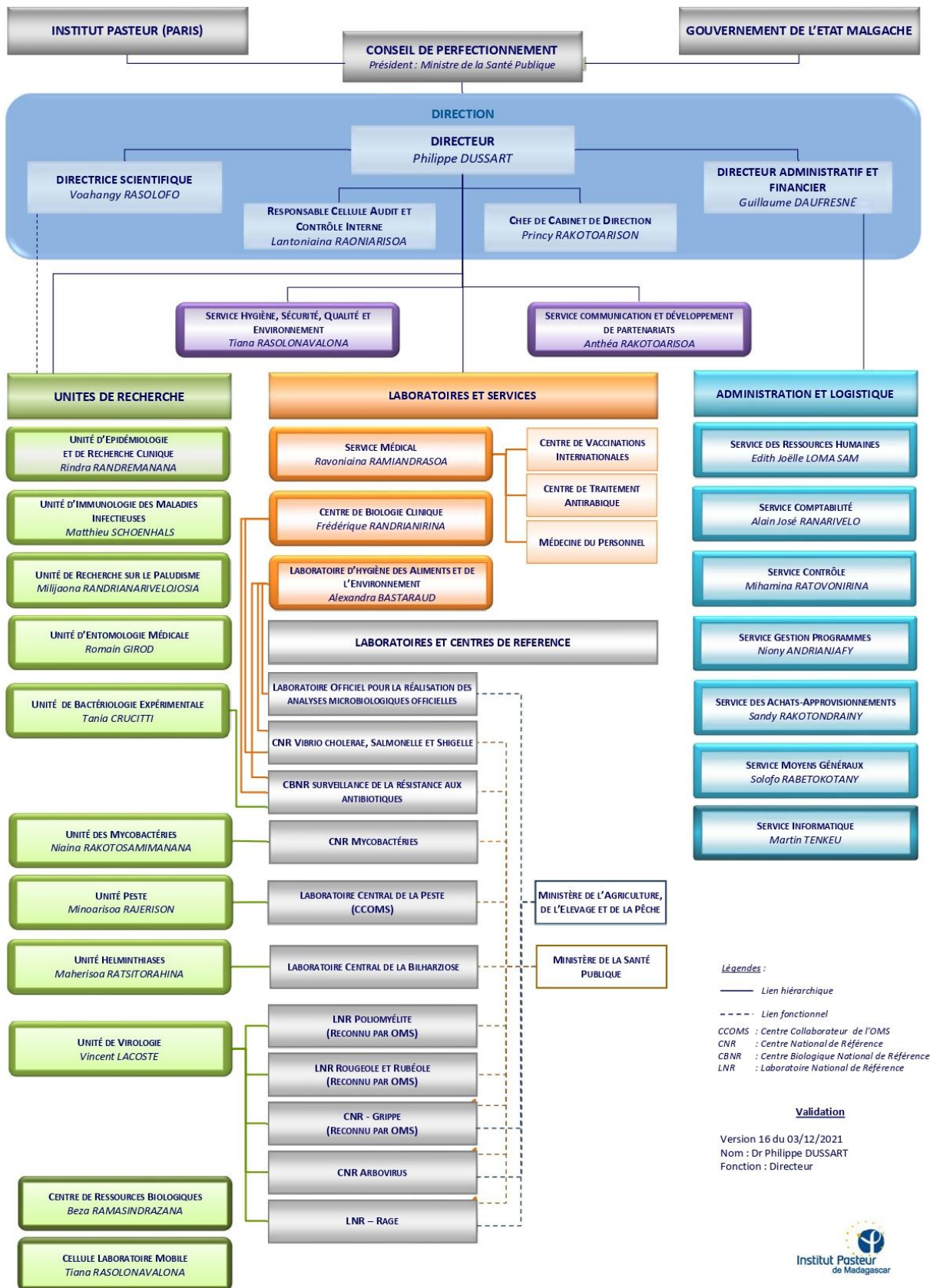


Evènements marquants de l'année 2021

18 janvier au 5 février	Formation RISE sur la rédaction scientifique
19 janvier	Réunion du comité de pilotage du projet CoVIH-OI
25 février	Visite du groupe Tanà accueil
1^{er} au 12 mars	Formation RISE sur l'initiation sur Rstudios pour l'analyse des données de santé publique
19 mars	Visite du Rotary Club d'Antananarivo
30 mars au 9 avril	Formation RISE sur les investigations d'épidémies
9 avril	Inauguration du laboratoire des micropolluants
13 au 16 juillet	Formation RISE sur la peste pour l'équipe de Management en santé des Régions (EMARs)
10 août	Conseil de perfectionnement
10 août	Décoration du Pr André Spiegel, Directeur de l'IPM en Chevalier de l'Ordre National
6 et 7 septembre	Formation RISE sur la Photovoice
14 au 16 septembre	Formation RISE sur l'éthique de la recherche clinique et opérationnelle
13 au 24 septembre	Formation RISE sur les outils informartiques pour l'analyse des données épidémiologiques
24 septembre	Press tour organisé par la mission américaine à Madagascar dans le cadre des activités de riposte anti-COVID-19 soutenues par le gouvernement des Etats-Unis
11 au 20 octobre	Formation RISE sur la méthodologie des essais cliniques
21 octobre	Réunion du comité de pilotage du projet MIARINA
22 octobre	Réunion Kick-off du projet DROP-TB
19 novembre	5 ^{ème} édition de la journée des doctorants de l'IPM
23 au 25 novembre	53 ^{ème} réunion des Directeurs du Pasteur Network

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 dans l'environnement, ainsi que sur des bactéries responsables de maladies comme la coqueluche et les infections sexuellement transmissibles. Elle utilise des techniques de microbiologie classiques et moléculaires, et dispose d'un spectromètre de masse de type MALDI-TOF pour l'identification bactérienne. Elle étudie également la diversité et la composition du microbiote intestinal dans deux projets sur des enfants souffrant de malnutrition chronique ou aigue modérée.

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 »: Fiche **UBE-BIRDY 2**
- « Pertussis Immunization programs in Low Income Countries »: Fiche **UBE-PERIC**
- 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**.
- Développement et validation d'un test de diagnostic moléculaire pour l'identification d'*Ehrlichia ruminantium* (agent de la Cowdriose) : Fiche **UBE-Cowdriose**
- Acquisition néonatale d'E-BLSE dans un pays à bas revenu : Fiche **UBE-NeOLIC**
- Un essai clinique observationnel multicentrique visant à comparer la faisabilité et la performance du test d'inflammation génitale : Fiche **UBE-GIFT**
- Surveillance d'Antibio-Résistance en Afrique : Fiche **UBE-SARA**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

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

I.2. Activités de santé publique

- Centre Biologique National de Référence de la surveillance de la résistance aux antibiotiques.

II. Faits marquants de l'année

- Obtention du financement et démarrage du projet de recherche sur l'acquisition néonatale d'E-BLSE dans un pays à bas revenu (« Neonatal acquisition of ESBL-PE in the community of a low-income country ») (NeOLIC).
- Obtention du financement et démarrage de l'essai clinique observationnel multicentrique visant à comparer la faisabilité et la performance du test d'inflammation génitale ("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).

- Obtention du financement et démarrage du projet de surveillance de l'antibiorésistance en Afrique (SARA), étude multicentrique avec le Bénin, Cameroun, Maroc, République Centrafricaine, le Sénégal.
- Premier prix pour le concours IPM « ma thèse en 180 sec » pour un doctorant de l'unité (A Habib).
- Nomination d'un membre de l'unité (N Rabenandrasana) « ASM Young Ambassador ».
- Participation à l'atelier thématique santé organisé par la direction de la coopération internationale de la principauté de Monaco ; 25-26 novembre 2020.
- Participation à la programmation scientifique du IUSTI world conference 2022, Track Basic and Laboratory Science (T Crucitti chair).
- Participation à « Global research priority setting for sexually transmitted infections» WHO STI-RP Technical Advisory Group.

III. Perspectives pour 2022

- Mise en œuvre de l'étude GIFT sur les différents sites cliniques en Afrique du Sud, Zimbabwe et Madagascar
- Mise en œuvre du projet Tricycle, partie *Klebsiella pneumoniae*, en collaboration avec le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), sous-étude du projet SARA
- Collecte des données prospectives en collaboration avec le Centre de Biologie Clinique (CBC) pour la partie surveillance du projet SARA
- Finalisation du projet NeOLIC
- Finalisation du projet Birdy 2
- Mise en œuvre d'une PCR en temps réel validée pour la détection d'*Erichia ruminantium*
- Soutenance d'une thèse doctorale (PhD)

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Tania CRUCITTI, Chef d'Unité, PhD
- Odile LALAINASOA, Adjointe au chef d'unité, PhD
- Lala RAFETRARIVONY, Coordinatrice de labo, Vétérinaire
- Azimidine HABIB, Chercheur, PhD
- Noah RABENANDRASANA, Chercheur, Msc (étudiant en thèse)

Le personnel permanent

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

Le personnel non permanent

- Technicien, Correspondant qualité : 1
- Technicien(ne)s : 3
- Chauffeur : 1

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **High prevalence of intestinal parasite infestations among stunted and control children aged 2 to 5 years old in two neighborhoods of Antananarivo, Madagascar.** [Habib A](#), [Andrianonimiadana L](#), Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Randremanana RV, Rakotoarison R, Vigan-Womas I, Rafalimanantsoa A, Vonaesch P, Sansonetti PJ, [Collard JM](#); Afribiota Investigators. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Apr 20;15(4):e0009333. doi: 10.1371/journal.pntd.0009333. **IF : 4,411.**
- **LAMP assays for the simple and rapid detection of clinically important urinary pathogens including the detection of resistance to 3rd generation cephalosporins.** Rivoarilala LO, Victor J, Crucitti T, Collard JM. BMC Infect Dis. 2021 Oct 6;21(1):1037. doi: 10.1186/s12879-021-06720-5. **IF : 3,090.**
- **Prevalence and Factors Associated with Maternal Group B Streptococcus Colonization in Madagascar and Senegal.** Jung YJ, Huynh BT, Seck A, Bercion R, Sarr FD, Herindrainy P, Diouf JB, Andrianirina ZZ, Firon A, Trieu-Cuot P, Goyet S, [Collard JM](#), Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Vray M; [BIRDY Study Group](#). Am J Trop Med Hyg. 2021 Aug 30;105(5):1339-1346. **IF : 2,345.**
- **Severe bacterial neonatal infections in Madagascar, Senegal, and Cambodia: A multicentric community-based cohort study.** Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Chheang R, Randrianirina F, Seck A, Hariniaina Ratsima E, Andrianirina ZZ, Diouf JB, Abdou AY, Goyet S, Ngo V, Lach S, Pring L, Sok T, Padget M, Sarr FD, Borand L, Garin B, [Collard JM](#), Herindrainy P, de Lauzanne A, Vray M, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D; [BIRDY study group](#). PLoS Med. 2021 Sep 28;18(9): e1003681. **IF : 11,069.**

V.2. Communications orales

- Néant

V.3. Communications affichées

- **High prevalence of intestinal parasite infestations among stunted and control children aged 2 to 5 years old in two neighborhoods of Antananarivo, Madagascar.** [Habib A](#), Andrianonimiadana L, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Randremanana RV, Rakotoarison R, Vigan-Womas I, Rafalimanantsoa A, Vonaesch P, Sansonetti PJ, [Collard JM](#); Afribiota Investigators. Deuxième Journées Scientifiques de Bangui « Pathologies tropicales émergentes et ré-émergentes : les défis de la science » du 08 au 09 novembre 2021, Institut Pasteur de Bangui, République Centrafricaine.

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

- HABIB, Azimidine. 20 décembre 2021. Relation entre composition du microbiote intestinal et infestation parasitaire chez les enfants dans un contexte de malnutrition. Ecole doctorale Sciences

de la vie et de l'environnement, Faculté des sciences, Université d'Antananarivo, Madagascar, thèse de sciences, PhD.

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. Elle 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 les personnels des organismes de santé publique partenaires et 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**
- Puces et hotes associés à la maintenance de la peste en milieu endémique forestier : Fiche **Entomo-puces-FleaVec**
- 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

- Virome à haute résolution appliqué aux moustiques et identification de la circulation d'arbovirus chez l'homme : Fiche **Viro-Spillover-Mada**
- Appui à la lutte et évaluation des risques de diffusion de la peste à Miandrandra et dans les communes limitrophes : Fiche **Peste-SURV**
- Etude de la circulation de la peste dans le parc naturel de Makira : Fiche **Peste-SWM**

I.2. Activités de santé publique/services

- Investigation entomologique de l'épizootie/épidémie de fièvre de la Vallée du Rift, avril 2021, district de Mananjary : Fiche **Entomo-investigation-Rift**
- Evaluation de la bio-efficacité de moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées à Madagascar : Fiche **Entomo-Moustiquaires-Bioefficacité**
- Surveillance entomologique et risque de transmission de la peste dans cinq districts endémiques de Madagascar : Fiche **Entomo-Surveillance-puces**

II. Faits marquants de l'année

- Accueil d'un chercheur de l'IRD en affectation longue durée et porteur de deux projets de recherche ; recrutement de nouveaux techniciens sur projet ; affectation d'un nouveau chargé de mission HSQE ; départ d'un chercheur post-doctorant ; décès du doyen de l'équipe technique ; affiliation d'un chercheur de l'équipe à l'Académie Africaine des Sciences (AAS).
- Difficultés d'organisation et de fonctionnement liées à la pandémie de la COVID-19 : absentéisme des personnels, déprogrammation d'activités de terrain et de laboratoire, report/annulation de déplacements internationaux ou régionaux, difficultés de transferts d'échantillons biologiques depuis/vers les partenaires etc.
- Poursuite du traitement des moustiques collectés dans le cadre du projet M2Moka soutenu par le Wellcome Trust (identifications, analyses de repas de sang, évaluation de la longévité). Analyse des données entomologiques et environnementales. Redéfinition des objectifs en arbovirologie et modélisation. Audit administratif et financier commandité par le bailleur satisfaisant.
- Finalisation des collectes de terrain prévues dans le cadre du projet PreEmpt, soutenu par DARPA via l'IP. Transfert effectif des moustiques à l'IP².
- Reprogrammation et mise en œuvre des activités de terrain et de laboratoire prévues à Madagascar dans le cadre du projet de collaboration régionale TIS-Aedes-OI, soutenu par des fonds européens.
- Mise en place d'un projet d'étude de la biologie évolutive et du rôle vecteur d'*Ae. aegypti*, soutenu par le NIH. Mise en route d'une nouvelle thèse s'intéressant aux vecteurs d'arboviroses dans le nord de Madagascar.
- Mise en œuvre des premières activités de terrain et de laboratoire du PTR Spillover, piloté par l'IP, portant sur le virôme des moustiques et la détection de la circulation de nouveaux arbovirus.
- Poursuite des travaux de thèse portant sur la diversité génétique et le rôle dans la transmission du paludisme d'*An. coustani* à Madagascar.
- Mise en place d'un projet de séquençage ciblé appliqué à la surveillance des anophèles vecteurs du paludisme à Madagascar, soutenu par la FBMG.
- Mise en œuvre des premières activités de terrain et de laboratoire prévues dans le cadre de l'ACIP FleaVec, portant sur le rôle des puces dans la persistance de la peste à Madagascar.
- Démarrage des travaux en entomologie prévus dans le cadre de la création de l'Unité de Recherche Internationale « Plague-PIU ». Mise en route d'une nouvelle thèse portant sur la compétence vectorielle des puces de Madagascar vis-à-vis de *Y. pestis*.
- Implication soutenue dans les réunions, ateliers, séminaires organisés par les partenaires techniques et financiers de santé publique (MSP, OMS, USAID-PMI, PSI Madagascar, VectorLink ...), notamment, atelier sur la distribution continue des moustiquaires et revue annuelle du PNLP.
- Investigations entomologiques lors, notamment, d'épidémies de peste (district Arivonimamo) et de fièvre de la Vallée du Rift (district de Mananjary).
- Continuité des travaux soutenus par USAID-PMI dans le cadre du projet RISE : évaluation de la bioefficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action, étude de l'efficacité des pièges de repos pour la surveillance et la lutte contre les anophèles, suivi des indicateurs entomologiques du risque pesteux en zone d'endémie.

III. Perspectives pour 2022

- Acquisition de compétences en arbovirologie et modélisation tel que prévu dans le cadre du projet M2Moka, finalisation des travaux de ce projet dans le cadre de son extension accordée par le bailleur, analyses, interprétations, valorisation scientifique.
- Finalisation des travaux prévus dans le cadre du PTR Spillover en collaboration avec l'IP.

- Mise en place des activités de terrain et de laboratoire prévues dans le cadre des projets s'intéressant à la biologie évolutive et au rôle vecteur d'*Ae. aegypti* et au séquençage ciblé appliqué à la surveillance des anophèles, porté par le chercheur de l'IRD en accueil au sein de l'UEM. Redimensionnement de l'équipe scientifique et technique en conséquence.
- Finalisation des travaux prévus dans le cadre du projet TIS-Aedes-OI et identification des suites à donner, en collaboration avec l'IRD.
- Finalisation des travaux portant sur la diversité intra-spécifique d'*An. coustani* et son rôle vecteur.
- Révision des projets préparés les années précédentes et portant par exemple sur la compétence des différentes espèces d'anophèles ou encore l'intérêt de l'ivermectine dans la lutte antipaludique.
- Finalisation des activités prévues dans le cadre de l'ACIP FleaVec, notamment les travaux d'écologie vectorielle, mais aussi acquisition des compétences nécessaires à l'infection expérimentale des puces et à l'étude de la compétence vectorielle des puces et de ses mécanismes et déterminants.
- Renforcement des collaborations avec les partenaires de l'Unité de Recherche Internationale « Plague-PIU ». Réponse conjointe à des appels d'offre.
- Accueil au sein de l'UEM et soutien d'une nouvelle équipe de recherche qui devrait s'intéresser à l'écologie et au rôle vecteur de *P. irritans*.
- Poursuite des études développées dans le cadre du projet RISE : étude de l'efficacité des « resting traps » pour la lutte contre les anophèles, suivi de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées distribuées à Madagascar, activités de surveillance entomologique de la peste.
- Redynamisation des études et collaborations possibles autour de l'évaluation des outils et méthodes de lutte antivectorielle en cases pièges expérimentales.
- Accompagnement des étudiants en thèse jusqu'à leur soutenance, proposition de nouveaux stages de Master 2, révision de l'implication de l'UEM dans l'enseignement universitaire à Madagascar.
- Mise en place d'un cours d'entomologie médicale prévu dans le cadre du projet RISE en appui aux partenaires de santé publique et de recherche à Madagascar.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Romain GIROD, Chef d'Unité, PhD
- Mireille HARIMALALA, Chargée de recherche, Adjointe au Chef d'Unité, PhD
- Michael Luciano TANTELY, Chargé de recherche, PhD
- Thiery Nirina JEAN JOSE NEPOMICHENE, Chargé d'études, PhD
- Nina GRAU, Post-doctorante, PhD (jusqu'au 31/03/2021)
- Diego AYALA, Chargé de Recherche de l'IRD, PhD, HDR (en accueil depuis le 01/09/2021)

Le personnel permanent

- Gestionnaire de projet : 1
- Assistant administratif : 1
- Surveillant : 0,5
- Chargé HSQE : 0,5
- Technicien : 5
- Aide-technicien : 2
- Agent d'entretien : 1

Le personnel non permanent

- Assistant administratif : 1
- Technicien : 10
- Aide-technicien : 1
- Agent de gardiennage : 2

Les stagiaires

- Doctorants : 3
- Master 2 : 2

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Mosquito species associated with horses in Madagascar: a review of their vector status with regard to the epidemiology of West Nile fever.** [Tantely ML](#), [Guis H](#), [Raharinirina MR](#), [Velonirina HJ](#), [Cardinale E](#), [Raveloarijaona N](#), [Cêtre-Sossah C](#), [Garros C](#), [Girod R](#). *Med Vet Entomol.* Epub 2021 Aug 24. doi:10.1111/mve.12544. **IF: 2,178.**
- **Illustrated morphological keys for fleas (Siphonaptera) in Madagascar.** [Harimalala M](#), [Ramihangihajason TR](#), [Rakotobe Harimanana R](#), [Girod R](#), [Duchemin J-B](#). *J Med Entomol.* 2021 Jul 16; 58(4):1701-1716. doi:10.1093/jme/tjab023. **IF: 1,925.**
- **Spatiotemporal multiple insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations in French Guiana: need for alternative vector control.** [Guidez A](#), [Pocquet N](#), [Restrepo J](#), [Mathieu L](#), [Gaborit P](#), [Issaly J](#), [Carinci R](#), [Chandre F](#), [Epelboin Y](#), [Girod R](#), [Dusfour I](#). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2021 Jan 29; Rio de Janeiro, Vol. 115: e200313, 2020 doi: 10.1590/0074-02760200313. **IF : 2,743.**
- **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.* 2021 Jan 12;58(1):182-221. doi: 10.1093/jme/tjaa205. Online ahead of print. **IF : 2,278.**

V.2. Communications orales

- **Plague infection in urban small mammals and fleas in Madagascar.** [Rahelinirina S](#), [Harimalala M](#), [Girod R](#), [Rajerison M](#). 70th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 17-21 November 2021. Virtual meeting
- **Investigations entomologiques suite à la recrudescence de cas de paludisme dans le Sud Est de Madagascar : rôle vecteur d'*Anopheles coustani* et importance de son comportement exophage.** [Nepomichene T](#), [Andrianinarivomanana T](#), [Randrenjarison R](#), [Rakotomanga T](#), [Ratovonjato J](#), [Girod R](#). 3^{ème} conférence scientifique sur le Paludisme. 4 et 5 Novembre 2021. Antananarivo, Madagascar

V.3. Communications affichées

- **Genetic variability within populations of *Anopheles. coustani* from Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Dauga C, Bourgouin C, Girod R. 70th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 17-21 November 2021. Virtual meeting.
- **Implementation of targeted sequencing for frontline entomological monitoring in Madagascar.** Ayala D, Lawniczak M, 3^{ème} Conférence scientifique sur le paludisme. 4 et 5 novembre 2021. Antananarivo, Madagascar.
- **La prise en compte du rôle des vecteurs secondaires dans la transmission du paludisme : une composante essentielle de l'élimination de la maladie.** Andrianinarivomanana TM, Bourgouin C, Girod R. 3^{ème} Conférence scientifique sur le paludisme. 4 et 5 novembre 2021. Antananarivo, Madagascar.
- **Genetic variability within populations of *Anopheles coustani* from Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Dauga C, Bourgouin C, Girod R. Pan-African Mosquito Control Association Annual Meeting. 20-22 September 2021. Virtual meeting.

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

- NASOLOFIONONAMAHERY Pascal Martine Nadia, 14 octobre 2021, Stratégie de lutte contre la peste : effet de l'utilisation de la boîte de Kartman sur la variabilité de l'index cheopis dans les districts urbains de Toamasina et Antananarivo, Madagascar, Université d'Antananarivo, Faculté des sciences, Master 2.
- RAVELOSON Onimalala Annick, 11 février 2021, Révision des techniques d'évaluation de la sensibilité des puces de rat *Xenopsylla cheopis* aux insecticides, Université d'Antananarivo, Faculté des sciences, Master 2.
- RAKOTOVAO Slash Hasler, 21 Janvier 2021, Suivi des indicateurs de risque de la peste sur les réservoirs et les vecteurs : études sur le terrain et analyses au laboratoire, Université d'Antananarivo, Faculté des sciences, Master 2.

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/télé-détection afin d'appuyer les programmes de santé publique prioritaires à Madagascar. L'Unité participe également à des activités de formation. Ses principales activités dans le cadre de la recherche biomédicale sont: (i) études épidémiologiques et opérationnelles y compris la recherche clinique avec des études interventionnelles (de la rédaction de protocole jusqu'à l'analyse des données et la publication des résultats) incluant des projets transnationaux ; (ii) modélisations spatio-temporelles utilisant des Systèmes d'Information Géographique (SIG) ainsi que les données de télé-détection appliquées à la santé pour mieux comprendre les écosystèmes ; (iii) surveillance de la santé et la démographique au sein d'un observatoire en population dans le district de Moramanga (71 000 personnes, environ 17 000 ménages) qui est unique à Madagascar ; (iv) socio-anthropologie de la santé permettant des études qualitatives enrichissant la connaissance des résultats de nos problématiques de recherche ; (v) approche une seule santé («One Health») intégrant santé humaine et animale ainsi que l'ensemble des composantes environnementales ; (vi) surveillance biologique renforcée mise en place en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique ; et (vii) investigations d'épidémies avec le Ministère de la Santé Publique effectuées 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 MIVEGEC) ce qui nous permet de développer des projets « One Health » et d'aborder des questions environnementales et sociétales. Par ailleurs, notre unité travaille en très étroite collaboration avec les équipes de l'Institut Pasteur à Paris, l'IRD, et l'Université d'Oxford. 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 facilite 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, télé-détection et la recherche clinique.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Les principales thématiques de recherche sont les maladies infectieuses et la santé mère-enfants. Un axe important concerne les populations vulnérables (femmes enceintes, les 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 se sont poursuivies en 2021 :

- Physiopathologie du syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo (Madagascar) : fiche **EPI-RC-AFRIBIOTA**
- Analyses des données sur la surveillance et la prophylaxie de la rage humaine à Madagascar : fiche **EPI-RC-RAGE CTAR**

- Étude observationnelle des infections humaines par le virus de la dengue à Toamasina : **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**
- Enquête sur les premiers cas d'infections par le Coronavirus (COVID-19) et leurs contacts à Antananarivo, Madagascar : fiche **EPI-RC FFX**
- Étude qualitative sur la vaccination de routine des enfants de moins de cinq ans dans deux zones à Madagascar : Antananarivo et Ampanihy : **EPI-RC VACC**

Les projets qui ont débuté en 2021 :

- Persistance de l'immunité après une prophylaxie post exposition antirabique abrégée par voie intradermique : l'étude RESIST-3 : fiche **EPI-RC RESIST-3**
- Paludisme chez les populations enclavées (MRP) : mise à l'échelle d'outils pour la modélisation de l'accessibilité géographique à l'échelle locale dans le sud-est de Madagascar : fiche **EPI-RC MRP**
- COVID-19 et VIH. Mobilisation, reconfiguration des soins et affects des acteurs du VIH/sida face à la COVID-19 à Madagascar (Antananarivo) : fiche **EPI-RC CoVIH-OI**
- Impact de l'épidémie de Covid-19 sur la fréquentation des formations sanitaires et les recours aux soins chez les enfants de moins de 5 ans à Moramanga : fiche **EPI-RC MHURAM-COVID**
- Expérience du vécu face à la Covid-19 et au dépistage par PCR à Antananarivo, Madagascar : fiche **EPI-RC REPAIR QUALI**
- Cinétique d'évolution des anticorps du SARS-CoV-2 : fiche **EPI-RC REPAIR QUANTI**
- Évaluation de l'impact du larvicide bactérien sur la prévalence et l'incidence du paludisme dans 2 districts de Madagascar : Ankazobe et Morombe : fiche **EPI-RC LSM**
- Etude qualitative des conditions de réussite de la Méthode Mère Kangourou (MMK) en milieu communautaire à Madagascar : fiche **EPI-RC PREMA**

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

- Restructuration de l'unité en 6 groupes : Santé et Géomatique, Project Management, Data management, Santé et Sciences Sociales, Biostatistique, Méthodologie/appui à la surveillance et opérations cliniques ;
- Démarrage de plusieurs projets après allègement des mesures sanitaires sur la COVID-19.

III. Perspectives pour 2022

- Valorisation des projets clôturés en se focalisant sur la publication d'articles scientifiques dans des revues internationales ;
- Renforcement de la compétence de l'équipe en 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 analyse statistique de données et méthodologie.

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)
- Rila RATOVOSON, Md, PhD, chargée de recherche (PSRL)
- Daouda KASSIE, PhD, Géographe de la Santé, ASTRE, CIRAD
- Véronique CHEVALIER, DVM, PhD, Vétérinaire, Épidémiologiste, ASTRE, CIRAD, depuis septembre 2021
- Chiarella MATTERN, PhD, socio-anthropologue
- Andres GARCHITORENA, PhD, DVM, Modélisation mathématique, MIVEGEC, IRD

Personnel permanent

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

Personnel non permanent

- Epidémiologiste (ETI) : 1
- Médecin Coordinateur d'Etude clinique : 12
- Socio-anthropologue : 01
- Chargée de capitalisation : 02
- Ingénieur d'étude : 01
- Chercheur accueilli : 04
- Experte en psychosocial : 01
- Project Manager : 05
- Responsable caisse : 01

- Assistant Administratif : 03
- Logisticien : 02
- Co-investigateur de Projet : 01
- Assistant de Recherche Clinique : 23
- Infirmier de Recherche clinique : 83
- Gestionnaire de site : 01
- Enquêteur- Interprète : 21

- Chauffeur : 01
 - Agent d'entretien : 02
 - Coordinateur d'Etude qualitative : 13
 - Attaché de Recherche Clinique : 16
 - Modélisateur : 01
 - Biostatisticien : 03
 - Data Manager : 09
 - Ingénieur Géomatique : 01
 - Assistant de coordination : 07
 - Contrôleur de Saisie : 01
 - Agent Cartographe : 10
 - Agent de saisie : 05
 - Agent de santé : 02
 - Agent d'entretien : 01
- Stagiaires**
- Thèse d'exercice : 01
 - Thèse de Vétérinaire : 03
 - Master 2 : 02

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **A decade of plague in Madagascar: a description of two hotspot districts.** Rakotosamimanana S, Kassie D, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Rakotomanana E, Rajerison M. *BMC Public Health*. 2021 Jun 10;21(1):1112. doi: 10.1186/s12889-021-11061-8. **IF : 3,295.**
- **Baseline malaria prevalence and care-seeking behaviours in rural Madagascar prior to a trial to expand malaria community case management to all ages.** Sayre D, Steinhart LC, Irinantenaina J, Dentinger C, Rasoanaivo TF, Kapesa L, Razafindrakoto J, Legrand A, Prada N, Gutman J, Lewis L, Mangahasimbola RT, Andriamananjara M, Ravaoarinosy AV, Ralemary N, Garchitorena A, Harimanana A. *Malar J*. 2021 Oct 26;20(1):422. doi: 10.1186/s12936-021-03956-z. **IF : 2,979.**
- **Cross-sectional cycle threshold values reflect epidemic dynamics of COVID-19 in Madagascar.** Andriamandimby SF, Brook CE, Razanajatovo N, Randriambolamanantsoa TH, Rakotondramanga JM, Rasambainarivo F, Raharimanga V, Razanajatovo IM, Mangahasimbola R, Razafindratsimandresy R, Randrianarisoa S, Bernardson B, Rabarison JH, Randrianarisoa M, Nasolo FS, Rabetombosoa RM, Ratsimbazafy AM, Raharinosy V, Rabemananjara AH, Ranaivoson CH, Razafimanjato H, Randremanana R, Héraud JM, Dussart P. *Epidemics*. 2021 Nov 29;38:100533. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100533. **IF : 4,396.**
- **Exposure to *Leptospira* spp. and Associated Risk Factors in the Human, Cattle and Dog Populations in Bhutan.** Dreyfus A, Ruf M-T, Mayer-Scholl A, Zitzl T, Loosli N, Bier NS, Hiereth S, Ulrich S, Poppert S, Straubinger RK, Stenos J, Tshokey T. *Pathogens*. 2021 Mar 6;10(3):308. doi : 10.3390/pathogens10030308. **IF : 3,492.**
- **Factors associated with stunted Growth in Children under five years in Antananarivo, Madagascar and Bangui, Central African Republic.** Vonaesch P, Djorie SG, Kandou KJE, Rakotondrainipiana M, Schaeffer L, Andriatsalama PV, Randriamparany R, Gondje BPG, Nigatoloum S, Vondo SS, Etienne A, Robinson A, Hunald FA, Raharimalala L, Giles-Vernick T, Tondeur L, Randrianirina F, Bastaraud A, Gody J-C, Sansonetti PJ, Randremanana RV, AFRIBIOTA Investigators. *Maternal Child Health J*. 2021 Aug 12. doi: 10.1007/s10995-021-03201-8. **IF : 2,276.**
- **Factors influencing maternal healthcare seeking in a highland region of Madagascar: a mixed methods analysis.** Andrianantoandro VT, Pourette D, Rakotomalala O, Ramaroson HJV, Ratovoson R, Rakotoarimanana FMJ. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jun 16;21(1):428. doi: 10.1186/s128884-021-03930-2. **IF : 3,007.**
- **Family, social and cultural determinants of long-lasting insecticidal net (LLIN) use in Madagascar: secondary analysis of three qualitative studies focused on children aged 5-15 years.** Njatosoa AF, Mattern C, Pourette D, Kesteman T, Rakotomanana E, Rahaivondrafahitra B,

- Andriamananjara M, [Harimanana A](#), Razafindrakoto J, Raboanary E, Andrianasolo A, Rogier C. *Malar J*. 2021 Mar 26;20(1):168. doi: 10.1186/s12936-021-03705-2. IF : **2,979**.
- **High prevalence of intestinal parasite infestations among stunted and control children aged 2 to 5 years old in two neighborhoods of Antananarivo, Madagascar.** Habib A, Andrianonimiadana L, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, [Randriamparany R](#), [Randremanana RV](#), Rakotoarison R, Vigan-Womas I, Rafalimanantsoa A, Vonaesch P, Sansonetti PJ, Collard J-M, Afribiota Investigators. *PloS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 20;15(4):e0009333. doi: 10.1371/journal.pntd.0009333. IF : **4,411**.
 - **Household transmission of COVID-19 among the earliest cases in Antananarivo, Madagascar.** [Ratovoson R](#), Razafimahatratra R, Randriamanantsoa L, Raberahona M, Rabarison HJ, Rahaingovaoka FN, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Dussart P, Schoenhals M, Randria MJDD, Heraud JM, [Randremanana RV](#). *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 Aug 10. doi: 10.1111/irv.12896. IF : **4,380**.
 - **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 GT, Hanitriniaina C, Randrianarijaona A, [Mangahasimbola RT](#), Hierink F, Ramiandrisoa R, [Nely J](#), Heraud JM, Andriamandimby SF, Baril L, Metclaf CJE, Hampson K. *PloS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 26; 15(4):e0008821. doi : 10.1371/journal.pntd.0008821. IF : **4,411**.
 - **Influence of Sociospatial determinants on knowledge, attitudes and practices related to the plague in a population living in endemic areas in the central highlands, Madagascar.** [Rakotosamimanana S](#), Rakotoarimanana FJ, [Raharimanga V](#), Taglioni F, Ramamonjisoa J, [Randremanana RV](#), Rajerison M, [Rakotomanana F](#). *BMC Public Health*. 2021 Jun 9;21(1):1102. doi: 10.1186/s12889-021-11101-3. IF : **3,295**.
 - **Institut Pasteur international network's efforts to guide the control measure against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) epidemic among health care workers in Africa.** [Randremanana R](#), Lazoumar RH, Tejiokem MC, Manirakiza A, Bicaba BW, Rajatonirina S, Battaglia S, Pons G, Richard V, Consortium COVER-HCW. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:525-526. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.032. IF : **3,623**.
 - **Is Madagascar at the edge of a generalised HIV epidemic? Situational analysis.** Raberahona M, Monge F, Andrianiana RH, Randria MJD, Ratefiharimanana A, Rakatoarivelo RA, Randrianary L, Randriamilahatra E, Rakotobe L, [Mattern C](#), Andriananja V, Rajaonarison H, [Randrianarisoa M](#), [Rakotomanana E](#), Pourette D, Andriamahenina HZ, Dezé C, Boukli N, Baril L, [Vallès X](#). *Sex Transm Infect*. 2021 Feb; 97(1):27-32 doi: 10.1136/sextrans-2019-054254. IF : **3,519**.
 - **Monitoring for outbreak associated excess mortality in an African city : Detection limits in Antananarivo, Madagascar.** Rasambainarivo F, Rasoanomenjanahary A, [Rabarison JH](#), Ramiadantsoa T, [Ratovoson R](#), [Randremanana R](#), Randrianarisoa S, Rajeev M, Masquelier B, Heraud JM, Metcalf CJE, Rice BJ. *Int J Infect Dis*. 2021 Feb;103:338-342 Doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.182. IF : **3,623**.
 - **Pulmonary and pleural TB prevalence in pregnant women.** Ranaivomanana P, Knoblauch AM, [Razafimahatratra MC](#), Raheinandrasana AH, Lapierre SG, Herindrainy P, [Ratovoson R](#), Rakotonirina J, Rakotosamimanana N. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021 Aug 1;25(8):668-670. doi : 10.5588/ijtld.20.0923. IF : **2,373**.
 - **SARS-CoV-2 antibody seroprevalence follow-up in Malagasy blood donors during the 2020 COVID-19 Epidemic.** Schoenhals M, Rabenindrina N, [Rakotondramanga JM](#), Dussart P, [Randremanana R](#), Heraud JM, Andriamandimby SF, Sahondraniana PH, Vololoniaina MCA, Randriatsarafara FM, Rasolofo V, Randriamanantany ZA, Spiegel A. *EBioMedicine*. 2021 Jun;68 :103419. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103419. IF : **8,143**.
 - **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, Ratsimbasoa A, Butts J, Rogier C, Piola P, Randrianarivelosia M, Vigan-Womas I. *J Infect Dis.* 2021 Mar 29 ;223(6) :995-1004, doi: 10.1093/infdis/jiaa476. IF : 5,226.
- **Seroprevalence and risk factors of *Leptospira sp.* Among different groups in the Jordanian population: first study.** Obaidat MM, Malania L, Salman AEB, [Dreyfus A](#), Arner RJ, Roess AA. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021 Sept 23;. doi: 10.1093/trstmh/trab147. IF : 2,184.
 - **The COVID-19 Epidemic in Madagascar : clinical description and laboratory results of the first wave, March-September 2020.** [Randremanana R](#), [Andriamandimby SF](#), [Rakotondramanga JM](#), Razanajatovo N, [Mangahasimbola R](#), [Randriambolamanantsoa T](#), Ranaivoson H, Rabemananjara H, Razanajatovo I, Razafindratsimandresy R, Rabarison J, Brook C, [Rakotomanana F](#), [Rabetombosoa R](#), Razafimanjato H, Ahyong V, Raharinosy V, [Raharimanga V](#), [Raharinantoanina S](#), [Randrianarisoa M](#), [Bernardson B](#), [Randrianasolo L](#), [Randriamampionona L](#), Tato C, Derisi J, Dussart P, Vololoniaina M, [Randriatsarafara F](#), [Randriamanantany Z](#), [Heraud JM](#). *Influenza Other Respir Viruses.* 2021 Jan 15. doi: 10.1111/irv.12845. IF : 4,380.
 - **The impact of COVID-19 on clinical research for Neglected Tropical Diseases (NTDs): A case study of bubonic plague.** [Rasoanaivo TF](#), Bourner J, [Randriamparany RN](#), [Gamana TM](#), [Andrianaivoarimanana V](#), [Raherivelo MH](#), [Randriamampionona H](#), [Rajerison M](#), [Raberahona M](#), [Salam AP](#), [Edwards T](#), [Olliaro PL](#), [Randremanana RV](#). *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Dec 20;15(12):e0010064. doi: 10.1371/journal.pntd.0010064. eCollection 2021 Dec. IF : 4,411.

V.2. Communications orales

- **Effets de la Covid-19 sur le suivi médical des personnes vivant avec le VIH à Antananarivo, Madagascar. Premiers résultats de l'étude qualitative ANRS CoVIH-OI.** Pourette D, [Rakotoarisoa O.](#), [Louault M](#), [Rakotomanana E](#), [Mattern C](#), Colloque « Les sciences sociales face à la pandémie de Covid-19. Etat des connaissances et propositions concrètes », MOST –UNESCO. 21-22 Octobre 2021. Paris, France.
- **The Impact of Covid-19 on healthcare provision and support services for PLHIV in Antananarivo, Madagascar: ANRS CoVIH-OI qualitative study initial results.** Pourette D, [Rakotoarisoa O](#), [Louault M](#), [Rakotomanana E](#), [Mattern C](#). The international conference on aids and sexually transmitted infections in Africa (Icasa), 6 au 11 Décembre 2021 Durban, Afrique du sud.
- **Se soigner dans un espace « contraint » : la prise en charge des personnes vivantes avec le VIH et /ou atteintes de tuberculose en milieu carcéral.** [Mattern C](#), [Rakotomanana E](#). Conférence Tour, Institut Pasteur de Madagascar, 23 juin 2021.
- **L'impact de la COVID 19 sur le maintien des soins des personnes détenues atteintes de VIH et/ou tuberculose à Antananarivo.** [Mattern C](#), [Rakotomanana E](#), [Ralaizara B](#), [Andriamandimbisoa A](#), [Chevallier E](#), [Rakotomanana F](#). La Réunion, Fondation Croix Rouge, 2 juillet 2021.
- **Impact of COVID 19 on psychosocial and nutritional dimensions of care for detainees in Madagascar.** [Mattern C](#), [Rakotomanana E](#), [Ralaizara B](#), [Andriamandimbisoa A](#), [Chevallier E](#), [Rakotomanana F](#), Inception 2021 meeting, 5th annual meeting & Symposium "Social Sciences and Biology for Understanding Emerging Diseases, Paris, 26 novembre 2021.
- **Politique publique dans de la gestion des ordures ménagères et des excreta dans un quartier défavorisé d'Antananarivo.** [Rakotomanana E](#), European Summer School. Anthropology of Development and Social Dynamics, 15 au 17 septembre 2021. Uppsala, Suède.

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

- Marion LOUALT. Master de Sciences, Technologies, Santé, Santé Publique Internationale. Institut de Santé Publique d'Épidémiologie et de Développement (Université de Bordeaux), Leviers et barrières des associations communautaires dans la lutte contre le VIH à Madagascar (date de soutenance : 17 Septembre 2021).
- Alexandra ROUSSEAU, Master 2 en Santé Publique, Unité de Formation et de Recherche Santé (Université de la Réunion), Recours aux soins en cas de fièvre et facteurs associés (date de soutenance : 16 Septembre 2021).

Unité Helminthiases

Introduction

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

Depuis 2019, les projets de recherche et d'études préparés par l'unité concernant les schistosomiasés et les géohelminthiases ont été reportés ou annulés à cause des restrictions sanitaires (gestes barrières, confinement, fermeture des frontières...) liées à la pandémie de la COVID-19.

Les activités de l'unité selon le plan directeur de lutte contre les MTN fixé par le MinSanP ainsi que les recommandations des experts concernant le développement de la recherche sur les schistosomiasés et géohelminthiases ont été complètement perturbées par cette crise sanitaire mondiale.

Néanmoins, la réflexion sur l'utilisation du spectromètre de masse type MALDI-TOF pour le diagnostic des helminthes et les études concernant l'implication des parasites intestinaux dans les problématiques des malnutritions chroniques, modérées ou aiguës chez les enfants à Madagascar, restent d'actualité dans l'unité.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

- Méthodes améliorées de diagnostic et d'évaluation des infections dues à *Shistosoma mansoni* et *Schistosoma haematobium* utilisant des échantillons cliniques humains à Madagascar : prospection pour l'envoi des échantillons au laboratoire QIMRB Australie, statut : autorisations CERBM et comité d'éthique en Australie obtenues.
- LAMP project : développement d'une technique de biologie moléculaire utilisant la PCR LAMP en collaboration avec l'unité Bactex : demande de financement auprès de la Direction IP.

I.2. Activités de santé publique

En raison de l'épidémie de la COVID-19 et de la réorientation des moyens pour sa lutte par le MinSP, l'unité n'a pas pu assurer le diagnostic de routine de la bilharziose, ni participer aux missions de terrain relatives aux activités de lutte contre la bilharziose et les autres MTN.

II. Faits marquants de l'année

Départ d'une technicienne de laboratoire (Mme Marie Claire ANISOA) en janvier 2021 puis arrivée de Mme RAMILJAONA Tiako Tolonjanahary en février 2021 (technicienne de labo) et du Dr RASOLOFONIRINA Harisoa Renaud en septembre 2021 (un chirurgien-dentiste, médecin au Labo), deux nouveaux personnels du MinSanP travaillant dans le LCB.

En novembre 2021, l'unité a entamé une discussion avec le MinSanP par l'intermédiaire de la Direction de Lutte contre les Maladies Transmissibles (DLMT) pour renforcer la collaboration entre les deux entités et pour remettre en valeur le LCB. A l'issue de cette rencontre, l'organisation des réunions périodiques a été décidée pour que les entités œuvrant dans la lutte contre la bilharziose et les géohelminthiases puissent échanger leurs informations.

En décembre 2021, l'institut Pasteur de Madagascar a pu relancer la reprise du Memorandum of Understanding (MoU) entre l'IPM et Dokkyo Medical University, Japon, MoU signé en 2019 dont la concrétisation a été stoppée par la pandémie de la COVID-19.

Depuis décembre 2021 l'intégration de l'unité Helminthiases dans l'unité parasitologie selon la recommandation du conseil scientifique en octobre 2019 est effective, cette nouvelle unité est composée par l'ex-Unité de Recherche sur le Paludisme et l'ex-Unité Helminthiases et elle est dirigée par le Pr Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA.

III. Perspectives 2022

- Mise en œuvre du MoU entre IPM et Dokkyo Medical University.
- Reprise du projet d'utilisation d'un nouveau moyen de diagnostic (LAMP project) développé en collaboration avec l'unité Bactex.
- Recherche de solution alternative par rapport au projet d'envoi des échantillons au laboratoire QIMRB Australie, dans le cadre de l'étude pour améliorer le diagnostic et l'évaluation des infections dues à *S. mansoni* et *S. haematobium* utilisant des échantillons cliniques humains à Madagascar.

IV. Personnel de l'Unité



Cadres de l'unité :

- Maherisoa RATSITORAHINA, Chef d'Unité – Médecin Epidémiologiste
- Iharilanto Patricia RAKOTOMANGA, Chef du LCB – PhD

Personnels permanents : 4

- Azimidine HABIB, responsable de diagnostic moléculaire – PhD
- Un médecin de laboratoire : Dr Harisoa Renaud RASOLOFONIRINA
- Une technicienne de laboratoire : Mme Tiako Tolonjanahary RAMILIJONA
- Un secrétaire : Mr Justin RANDRIANANDRASANA

V. Productions scientifiques

- Néant

VI. Activités de formation

VI.1. Formations

- Iharilanto Patricia A. RAKOTOMANGA a participé à la formation sur « Improved Prevention, Diagnosis and Treatment of Female Genital Schistosomiasis ».

VI.2. Autre

- Depuis 2021, Iharilanto Patricia A. RAKOTOMANGA est membre de la société scientifique « The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene » (RSTMH).

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 réponse permet le développement de stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou vaccinales innovantes. L'unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI) mène des projets de recherche en Immunophysiopathologie sur des maladies ayant un impact majeur sur la santé des populations à Madagascar, en Afrique et dans l'Océan Indien. Ces projets de recherche visent à (i) 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 et à (iii) développer des stratégies thérapeutiques pour ces pathologies.

Associés à des activités de formation/enseignement et de transfert de technologies, en collaboration avec les équipes de recherche de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), de l'Institut Pasteur à Paris et des Instituts du réseau (RIIP), les programmes de recherche menés au sein de l'unité ont différents objectifs. Parmi ces derniers, il y a l'évaluation de la réelle prévalence des maladies endémiques à Madagascar, l'exploration des interactions hôte-pathogènes associées à la modulation des mécanismes d'invasion et du système immunitaire mais également le maintien d'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 doté d'un appareil permettant de réaliser des analyses sérologiques ou moléculaires en multiplex (x-MAP, MagPix-Luminex) ;
- Un laboratoire de culture cellulaire ;
- Un mini-plateau technique de production et de purification de protéines recombinantes en système bactérien (incubateur/agitateur bactériologique, extraction des protéines par la pression – Constant Systems/cell disrupter, purification des protéines par chromatographie – système AKTApurifier, analyse des protéines en gel de polyacrylamide-SDS-PAGE, ...).

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'unité

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**

- 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**.
- Analyse des répertoires B & T chez des patients atteints de peste bubonique ou pulmonaire et production d'anticorps monoclonaux à partir de B-mémoire d'individus ayant survécu à la peste, **Projet co-développé Peste et IMI** : fiche **IMI-Peste- PLAGMAB**.
- Surveillance sérologique de l'épidémie de la COVID-19 à Madagascar chez les donneurs de sang : fiche **IMI-CRTS-COVID-19**.
- Cette précédente étude a mené à une étude de l'impact qu'ont eu les vagues successives de la COVID-19 sur les répertoires T et B des donneurs de sang de la région Analamanga : fiche **IMI-CRTS-UNICEF**.
- Evaluation de la séroprévalence de plusieurs maladies d'intérêt clinique à partir de sang sur papiers buvards à Madagascar : fiche **IMI- SAYIHOPE**.
- Étude de l'immunité innée et de la réponse adaptative pendant les stades précoces de l'infection à la 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 COVID-19 : fiche **IMI-COV-PIM**.
- Projet REPAIR co-développé avec les unités d'épidémiologie et de recherche clinique (EPI-RC) et IMI - L'Unité IMI est responsable du WP3 : 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-REPAIR-Quanti**.

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- **TB-APRECIT-COVID-19**. L'objectif du projet APRECIT est d'évaluer les valeurs diagnostiques et pronostiques des tests utilisés pour prédire l'infection tuberculeuse, la progression vers la tuberculose maladie et d'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 des mycobactéries de développer un test multiplexe robuste de sérologie SARS-CoV-2 afin de comprendre l'impact de l'infection par SARS-CoV-2 chez ces contacts intra-domiciliaires : fiche **TB-APRECIT**.
- Projet **EPI-RC-mCCM**. La partie analyse sérologique de ce projet a dû être arrêtée à cause du contexte épidémique, et ce malgré la collecte terminée des échantillons de la première phase.
- Des études en collaboration avec l'unité de virologie et l'unité EPI-RC, notamment une étude de la réponse à la vaccination RAGE (fiche **EPI-RC-RESIST-3**), et une recherche d'exposition à de nouveaux arbovirus (fiche **Viro-SPILLOVER-MADA**).

I.2. Activités de santé publique/services

- Production de tests de diagnostic sérologique (ELISA, Bandelettes) pour renforcer le diagnostic de la téniasis/Cysticercose/neurocysticercose.

II. Faits marquants de l'année

L'unité IMI s'implique fortement dans un certain nombre de projets transversaux portés par notre unité ou par nos collaborateurs de l'EPI-RC ou de l'unité de Virologie en lien avec la COVID-19 et la réponse à l'infection par SARS-CoV-2.

Le projet **IMI-CRTS** a été financé par l'USAID dans le cadre de la riposte à la 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. Nous montrons qu'à Madagascar, la séroprévalence des

anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang a fortement augmenté de 0% à 40% pendant l'épidémie, et que cela est associé plus tard à ce qui semble être une acquisition d'immunité collective, et une décélération épidémique (Schoenhals *et al.*, 2021).

Nous avons par la suite réalisé une étude d'investigation de l'étiologie virale de la deuxième vague ayant touché Madagascar au premier trimestre 2021. Cette étude a montré qu'à la sortie de cette seconde vague, plus de 70% des donneurs de la région Analamanga avaient eu la COVID-19 au moins une fois et que la proportion des individus devenus séropositifs au cours de cette vague était induite par des infections par le VOC Bêta dans 4,5 % des cas (1,2–12,5) en janvier, 5,6 % (1,5–15,1) en février, 15,4 % (9,0–25,0) en mars, 54,5 % (46,4–62,4) en avril et 63,1 % (56,8–69,0) en mai (Razafimahatratra *et al.*, 2021).

Suite à ces 2 dernières études, 3 autres ont vu le jour et obtenu des financements, **TB-APRECIT-COVID-19**, projet réalisé en collaboration avec l'unité TB, **IMI-SAYIHOPE**, projet en collaboration avec l'ONG Pivot et **IMI-CRTS-UNICEF**, une étude de l'impact des vagues successives de la COVID-19 sur les répertoires T et B des donneurs de l'Analamanga.

Deux projets ayant obtenu des financements *Flash-COVID-19* du RIIP ont pu avancer : **IMI-COVID-CHILD** est une étude de l'immunité innée et de la réponse adaptative pendant les stades précoces de l'infection à la COVID-19 protégeant les enfants africains contre les manifestations cliniques sévères. L'étude **IMI-COV-PIM**, un immunophénotypage peptidique des réponses immunitaires dirigées contre les protéines structurales de SARS-CoV-2 des lymphocytes B a débuté en décembre 2020 grâce à un screening de 500 épitopes chevauchant, couvrant l'intégralité du protéome de SARS-CoV2. Les premiers résultats seront valorisés courant 2022, ils permettront de décortiquer les spécificités antigéniques des réponses humorales à SARS-CoV-2.

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 EPI-RC (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. L'objectif de cette thèse est de décrire les mécanismes de la réponse immunitaire chez les patients convalescents suite à l'infection par *Y. pestis*, dans le but de mieux connaître la physiopathologie de cette infection, et potentiellement mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques (**Peste-IMI-RIYP**).

Enfin, l'unité IMI et l'unité internationale Peste ont obtenu un financement de 700 000 € de l'ANR pour le projet **Peste-IMI-PLAGMAB**. Ce projet vise d'une part à caractériser les profils immunitaires des patients atteints de peste en termes de réponse humorale (épitopes B) et cellulaire (épitopes T) en utilisant des peptides couvrant les principaux antigènes. Les épitopes protecteurs seront alors sélectionnés, et des lignées cellulaires productrices d'anticorps monoclonaux protecteurs spécifiques aux épitopes identifiés à partir des patients porteurs d'anticorps protecteurs seront dérivées, et le potentiel thérapeutique des anticorps monoclonaux sera enfin testé sur des modèles cellulaires et animaux.

III. Perspectives pour 2022

Les projets en cours seront continués et terminés pour certains d'entre eux en 2022. Des thématiques nouvelles deviennent prioritaires notamment la réponse immunitaire à la peste.

Les objectifs de l'unité sont maintenus en 2022 :

- Nous prévoyons de 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 davantage orientée vers une analyse mécanistique. Nous avons la capacité de répondre à des

questions biologiques importantes en utilisant des outils précis tels que la cytométrie en flux, la culture cellulaire ou le multiplexing.

- Notre équipe d'experts en immunologie transversale, biologie cellulaire & moléculaire est capable de concevoir et de mettre en œuvre des programmes de recherche multidisciplinaires pour guider les stratégies de lutte contre les maladies infectieuses. Pour autant, l'une de nos perspectives est de renforcer notre équipe en travaillant avec des jeunes chercheurs qui seront impliqués sur ces nouveaux projets davantage fondamentaux.
- Nous devons continuer à améliorer le plateau technique afin de mener à bien des programmes de recherche innovants et de répondre aux besoins.
- Enfin, nous devons valoriser les fruits des travaux de recherche menés au sein de l'Unité en particulier en lien avec la thématique SARS-CoV-2 (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
- Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA, ingénieur biotechnologie
- Diary Juliannie NY MIORAMALALA, ingénieur biotechnologie
- Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA, ingénieur biotechnologie

Le personnel permanent

- Technicien, Gestionnaire des stocks : 1

Le personnel non permanent

- Gestionnaire de projet : 1
- Techniciens : 3
- Agent d'entretien : 1

Les stagiaires

- Thèse de sciences : 3

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Seroprevalence of ancestral and Beta SARS-CoV-2 antibodies in Malagasy blood donors.** Razafimahatratra SL, Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Dussart P, Sahondranirina PH, Randriamanantany ZA, Schoenhals M. *Lancet Glob Health*. 2021 Oct;9(10):e1363-e1364. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00361-2. IF : 26,763.

- **SARS-CoV-2 antibody seroprevalence follow-up in Malagasy blood donors during the 2020 COVID-19 Epidemic.** [Schoenhals M](#), [Rabenindrina N](#), [Rakotondramanga JM](#), [Dussart P](#), [Randremanana R](#), [Heraud JM](#), [Andriamandimby SF](#), [Sahondraniaina PH](#), [Vololoniaina MCA](#), [Randriatsarafara FM](#), [Rasolofo V](#), [Randriamanantany ZA**](#), [Spiegel A**](#). *EBioMedicine*. 2021 Jun;68 :103419. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103419. IF : **8,143**.

V.2. Communications orales

- **SARS-CoV-2 antibody seroprevalence follow-up in Malagasy blood donors during the 2020 COVID-19 Epidemic.** [M. Schoenhals](#), Weekly Taskforce COVID Talks. 4 janvier 2021 (en ligne).
- **Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 immunoglobulins in blood donors in Madagascar during the COVID-19 epidemic.** ISARIC Member's Call. Le 7 septembre 2021 (en ligne).
- **Development and evaluation of a multiplex assay for detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: a serological tool for Covid- 19 surveillance in Madagascar.** [Ndiaye MDB](#). M. 52th Union World Conference du 19 au 22 octobre 2021 (en ligne).
- **Development and evaluation of a multiplex assay for detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: a serological tool for Covid- 19 surveillance in Madagascar.** [Ndiaye MDB](#). 11^{ème} meeting du réseaux GABRIEL du 8 au 10 novembre 2021. Veyrier-du-Lac, France.

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

VI.1. Formations et enseignements

- Formations et Enseignements : 1
- Formations reçues : 6
- Enseignements pratiques universitaires : 1

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

- Madagascar One Health Cysticercosis Group, Réseau QualiREG, Océan Indien.
- Groupe de travail et d'experts nationaux "Cysticercose Madagascar" : Organisation Mondiale de la santé (OMS) Madagascar, OMS Genève, Ministère de la Santé Publique de Madagascar, Ministère auprès de la Présidence en charge de l'Agriculture et de l'Élevage de Madagascar, Institut Pasteur de Madagascar.

Unité des Mycobactéries

Introduction

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

- Utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte. DROP-TB Phase 2 : mise à l'échelle à Madagascar : fiche **TB-DROP2-GCC**
- Evaluation du 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 : fiche **TB- MTBVAC**.
- Evaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin MTBVAC par rapport au BCG chez les nouveau-nés à Madagascar : fiche **TB- MTBVACN3**.
- 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 : **TB- INTENSE**
- Surveillance des agents pathogènes respiratoires infectieux : Réseau de surveillance du virus syncytial et de la tuberculose : fiche **TB-FSPI**
- Communauté bactérienne de l'oro-nasopharynx (ONP) : marqueurs bactériens pour prédire la complication de la COVID-19 : fiche **TB-ONRBarcode**

I.2. Activités de santé publique/services

- Diagnostic de la COVID-19 par la technique GeneXpert (Xpert®Xpress-SARS-Cov2)
- Diagnostic et suivi du traitement des patients à risque ou atteints de tuberculose multi-résistante à Madagascar. Surveillance de la tuberculose multi-résistante à Madagascar : fiche **TB-MR**
- Evaluation et mise en place de nouveaux outils de diagnostic de TB et des résistances : fiche **TB-CNRM**

II. Faits marquants de l'année

- La pandémie de la COVID-19 a impacté une partie des activités de l'Unité au début de l'année 2021. Le nombre et le pourcentage d'échantillons envoyés pour les tests de sensibilité aux antituberculeux n'ont cependant pas été impactés par rapport à l'année précédente.
- Nette augmentation des demandes de tests TB par le PNLT observée en 2021.
- Validation de l'automate BACTEC-MGIT pour la culture bactérienne en milieu liquide.

- A cause de la fermeture des frontières due à la COVID-19, il y a eu un retard de la qualification et mise à l'arrêt de certains PSM de l'Unité ce qui a ralenti les capacités du CNRM un certain temps.
- Signature d'un contrat de prestation avec le Catholic relief services (CRS) pour le remboursement des tests TB demandés par le PNLT et dans le cadre du programme de surveillance TB-MR du PNLT.
- Utilisation du séquençage de génome complet à haut débit disponible dans le laboratoire pour identifier les isolats et les résistances aux antituberculeux.
- Lancement du recrutement des participants au projet INTENSE-TB 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%.
- Lancement du recrutement des participants du projet DROP-TB2 financés par le Grand Challenge Canada.
- Fin de l'inclusion pour le projet APRECIT financé par l'Initiative 5% sur l'amélioration de suivi des contacts de patients TB à Madagascar et au Cameroun.
- Lancement du projet MTBVAC3 sur la poursuite des essais du candidat vaccin MTBVAC à Madagascar.
- Accord de financement pour le projet WGS avec le Centre Hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM) au Canada et l'Institut de la Recherche en santé du Canada (IRSC).

III. Perspectives pour 2022

- Début du recrutement des participants pour le projet MTBVAC3 sur la poursuite des essais du candidat vaccin MTBVAC à Madagascar.
- Début du recrutement des participants pour le projet WGS.
- Mise en œuvre de l'enquête Nationale sur la pharmaco-résistance aux antituberculeux 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
- Paulo RANAIVOMANANA, PhD, Assistant de Recherche PSRL

Chercheurs accueillis :

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

Post-Doc :

- 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: 1
- Doctorant (PhD) : 1

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **An end-to-end heterogeneous graph attention network for Mycobacterium tuberculosis drug-resistance prediction.** Yang Yang, Timothy M. Walker, Samaneh Kouchaki, Chenyang Wang, Timothy E.A. Peto, Derrick W. Crook, CRYPTIC Consortium and David A. Clifton. (Grandjean Lapierre S, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N) *Briefings in Bioinformatics*, 22(6), 2021, 1–13. Doi :10.1093/bib/bbab299. **IF : 11,622.**
- **Different PPD-stimulated cytokine responses from patients infected with genetically distinct Mycobacterium tuberculosis complex lineages.** Ranaivomanana P*, Rabodoarivlo MS*, Ndiaye MDB, Rakotosamimanana N, Rasolofo V. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar; 104:725-731. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.073. **IF : 3,623.**
- **Drug-Resistant Tuberculosis in Pet Ring-Tailed Lemur, Madagascar.** LaFleur M, Reuter KE, Hall MB, Rasoanaivo HH, McKernan S, Ranaivomanana P, Michel A, Rabodoarivelo MS, Iqbal Z, Lapierre SG, Rakotosamimanana N. *Emerg Infect Dis* 2021 Mar;27(3):977-979. doi: 10.3201/eid2703.202924. **IF: 6,883.**
- **Local adaptation in populations of Mycobacterium tuberculosis endemic to the Indian Ocean Rim.** Menardo F, Rutaiwa LK, Zwyrer M, Borrell S, Comas I, Conceição EC, Coscolla M, Cox H, Joloba M, Dou H-Y, Feldmann J, Fenner L, Fyfe J, Gao Q, Garcia de Viedma D, Garcia-Basteiro AL, Gygli SM, Hella J, Hiza H, Jugheli L, Kamwela L, Kato-Maeda M, Liu Q, Ley SD, Loiseau C, Mahasirimongkol S, Malla B, Palittapongarnpim P, Rakotosamimanana N, Rasolofo V, Reinhard M, Reither K, Sasamalo M, Duarte RS, Sola C, Suffys P, Lima KVB, Yeboah-Manu D, Beisel C, Brites D, Gagneux S. *F1000Res*. 2021 July 29;10:60. doi : 10.12688/f1000research.28318.2. **IF : 0.**
- **Longitudinal Variations of M. tuberculosis-Induced IFN- γ Responses in HIV-Negative Pregnant Women Exposed to Tuberculosis.** Ranaivomanana P, Ratovoson R, Razafimahatratra

- C, Razafimahefa A, Hoffmann J, Herindrainy P, Rakotonirina J, and Rakotosamimanana N. *Front Immunol.* 2021 Dec 22; 12: 805157. doi: 10.3389/fimmu.2021.805157. IF : 7,561.
- **Multi-country evaluation of RISK6, a 6-gene blood transcriptomic signature, for tuberculosis diagnosis and treatment monitoring.** Bayaa R*, Ndiaye MDB*, Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, Nasrin R, Ranaivomanana P, Raheerinandrasana AH, Rakotonirina J, Rasolofo V, Delogu G, De Maio F, Goletti D, Endtz H, Ader F, Hamze M, Ismail MB, Pouzol S, Rakotosamimanana N**, Hoffman J**, HINRR working group within the GABRIEL network. *Sci Rep.* 2021 Jul 1;11(1):13646. doi: 10.1038/s41598-021-93059-1. IF : 4,379.
 - **Pulmonary and pleural TB prevalence in pregnant women.** Ranaivomanana P*, Knoblauch AM*, Razafimahatratra MC, Raheerinandrasana AH, Lapierre SG, Herindrainy P, Ratovoson R, Rakotonirina J, Rakotosamimanana N. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Aug 1;25(8):668-670. doi : 10.5588/ijtld.20.0923. IF : 2,373.
 - **Relevance of QuantiFERON-TB Gold Plus and Heparin-Binding Hemagglutinin Interferon- γ Release Assays for Monitoring of Pulmonary Tuberculosis Clearance: A Multicentered Study.** Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, Russomando G, Acosta CCD, Arenas R, Ranaivomanana P, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Rakotonirina J, Raheerinandrasana AH, Rakotosamimanana N, Hamze M, Ismail MB, Bayaa R, Berland J-L, De Maio F, Delogu G, Endtz H, Ader F, Goletti D**, Hoffmann J**. *Front Immunol.* 2021 Feb 2; 11:616450. doi: 10.3389/fimmu.2020.616450. IF : 7,561

V.2. Communications orales

- **Kick off meeting : Réunion de lancement officiel du projet APRECIT.** 30/07/2020 à IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Development and evaluation of a multiplex assay for detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: a serological tool for Covid- 19 surveillance in Madagascar.** Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Razafimahatratra SL, Rasolofo V, Raskine L, Hoffmann J, Rakotosamimanana N, Schoenhals M. 52th Union World Conference du 19 au 22 octobre 2021 (en ligne).
- **Development and evaluation of a multiplex assay for detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: a serological tool for Covid- 19 surveillance in Madagascar.** Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Razafimahatratra SL, Rasolofo V, Raskine L, Hoffmann J, Rakotosamimanana N, Schoenhals M. 11^{ème} meeting du réseaux GABRIEL du 8 au 10 novembre 2021, Center for Global Health, Veyrier-du-Lac, France.

V.3. Communications affichées

- **Capacity building in sub-Saharan Africa as part of the INTENSE-TBM project during the COVID-19 pandemic.** Ariza-Vioque E, Ello F, Andriamamonjisoa H, Machault V, González-Martin J, Calvo-Cortes MC, Eholié S, Tchabert GA, Ouassa T, Raberahona M, Rakotoarivelo R, Razafindrakoto H, Rahajamanana L, Davis A, Maxebengula M, Abrahams F, Wilkinson RJ, Muzoora C, Nakigozi N, Nyehangane D, Nanjebe D, Mbega H, Kaitano R, Bonnet M, Debeaudrap P, Miró JM, Anglaret X, Rakotosamimanana N, Calmy A, Bonnet F, Ambrosioni J, and the INTENSE-TBM group. GESIDA Spanish national AIDS congress (<https://congresogesida.es>), 29 Novembre au 2 Decembre 2021, Malaga, Espagne.

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

- HOLIARISSETRA Rova Alida, 05 Février 2021, Génomique des souches cliniques de *Mycobacterium tuberculosis* isolées chez les enfants et des cas de tuberculose extra-pulmonaire à Antananarivo, Faculté des Sciences/Université d'Antananarivo, Master 2.
- ANDRIANJANAMANOTRONA Sarah Alexandre, 15 Juillet 2021, Evaluation du test QUANTIFERON-TB Gold plus pour la détection d'une infection tuberculeuse chez les femmes enceintes à Madagascar, Faculté des Sciences et Techniques de Mohammedia/Université Hassan II de Casablanca, Master en Microbiologie Appliquée et Génie Biologique.

Unité Peste

Introduction

L'Unité Peste regroupe le laboratoire 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 à disposition des Services de Santé du District (SSD) et des Centre de Santé de Base (CSB) le TDR-peste avec son kit de prélèvement. Le LCP est le laboratoire national référent pour le diagnostic biologique de la peste à Madagascar et dans la région Africaine.

Les différentes activités sur la peste voient le concours de plusieurs disciplines et impliquent ainsi d'autres unités de l'IPM : les unités d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EpiRC), d'Entomologie Médicale (UEM) et d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI). Les activités de recherche sont orientées vers la compréhension de la persistance de la peste à Madagascar et abordent en particulier les caractéristiques génétiques de l'agent pathogène, les réservoirs et leur écologie et la réponse de l'hôte (homme et rat). 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, la détermination et/ou l'amélioration des méthodes de lutte contre la peste. Une évaluation des candidats vaccins ainsi que l'efficacité du transfert passif d'anticorps monoclonaux ont été entrepris dans le cadre d'étude de faisabilité ou « proof of concept ».

L'Unité Peste a été nommée Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste en janvier 2020. Elle a continué à assurer les activités répondant aux Termes de Référence (ToR) du CCOMS et les services intéressant les programmes d'intérêt régional et mondial de l'OMS.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'entité

- Evaluation d'outil de diagnostic « Lateral Flow Immunoassay (F1 & V) » pour la détection de la peste humaine à Madagascar : fiche **Peste-MedDx**
- Etude des mécanismes de la réponse immunitaire chez les patients convalescents suite à l'infection par *Y. pestis* : fiche **Peste-IMI-RIYP**
- Suivi de la viabilité de *Yersinia pestis* dans les cadavres pesteux : étude chez le rat : fiche **Peste-VIABILITE**
- Evaluation de l'effet protecteur de vaccins contre la peste chez les rongeurs (VypVaxDuo et vaccin à ARN) et chez la souris « MAB anti-F1 et V »: fiche **Peste-Peste-BactiVac**
- Contrôle de la fertilité du rat noir à Madagascar : évaluation au laboratoire : fiche **Peste-RatFertilité**
- Etude de la circulation de la peste dans le Parc naturel de Makira : fiche **Peste-SWM**
- Développement de stratégies efficaces de lutte contre les rongeurs pour réduire le risque de maladie dans des paysages ruraux : fiche **Peste-REDROZ**
- Vers une gestion communautaire plus efficace et durable des rats en milieu urbain et une réduction des risques des maladies liées aux rats : fiche **Peste-SCARIA**
- Appui à la lutte, la riposte et l'évaluation des risques de diffusion de la peste à Miandrandra et dans les communes limitrophes : fiche **Peste-SURV**
- Evaluation des facteurs de risque de transmission de la leptospirose humaine dans la zone urbaine d'Antananarivo : fiche **Peste-LeptOneHealth**

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 EpiRC pour le volet investigation d'épidémie et la surveillance épidémiologique et l'unité IMI pour la réponse immunitaire.

- Puces et hôtes associés à la maintenance de la peste en milieu endémique forestier : fiche **Entomo-puces-FleaVec**
- 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 (EPIRC), dont l'Unité Peste est responsable de la confirmation et de la sérologie des patients : fiche **EPI-RC- IMASOY**

I.2. Activités de santé publique/services

- **Peste-EpiRC-Surveillance** : Laboratoire Central de la Peste : surveillance de la peste humaine à Madagascar, 2021.
- **Peste-CCOMS** : Centre collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste.

II. Faits marquants de l'année

- Obtention d'un appui de l'OMS dans le cadre de l'investigation autour d'une épidémie de peste, Miandrandra Arivonimamo, pour 2 projets de surveillance : chez réservoirs et vecteurs, et chez l'homme ;
- Reprise de l'appui de l'USAID pour la surveillance de la peste (animale et humaine) dans le cadre du projet RISE après une année d'interruption ;
- Dans le cadre de l'Unité mixte (PIU) Peste au sein du réseau de l'Institut Pasteur, stage de Lovasoa Randriantseheno à l'Unité des Yersinia à l'Institut Pasteur, Paris (IPP ; thèse sur le WP1 du projet PIU) ;
- Suite de l'inclusion de patients pour les projets d'évaluation d'outils de diagnostic, réponse immunitaire et recherche clinique (Imasoy) dans les foyers des Hautes Terres Centrales ;
- Mise en place des projets de recherche sur les zoonoses en zone urbaine : Peste (Financement Belmont Forum) et Leptospirose (Financement ACIP-2021) à Andohatapenaka et Ankasina—CUA respectivement ;
- Démarrage du projet "Developing effective rodent control strategies for reduce disease risk in ecologically and culturally diverse rural landscapes (REDROZ) (Financement UK-Research Councils-GCRF): site d'étude Analavory.

III. Perspectives pour 2022

- Poursuite des activités dans le cadre des projets listés ci-dessus.
- Mise en place des nouveaux projets :
 - "Mitigating rodent impacts on health and well-being in rural Madagascar" (Financement Wellcome-Trust-Fellow for S Telfer)
 - "Development of monoclonal antibodies using memory B cells from plague survivors, specific to protective epitopes (PLAGMAB)" (Financement ANR, PI: C Demeure IPP, Collaboration: IMI, Peste IPM)
 - Evaluation de l'effet protecteur de vaccins contre la peste (vaccin à ARN) chez la souris
 - "Assay development and implementation to identify vaccine targets and evaluate complex vaccines for bacterial infections" (Financement DTRA, Collaboration: Northern Arizona University, Menzies School of Health Research, Arizona State University, IPM: IMI, Peste)
- Recherche de financement et poursuite des activités dans le cadre de l'Unité mixte Peste.
- Organisation et réalisation d'un cours international sur la peste (Financement DI, OMS, IPM)

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 (jusqu'au 28avril 2021)
- 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 IPM
- Aide-Techniciens : 2
- Agents de labo : 1 Msan, 1 IPM

Le personnel non permanent

- Techniciens : 3 CDD
- Technicien –thésard (bourse Calmette et Yersin) : 1
- Technicien prestataire : 2

Les stagiaires

- Master II : 3
- Thèse vétérinaire : 1
- Thèse : 1



V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **A decade of plague in Madagascar: a description of two hotspot districts.** Rakotosamimanana S, Kassie D, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Rakotomanana F and Rajerison M. BMC Public Health. 2021; 21(1):1112. doi: 10.1186/s12889-021-11061-8. **IF : 3,295.**
- **Diversity, distribution, and drivers of *polychromophilus* infection in Malagasy bats.** Rasoanoro M, Goodman SM, Randrianarivelojosia M, Rakotondratsimba M, Dellagi K, Tortosa P and Ramasindrazana B. Malar J. 2021; 20(1):157. doi: 10.1186/s12936-021-03696-0. **IF : 2,979.**

- **Field assessment of dog as plague sentinel in endemic foci of Madagascar.** Rajerison M, Ratsitorahina M*, Andrianaivoarimanana V*, Rahelinirina S, Chanteau S, Telfer S, Rahalison L. Integr. Zool. 2021; 0: 1–7. doi: 10.1111/1749-4877.12541. **IF : 2,654.**
- **High rickettsial diversity in rodents and their ectoparasites from the Central Highlands of Madagascar.** Rasoamalala F, Parany MNJ, Rahajandraibe S, Rakotomanga M, Ramihangihajason T, Soarimalala V, Boyer S, Rajerison M, Ramasindrazana B. J. Med. Entomol. 2021; <https://doi.org/10.1093/jme/tjab207>. **IF : 2,278.**
- **Improved selective BIN agar for a better rate of *Yersinia pestis* isolation from primary clinical specimens in suspected Madagascar's plague cases.** Aftalion M*, Aloni-Grinstein R*, Andrianaivoarimanana V*, Lantoniaina IA, Shmaya S, Gur D, Laskar O, Rajerison M, Mamroud E. J Clin Microbiol. 2021; 59(8):e0056421. <https://doi.org/10.1128/JCM.00564-21>. **IF : 5,948.**
- **Influence of sociospatial determinants on knowledge, attitudes and practices related to the plague in a population living in endemic areas in the central highlands, Madagascar.** Rakotosamimanana S, Rakotoarimanana FJ, Raharimanga V, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Randremanana RV, Rajerison M and Rakotomanana F. BMC Public Health. 2021; 21(1):1102. doi: 10.1186/s12889-021-11101-3. **IF : 3,295.**
- **Investigation of astrovirus, coronavirus and paramyxovirus co-infections in bats in the western Indian Ocean.** Hoarau AOG, Goodman SM, Halabi DA, Ramasindrazana B, Lagadec E, Le Minter G, Köster M, Dos Santos A, Schoeman MC, Gudo ES, Mavingui P and Lebarbenchon C. Virol J. 2021; 18(1):205. doi: 10.1186/s12985-021-01673-2. **IF : 4,099.**
- **Plague reservoir species throughout the world.** Mahmoudi A, Krystufek B, Sludsky A, Schmid BV, Almeida AMPD, Lei X, Ramasindrazana B, Bertherat E, Yeszhanov A, Stenseth NC and Mostafavi E. Integr Zool. 2021; 16(6):820-833. doi: 10.1111/1749-4877.12511. Epub 2020 Dec 24. **IF : 2,654.**
- **Potential human immunotherapeutics for plague.** Andrianaivoarimanana V, Randriantseho LN, Moore KM, Walker NJ, Lonsdale SG, Kempster S, Almond NA, Rajerison M, Williamson ED. Immunotherapy Advances. 2021 Oct 5. Volume 1, Issue 1, January 2021, Itab020. doi: 10.1093/immadv/Itab020. **IF : 0.**
- **Rodent control to fight plague: field assessment of methods based on rat density reduction.** Rahelinirina S*, Scobie K*, Ramasindrazana B, Andrianaivoarimanana V, Rasoamalala F, Randriantseho LN, Rakotoniaina JS, Gorgé O, Lambin X, Valade E, Telfer S**, Rajerison M**. Integr. Zool. 2021; 0: 1–18. doi: 10.1111/1749-4877.12529. **IF : 2,654.**
- **The impact of COVID-19 on clinical research for Neglected Tropical Diseases (NTDs) : A case study of bubonic plague.** Rasoanaivo TF*, Bourner J*, Randriamparany RN, Gamana TM, Andrianaivoarimanana V, Raherivelo MH, Randriamampionona H, Rajerison M, Raberahona M, Salam AP, Edwards T, Olliaro PL**, Randremanana RV**. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Dec 20;15(12):e0010064. doi: 10.1371/journal.pntd.0010064. Online ahead of print. **IF : 4,411.**

V.2. Communications orales

- **Rapid and efficient detection of *Yersinia pestis* in plague biological samples using the loop-mediated isothermal amplification.** Randriantseho LN, Rahantamalala A, Randrianierenana A, Rajerison M and Andrianaivoarimanana V. 17th Medical Biodefense Conference, Sept 28- Oct 1, 2021, Munich, Allemagne (intervention par webinar).
- **Long-term persistence of humoral immune response against plague in Malagasy patients.** Andrianaivoarimanana V, Iharisoa AL, Rahalison L, Ralimanantsoa ML, Ratsitorahina M, Rakotonanahary R, Carniel E, Demeure C and Rajerison M. 17th Medical Biodefense Conference, Sept 28- Oct 1, 2021, Munich, Allemagne (online meeting).

- **Plague infection in urban small mammals and fleas in Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala S, Rakotoniaina J, Randriamanantsoa MG, Dentinger C, Zohdy S, Girod R, Rajerison M. American Society of Tropical Medicine and Hygiene conference, 17-21 November, 2021 (Virtual meeting).

V.3. Communications affichées

- **Transmission of a novel antimicrobial resistant strain of *Yersinia pestis* during a pneumonic plague outbreak.** Andrianaivoarimanana V, Wagner DM, Birdsell DN, Nicolay B, Rakotoarimanana F, Randriantseho LN, Vogler AJ, Sahl JW, Hall CM, Somprasong N, Cauchemez S, Schweizer HP, Razafimandimby H, Rogier C and Rajerison M. 17th Medical Biodefense Conference, Sept 28- Oct 1, 2021, Munich, Allemagne (online meeting).

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

- Mercia RASOANORO, soutenu le 16 septembre 2021. Etude des parasites sanguins des petits mammifères et chauves-souris de Madagascar. Thèse de Doctorat en sciences - Zoologie et Biodiversité Animale, Université d'Antananarivo, Madagascar.
- Soloandry RAHAJANDRAIBE, soutenu le 17 juin 2021. Genotypage des souches de *Yersinia pestis* du foyer nord de Madagascar : Mise au point de la technique du « Single Nucleotide Polymorphism » par qPCR. Master 2 - Biochimie Biodiversité et Santé - Faculté des Sciences - Université d'Antananarivo.
- Parfait RAKOTONINDRAINY, soutenu le 13 août 2021. Utilisation de la méthode de l'Intelligence Artificielle (Deep Learning) sur l'étude des impacts du changement climatique sur la prolifération de la peste à Madagascar. Master de Recherche en Génie Logiciel et Base de Données, Mention Informatique- Université de Fianarantsoa, Madagascar.

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

VI.1. Formations et enseignements

- Formations données : 2
- Formations reçues : 4
- Enseignements : 1 théorique, 1 pratique

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

- Equipe d'accueil « Immunologie, Immunopathologie et Immunodiagnostic », Ecole doctorale Sciences de la Vie et de l'Environnement, Université d'Antananarivo.
- Quartier Général Opérationnel du Ministère de la Santé Malagasy (Participation aux réunions et aux différentes commissions)
- ANDRIANAIVOARIMANANA. Membre GOARN depuis 2018.
- S. RAHELINIRINA. Membre collaborateur de « African Leptospirosis Network » depuis 2016.
- M. RAJERISON : Membre du « WHO Regional Rapid Responses Team » depuis 2011.
- Expertise : Validation d'un guide de l'OMS « WHO guidance for plague surveillance, diagnosis, prevention and control »

Unité de Recherche sur le Paludisme

Introduction

L'unité de recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar (URP) œuvre essentiellement sur l'aspect parasitologique du paludisme. Les activités de l'unité portent sur l'évaluation de l'efficacité des antipaludiques, le génotypage de *P. falciparum* incluant le typage des marqueurs génétiques de la résistance aux antipaludiques, la détection des infections plasmodiales, et la surveillance épidémiologique de la maladie. Elle a aussi une activité de formation pour les professionnels de santé.

I. Activités

I.1. Activités de santé publique

Le présent rapport porte sur : (i) les activités en laboratoire dans le cadre du Projet TET 2020 axé sur le Test d'Efficacité Thérapeutique des médicaments à base des dérivés d'artémisinine recommandés pour la prise en charge du paludisme non compliqué selon la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar ; (ii) l'étude préliminaire du paludisme urbain à Toliara ; et (iii) la détection des hémoparasites chez les zébus (*Bos indicus*) à Mananjary.

Activités coordonnées par l'entité

- Test d'Efficacité Thérapeutique (Projet TET) des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine. 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 testés afin d'identifier des isolats associés à des véritables échecs thérapeutiques suite au traitement par des dérivés d'artémisinine. Ce faisant, on ouvre la voie vers l'identification d'autres marqueurs génétiques de la résistance à l'artémisinine : Fiche **PALU-TET**.
- Etude préliminaire du paludisme urbain à Toliara : Fiche **PALU-Urbain**.
- Détection de l'infection plasmodiale chez l'homme, et de l'infection par *Babesia* chez les bovins à Mananjary : Fiche **PALU-Babesia**.

II. Faits marquants de l'année

Au cours de l'année 2021, dans l'optique de se préparer pour la création de l'Unité de Parasitologie résultant de la fusion entre l'Unité de Recherche sur le Paludisme et l'Unité Helminthiases, le perfectionnement des techniciens et des ingénieurs de recherche en microscopie était une de nos priorités. Aussi, différentes standardisations de modes opératoires ont été faites pour la détection des hémoparasites des faunes sauvages dont *Babesia sp* et *Trypanosoma sp*. Par PCR suivie de séquençage, nous avons mis en évidence une forte prévalence de l'infection par *Babesia bovis* chez *Bos indicus* à Mananjary.

III. Perspectives pour 2022

Dans le cadre du projet RISE financé par PMI/USAID, l'Unité de Parasitologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (UP/IPM) poursuivra la surveillance de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques à Madagascar. Compte tenu de l'insécurité à Vohitromby dans le district de santé de Farafangana (côte sud-est), les sites d'études sous la responsabilité de l'Institut Pasteur de Madagascar seront à Antanimbary dans

le district de santé de Maevatanana (côte nord-ouest) et à Antsenavolo dans le district de santé de Mananjary (côte sud-est).

UP/IPM participera à l'encadrement des sessions de formation en microscopie pour la détection des infections plasmodiales ainsi qu'à la réalisation des enquêtes sur terrain sur la bilharziose et le paludisme.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

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

Personnel permanent

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

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

Liste des publications parues en 2021

- **Parasites and diet as main drivers of the Malagasy gut microbiome richness and function.** Mondot S*, Poirier P*, Abou-Bacar A, Greigert V, Brunet J, Nourrisson C, Randrianarivojosia M, Razafindrakoto JL, Morel E, Rakotomalala RS, Leclerc M, Le Roux K, Monot C, Lepage P, Candolfi E. Sci Rep. 2021 Sep 3;11(1):17630. **IF : 4,379.**

- **In silico characterisation of putative *Plasmodium falciparum* vaccine candidates in African malaria populations.** Ajibola O*, Diop MF*, Ghansah A, Amenga-Etego L, Golassa L, Apinjoh T, [Randrianariveolosia M](#), Maiga-Ascofare O, Yavo W, Bouyou-Akotet M, Oyebola KM, Andagalu B, D'Alessandro U, Ishengoma D, Djimde AA, Kamau E, Amambua-Ngwa A. *Sci Rep.* 2021 Aug 10;11(1):16215. **IF : 4,379.**
- **An open dataset of *Plasmodium falciparum* genome variation in 7,000 worldwide samples.** MalariaGEN, Ahouidi A, Ali M, Almagro-Garcia J, Amambua-Ngwa A, Amaratunga C, Amato R, Amenga-Etego L, Andagalu B, Anderson TJC, Andrianaranjaka V, Apinjoh T, Ariani C, Ashley EA, Auburn S, Awandare GA, Ba H, Baraka V, Barry AE, Bejon P, Bertin GI, Boni MF, Borrmann S, Bousema T, Branch O, Bull PC, Busby GBJ, Chookajorn T, Chotivanich K, Claessens A, Conway D, Craig A, D'Alessandro U, Dama S, Day NP, Denis B, Diakite M, Djimdé A, Dolecek C, Dondorp AM, Drakeley C, Drury E, Duffy P, Echeverry DF, Egwang TG, Erko B, Fairhurst RM, Faiz A, [SehenoFanello CA](#), Fukuda MM, Gamboa D, Ghansah A, Golassa L, Goncalves S, Hamilton WL, Harrison GLA, Hart L, Henrichs C, Hien TT, Hill CA, Hodgson A, Hubbard C, Imwong M, Ishengoma DS, Jackson SA, Jacob CG, Jeffery B, Jeffreys AE, Johnson KJ, Jyothi D, Kamaliddin C, Kamau E, Kekre M, Kluczynski K, Kochakarn T, Konaté A, Kwiatkowski DP, Kyaw MP, Lim P, Lon C, Loua KM, Maïga-Ascofaré O, Malangone C, Manske M, Marfurt J, Marsh K, Mayxay M, Miles A, Miotto O, Mobegi V, Mokuolu OA, Montgomery J, Mueller I, Newton PN, Nguyen T, Nguyen TN, Noedl H, Nosten F, Noviyanti R, Nzila A, Ochola-Oyier LI, Ocholla H, Oduro A, Omedo I, Onyamboko MA, Ouedraogo JB, Oyebola K, Pearson RD, Peshu N, Phyto AP, Plowe CV, Price RN, Pukrittayakamee S, [Randrianariveolosia M](#), Rayner JC, Ringwald P, Rockett KA, Rowlands K, Ruiz L, Saunders D, Shayo A, Siba P, Simpson VJ, Stalker J, Su XZ, Sutherland C, Takala-Harrison S, Tavul L, Thathy V, Tshetu A, Verra F, Vinetz J, Wellems TE, Wendler J, White NJ, Wright I, Yavo W, Ye H. *Wellcome Open Res.* 2021 Jul 13;6:42. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16168.2. eCollection 2021. **IF : 2,727.**
- **Diversity, distribution, and drivers of *Polychromophilus* infection in Malagasy bats.** Rasoanoro M, Goodman SM, [Randrianariveolosia M](#), Rakotondratsimba M, Dellagi K, Tortosa P, Ramasindrazana B. *Malar J.* 2021 Mar 20;20(1):157. **IF : 2,979.**
- **School-Based Serosurveys to Assess the Validity of Using Routine Health Facility Data to Target Malaria Interventions in the Central Highlands of Madagascar.** Steinhardt LC, 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, [Randrianariveolosia M](#), Vigan-Womas I. *J Infect Dis.* 2021 Mar 29;223(6):995-1004. **IF : 5,226.**

V.2. Communications orales

- **Résistance aux pyréthrinoïdes et au DDT chez la population d'*Anopheles arabiensis* de Marovoay, Madagascar.** Tsiriniaina Rakotondranaivo, Ousmane Ndiath, [Milijaona Randrianariveolosia](#). XXV les Actualités du Pharo - 6 au 8 Octobre 2021 – Marseille, France.
- **Infections plasmodiales à non-*Plasmodium falciparum* à Madagascar.** [Dina Randriamiarinjatovo](#), [Seheno Razanatsiorimalala](#), [Milijaona Randrianariveolosia](#). Conférence Scientifique Paludisme 2021 –Troisième édition – CCI Ivato – 4 au 5 novembre 2021.
- **Paludisme à *Plasmodium vivax* introduit sur les hautes terres centrales de Madagascar.** Nomena Randriambelomanana, [Dina Randriamiarinjatovo](#), [Elie Noro Rabolimalala](#), [Seheno Razanatsiorimalala](#), [Milijaona Randrianariveolosia](#). Conférence Scientifique Paludisme 2021 – Troisième édition – CCI Ivato – 4 au 5 novembre 2021.

- **Test de diagnostic rapide (mRDT) au niveau communautaire à Madagascar : faut-il multiplier les réalisateurs ?** Seheno Razanatsiorimalala, Elie Noro Rahlimalala, Harisoa Tseheho, Masiarivony Ravaoarimanga, Dina Randriamiarinjatovo, Milijaona Randrianarivehojosia. Conférence Scientifique Paludisme 2021 –Troisième édition – CCI Ivato – 4 au 5 novembre 2021.
- **Persistance du paludisme dans la commune d'Ankililoaka (Toliara) dans la région subaride du sud-ouest de Madagascar.** Arsène Indriambelo, Geoffroy Tsimihefozafy, Tsiriniaina Rakotondranaivo, Jemima Ravelonarivo, Myria Rasoavolonjanahary, Dina Randriamiarinjatovo, Seheno Razanatsiorimalala, Nandrasa Tiava, Milijaona Randrianarivehojosia. Conférence Scientifique Paludisme 2021 –Troisième édition – CCI Ivato – 4 au 5 novembre 2021.
- **Antimalarial herbal remedy H22 is inactive against *Plasmodium sp.*** Mamy Arilandy Rakotomamonjy, Arsène Indriambelo, Milijaona Randrianarivehojosia. Conférence Scientifique Paludisme 2021 –Troisième édition – CCI Ivato – 4 au 5 novembre 2021.

V.3. Communications affichées

- **Fixation et circulation de *Plasmodium vivax* à Madagascar.** Randriamiarinjatovo D, Razanatsiorimalala S, Randrianarivehojosia M. XXV^{ème} Actualités du Pharo - 6 au 8 Octobre 2021 – Marseille.
- **Vecteurs de *Plasmodium spp* et indicateurs entomologiques six mois après aspersion intradomiciliaire de Pyrimiphos-méthyl (actellic 300 cs) à Ankililoaka (Toliara II, Madagascar).** Rakotondranaivo T, Tsimihefozafy G, Indriambelo A, Mahatombo JD, Tiava N, Randrianarivehojosia M. XXV^{ème} Actualités du Pharo - 6 au 8 Octobre 2021 – Marseille.
- **Test de diagnostic rapide (mRDT) au niveau communautaire à Madagascar : faut-il multiplier les réalisateurs ?** Razanatsiorimalala S, Rahlimalala EN, Tseheho H, Ravaoarimanga M, Randriamiarinjatovo D, Randrianarivehojosia M. XXV^{ème} Actualités du Pharo - 6 au 8 Octobre 2021 – Marseille.

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

- Rakotondranaivo Tsiriniaina, 12 Février 2021, Université de Mahajanga, 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).
- Randriambelomanana Noro Nomena, 28 Septembre 2021, Université d'Antananarivo, Faculté de Médecine. Multiplicité de l'infection plasmodiale a *Plasmodium falciparum* sur les hautes terres centrales de Madagascar. Thèse en vue de l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine humaine.

Unité de Virologie

Introduction

Les activités de l'unité de virologie sont orientées vers la recherche biomédicale et la surveillance des maladies infectieuses. Elles se divisent en cinq domaines principaux : (1) les virus respiratoires (principalement la grippe saisonnière, le virus respiratoire syncytial et le SARS-CoV2), (2) les virus entériques (poliovirus et autres entérovirus), (3) les maladies virales éruptives (rougeole et rubéole) (4) les arbovirus (dengue, chikungunya et fièvre de la vallée du Rift), et (5) les virus zoonotiques (rage) et émergents.

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 le 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, dans la région, capables de faire le diagnostic de certaines infections virales affectant l'homme ou l'animal. L'unité dispose par ailleurs d'un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (LSB3), équipé entre autres de « boîtes à gants », permettant de répondre aux exigences internationales en termes de sécurité 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 impliquant des partenaires malgaches (Ministère de la santé publique, Ministère de l'Agriculture, de l'Élevage et de la Pêche, Universités) mais aussi internationaux (Institut Pasteur à Paris, US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), CIRAD, Princeton University, University of Chicago, 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**
- Epidémiologie et diversité génétique des Entérovirus à Madagascar : Découverte de la partie cachée de l'écosystème des Entérovirus : Fiche **Viro-EVinCA&M**
- Virome à haute résolution appliqué aux moustiques et identification de la circulation d'arbovirus chez l'homme : Fiche **Viro-SPILLOVER-MADA**
- Evaluation de trois systèmes de détection rapide du SARS-CoV-2 (Etude multisites de phase 2, en simple aveugle) : Fiche **Viro-EDCTP-Labsuitecase**

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 laboratoire de la COVID-19 à Madagascar : Fiche **Viro-Surv-COVID**
- Surveillance intégrée de la grippe et des infections respiratoires aiguës à Madagascar : Fiche **Viro-Surv-GIR**

- Surveillance des cas de décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo : Fiche **Viro-Surv-DCDIRA**
- Surveillance hospitalière du VRS associé aux infections respiratoires aiguës sévères chez les enfants moins de 5 ans : Fiche **Viro-Surv-SARI-RSV**
- Surveillance des paralysies flasques aiguës et de la poliomyélite à Madagascar : Fiche **Viro-Surv-Polio-PFA**
- Surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement : Fiche **Viro-Surv-Polio-Env**
- Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins 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

En termes de santé publique, au regard des activités menées par l'unité de virologie, l'année 2021 a été marquée par deux vagues de COVID-19, la « réapparition » de la grippe, l'identification de virus dérivés de souche vaccinale de poliovirus de type 1 (VDPV1), une épizootie/épidémie de Fièvre de la vallée du Rift (FVR). Dès le début de la pandémie de COVID-19, l'unité de virologie a mis en place le diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2. Suite à la réémergence du virus à Madagascar en février 2021, l'unité de virologie a de nouveau adapté son mode de fonctionnement afin d'augmenter ses capacités d'analyses journalières et ainsi de soutenir l'effort national vis-à-vis du SARS-CoV-2. En 2021, l'unité a reçu et testé 18 255 prélèvements. Parmi ceux-ci, 5 329 ont été testés positifs dont 5 025 nouveaux cas. En parallèle, l'unité de virologie a renforcée ses capacités de séquençage de nouvelle génération (ou NGS, *Next Generation Sequencing*) en février 2021 afin de caractériser les souches de SARS-CoV-2 détectées à Madagascar et d'identifier les variants circulants. Au total, 850 échantillons positifs au SARS-CoV-2 ont été sélectionnés pour effectuer le séquençage du génome viral. Ces échantillons provenaient d'une part des prélèvements reçus à l'IPM (532) et d'autre part du Laboratoire d'Analyses Médicales Malagasy (LA2M) (318). Parmi ceux-ci, 718 séquences complètes et interprétables du virus SARS-CoV-2 ont été obtenues (84.5%). Les données de séquences disponibles couvrent 21 régions de Madagascar. Une partie des séquences obtenues a été déposée sur la plateforme GISAID (*Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*). Enfin, 162 échantillons ayant une charge virale $30 < Ct < 32$, pour lesquels le séquençage n'était pas possible, ont été testés par RT-PCR de criblage afin de détecter la présence de certaines mutations spécifiques de variants d'intérêt. Au cours des deuxième et troisième vagues épidémiques de SARS-CoV-2 survenues en 2021, ces activités sont devenues prioritaires, impactant l'ensemble des activités de recherche et de surveillance de l'unité de virologie pendant plusieurs semaines.

En juillet 2021, le CNRG a de nouveau détecté la présence de virus grippaux qui n'avaient plus été détectés depuis l'apparition de COVID-19 en mars 2020 à Madagascar. Le LNR Poliomyélite a lui mis en évidence la présence de VDPV1 dans les prélèvements des selles (cas de PFA – Paralyse Flasque Aigüe – et contacts) et les prélèvements environnementaux (eaux usées, surveillance environnementale). Enfin, une épizootie de fièvre de la Vallée de Rift sur des zones étendues de Madagascar a été observée au second trimestre 2021. Le CNR Arbovirus a participé à l'investigation multidisciplinaire de l'épizootie/épidémie menée dans le district de Mananjary et dans la proposition de lutte en collaboration avec le Ministère de la Santé Publique.

Concernant les différents contrôles externes de la qualité (CEQ) auxquels les différents laboratoires de l'unité de virologie participent, le CNRG a obtenu pour la 8^{ème} année consécutive le score maximal au CEQ de la grippe coordonné par l'OMS. Par ailleurs, un taux de réussite de 100% a aussi été obtenu au premier CEQ sur le SARS-CoV-2 également organisé par l'OMS ainsi qu'aux trois séries de CEQ GeneXpert

COVID-19. Il en est de même pour le test de capacité en différenciation intra typique et VDPV mené par le LNR Polio ainsi que pour les tests de capacité sérologique rougeole et rubéole du LNR Rougeole-Rubéole.

En raison de la pandémie de COVID-19, les scientifiques de l'unité de virologie n'ont pu participer aux conférences internationales auxquelles ils devaient se rendre pour y exposer leurs résultats sous format de communications orales et affichées (Cf. communications). En termes de publications, 17 articles ont été publiés au cours de l'année.

Enfin, après une année passée à la tête de l'unité de virologie, le Dr Philippe DUSSART a été appelé début septembre à d'autres responsabilités au sein de l'IPM. Le Dr Vincent LACOSTE lui a succédé à compter du 14 septembre 2021.

III. Perspectives pour 2022

En termes de surveillance des maladies à potentielles épidémiques, l'unité de virologie va continuer à appuyer techniquement la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique, à travers la mise en place des nouveaux Centre de Santé Biologiques référents (CSB-R) et en étendant la surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement à de nouvelles zones.

L'implémentation en 2021 du séquençage NGS à l'aide de deux types de technologies, l'ISEq100 d'Illumina et le MinION d'Oxford Nanopore Technologies, nous a permis cette année de séquencer 850 souches de SARS-CoV-2 détectées à Madagascar. Nous avons en parallèle mis en place le séquençage génomique du Virus Respiratoire Syncytial (VRS). L'objectif en 2022 est de renforcer les activités de séquençage NGS des virus SARS-CoV-2 et du VRS et de les élargir à d'autres pathogènes d'intérêt pour l'unité, en particulier le virus de la fièvre de la vallée du Rift ou encore les entérovirus. L'implémentation de pipelines d'analyses bioinformatiques associées est primordiale. Nous devons renforcer ces aspects au sein de l'unité de virologie en vue de la création d'une plateforme dédiée.

Par ailleurs, au-delà des aspects scientifiques une réflexion doit être menée cette année au niveau de l'infrastructure afin d'améliorer le plateau technique existant et d'être en mesure d'accueillir des personnels supplémentaires sur des périodes plus ou moins longues (statutaires/stagiaires/missionnaires).

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Philippe DUSSART, Chef d'Unité, PharmD, PhD (→ août 2021)
- Vincent LACOSTE, Chef d'Unité, PhD, HDR (depuis le 14 septembre 2021).
- 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
- Médecin d'étude clinique : 1
- Manager de Projet : 1
- Ingénieur : 3
- Techniciens : 7
- Data Manager : 1
- Agents de Laboratoire : 2
- Animalier : 1

Le personnel non permanent

- Médecin d'étude Clinique : 1
- Ingénieur : 2
- Manager de Projet : 1
- Secrétaire : 1
- Techniciens : 5
- Agent de saisie : 1
- Animalier : 1
- Agent préleveur : 1

Les stagiaires

- Thèse de Science : 3

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Cross-sectional cycle threshold values reflect epidemic dynamics of COVID-19 in Madagascar.** Andriamandimby SE, Brook CE, Razanajatovo N, Randriambolamanantsoa TH, Rakotondramanga JM, Rasambainarivo F, Raharimanga V, Razanajatovo IM, Mangahasimbola R, Razafindratsimandresy R, Randrianarisoa S, Bernardson B, Rabarison JH, Randrianarisoa M, Nasolo FS, Rabetombosoa RM, Ratsimbazafy AM, Raharinosy V, Rabemananjara AH, Ranaivoson CH, Razafimanjato H, Rendremanana R, Héraud JM, Dussart P. *Epidemics*. 2021 Nov 29;38:100533. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100533. **IF : 4,396.**
- **Challenges in evaluating risks and policy options around endemic establishment or elimination of novel pathogens.** Metcalf CJE, Andriamandimby SE, Baker RE, Glennon EE, Hampson K, Hollingsworth TD, Klepac P, Wesolowski A. *Epidemics*. 2021 Nov 17;37:100507. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100507. **IF : 4,396.**
- **A year of genomic surveillance reveals how the SARS-CoV-2 pandemic unfolded in Africa.** Wilkinson E, Giovanetti M, Tegally H, San JE, Lessells R, Cuadros D, Martin DP, Rasmussen DA, Zekri ARN, Sangare AK, Ouedraogo AS, Sesay AK, Priscilla A, Kemi AS, Olubusuyi AM, Oluwapelumi AOO, Hammami A, Amuri AA, Sayed A, Ouma AEO, Elargoubi A, Ajayi NA, Victoria AF, Kazeem A, George A, Trotter AJ, Yahaya AA, Keita AK, Diallo A, Kone A, Souissi A, Chtourou A, Gutierrez AV, Page AJ, Vinze A, Iranzadeh A, Lambisia A, Ismail A, Rosemary A, Sylverken A, Femi A, Ibrahim A, Marycelin B, Oderinde BS, Bolajoko B, Dhaala B, Herring BL, Njanpop-Lafourcade BM, Kleinhans B, McInnis B, Tegomoh B, Brook C, Pratt CB, Scheepers C, Akoua-Koffi CG, Agoti CN, Peyrefitte C, Daubenberger C, Morang'a CM, Nokes DJ, Amoako DG, Bugembe DL, Park D, Baker D, Doolabh D, Ssemwanga D, Tshiabuila D, Bassirou D, Amuzu DSY, Goedhals D, Omuoyo DO, Maruapula D, Foster-Nyarko E, Lusamaki EK, Simulundu E, Ong'era EM, Ngabana EN, Shumba E, El Fahime E, Lokilo E,

Mukantwari E, Philomena E, Belarbi E, Simon-Loriere E, Anoh EA, Leendertz F, Ajili F, Enoch FO, Wasfi F, Abdelmoula F, Mosha FS, Takawira FT, Derrar F, Bouzid F, Onikepe F, Adeola F, Muyembe FM, Tanser F, Dratibi FA, Mbunsu GK, Thilliez G, Kay GL, Githinji G, Zyl G, Awandare GA, Schubert G, Maphalala GP, Ranaivoson HC, Lemriss H, Anise H, Abe H, Karray HH, Nansumba H, Elgahzaly HA, Gumbo H, Smeti I, Ayed IB, Odia I, Boubaker IBB, Gaaloul I, Gazy I, Mudau I, Ssewanyana I, Konstantinus I, Lekana-Douk JB, Makangara JCC, Tamfum JJM, Heraud JM, Shaffer JG, Giandhari J, Li J, Yasuda J, Mends JQ, Kiconco J, Morobe JM, Gyapong JO, Okolie JC, Kayiwa JT, Edwards JA, Gyamfi J, Farah J, Nakaseegu J, Ngoi JM, Namulondo J, Andeko JC, Lutwama JL, O'Grady J, Siddle K, Adeyemi KT, Tumedi KA, Said KM, Hae-Young K, Duedu KO, Belyamani L, Fki-Berrajah LF, Singh L, Martins LDO, Tyers L, Ramuth M, Mastouri M, Aouni M, Hefnawi ME, Matsheka MI, Kebabonye M, Diop M, Turki M, Paye M, Nyaga MM, Mareka M, Damaris MM, Mburu MW, Mpina M, Nwando M, Owusu M, Wiley MR, Youtchou MT, Ayekaba MO, Abouelhoda M, Seadawy MG, Khalifa MK, Sekhele M, Ouadghiri M, Diagne MM, Mwenda M, Allam M, Phan MVT, Abid N, Touil N, Rueni N, Kharrat N, Ismael N, Dia N, Mabunda N, Hsiao NY, Silochi NB, Nsenga N, Gumede N, Mulder N, Ndodo N, Razanajatovo N, Iguosadolo N, Judith O, Kingsley OC, Sylvanus O, Peter O, Femi O, Idowu O, Testimony O, Chukwuma OE, Ogah OE, Onwuamah CK, Cyril O, Faye O, Tomori O, Ondoa P, Combe P, Semanda P, Oluniyi PE, Arnaldo P, Quashie PK, Dussart P, Bester PA, Mbala PK, Ayivor-Djanie R, Njouom R, Phillips RO, Gorman R, Kingsley RA, Carr RAA, Kabbaj SE, Gargourri S, Masmoudi S, Sankhe S, Lawal SB, Kassim S, Trabelsi S, Metha S, Kammoun S, Lemriss S, Agwa SHA, Calvignac-Spencer S, Schaffner SF, Doumbia S, Mandanda SM, Aryeetey S, Ahmed SS, Elhamoumi S, Andriamandimby S, Tope S, Lekana-Douki S, Prosolek S, Ouangraoua S, Mundeke SA, Rudder S, Panji S, Pillay S, Engelbrecht S, Nabadda S, Behillil S, Budiaki SL, Van der Welf S, Mashe T, Aanniz T, Mohale T, Le-Viet T, Schindler T, Anyaneji UJ, Chinedu U, Ramphal U, Jessica U, George U, Fonseca V, Enouf V, Gorova V, Roshdy WH, Ampofo WK, Preiser W, Choga WT, Bediako Y, Naidoo Y, Butera Y, de Laurent ZR, Sall AA, Rebai A, von Gottberg A, Kouriba B, Williamson C, Bridges DJ, Chikwe I, Bhiman JN, Mine M, Cotton M, Moyo S, Gaseitsiwe S, Saasa N, Sabeti PC, Kaleebu P, Tebeje YK, Tessema SK, Happi C, Nkengasong J, de Oliveira T. *Science*. 2021 Oct 22;374(6566):423-431. doi: 10.1126/science.abj4336. Epub 2021 Sep 9. **IF : 47,728.**

- **Seroprevalence of ancestral and Beta SARS-CoV-2 antibodies in Malagasy blood donors.** Razafimahatratra SL, Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Dussart P, Sahondranirina PH, Randriamanantany ZA, Schoenhals M. *Lancet Glob Health*. 2021 Oct;9(10):e1363-e1364. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00361-2. **IF : 26,763.**
- **Genotype Diversity and Spread of White Spot Syndrome Virus (WSSV) in Madagascar (2012-2016).** Onihary AM, Razanajatovo IM, Rabetafika L, Bastaraud A, Heraud JM, Rasolofo V. *Viruses*. 2021 Aug 28;13(9):1713. doi: 10.3390/v13091713. **IF : 5,048.**
- **Household transmission of COVID-19 among the earliest cases in Antananarivo, Madagascar.** Ratovoson R, Razafimahatratra R, Randriamanantsoa L, Raberahona M, Rabarison HJ, Rahaingovahoaka FN, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Dussart P, Schoenhals M, Randria MJDD, Heraud JM, Randremanana RV. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 Aug 10. doi: 10.1111/irv.12896. **IF : 4,380.**
- **Validation of a redesigned pan-poliovirus assay and real-time PCR platforms for the global poliovirus laboratory network.** Sun H, Harrington C, Gerloff N, Mandelbaum M, Jeffries-Miles S, Apostol LNG, Velencie MALD, Shaikat S, Angez M, Sharma DK, Nalavade UP, Pawar SD, Simbu EP, Andriamamonjy S, Razafindratsimandresy R, Vega E. *PLoS One*. 2021 Aug 6 ;16(8) :e0255795. doi : 10.1371/journal.pone.0255795. **IF : 3,240.**
- **Influenza surveillance capacity improvements in Africa during 2011-2017.** Igboh LS, McMorrow M, Tempia S, Emukule GO, Nzussouo NT, MaCarron M, Williams T, Weatherspoon V, Moen A, Fawzi D,

- Njouom R, Nakoune E, Dauoda C, Kavunga-Membo H, Okeyo M, [Heraud JM](#), Mambule IK, Sow SO, Tivane A, Lagare A, Adebayo A, Dia N, Mmbaga V, Maman I, Lutwama J, Simusika P, Walaza, Mangtani P, Nguipdop-Djomo P., Cohen C, Azziz-Baumgartner E, ANISE Network Working Group. *Influenza Other Resp. Vir.* 2021 Jul;15(4):495-505. doi : 10.1111/irv.12818. **IF : 4,380.**
- **Correlating indoor and outdoor temperature and humidity in a sample of buildings in tropical climates.** Pan J, Tang J, Caniza M, [Heraud JM](#), Koay E, Lee HK, Lee CK, Li Y, Ruiz AN, Santillan-Salas CF, Marr LC. *Indoor Air.* 2021 Jun 17. doi: 10.1111/ina.12876. Online ahead of print. **IF : 5,770.**
 - **SARS-CoV-2 antibody seroprevalence follow-up in Malagasy blood donors during the 2020 COVID-19 Epidemic.** Schoenhals M, Rabenindrina N, Rakotondramanga JM, [Dussart P](#), Randremanana R, [Heraud JM](#), [Andriamandimby SF](#), Sahondraniaina PH, Vololoniaina MCA, Randriatsarafara FM, Rasolofo V, Randriamanantany ZA, Spiegel A. *EBioMedicine.* 2021 Jun;68 :103419. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103419. **IF : 8,143.**
 - **Influenza and COVID-19: What does co-existence mean?** Chotpitayasunondh T, Fischer TK, [Heraud JM](#), Hurt AC, Monto AS, Osterhaus A, Shu Y, Tam JS. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021 May;15(3):407-412. doi: 10.1111/irv.12824. **IF : 4,380.**
 - **The challenge of achieving immunity through multiple-dose vaccines in Madagascar.** Jones FK, Mensah K, [Heraud JM](#), Randriatsarafara FM, Metcalf CJ, Wesolowski A. *Am J Epidemiol.* 2021 May 22;kwab145. doi: 10.1093/aje/kwab145. Online ahead of print. **IF : 4,897.**
 - **External quality assessment of Rift Valley fever diagnosis in countries at risk of the disease: African, Indian Ocean and Middle-East regions.** Pedarrieu A, Mellouli FE, Khallouki H, Zro K, Sebbar G, Sghaier S, Madani H, Bouayed N, Lo MM, Diop M, Mamy ABOE, Barry Y, Dakouo M, Traore A, Gagara H, Souley MM, Acha S, Mapaco L, Chang'a J, Nyakilinga D, Lubisi BA, Tshabalala T, [Filippone C](#), [Heraud JM](#), Chamassy SB, Achiraffi A, Keck N, Grard G, Mohammed KAA, Alrizqi AM, Cetre-Sossah C. *PLoS One.* 2021 May 19;16(5):e0251263. doi: 10.1371/journal.pone.0251263. **IF : 3,240.**
 - **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 GT, Hanitriniaina C, Randrianarijaona A, Mangahasimbola RT, Hierink F, Ramiandrisoa R, Nely J, [Heraud JM](#), [Andriamandimby SF](#), Baril L, Metclaf CJE, Hampson K. *PloS Negl Trop Dis.* 2021 Apr 26; 15(4):e0008821. doi : 10.1371/journal.pntd.0008821. **IF : 4,411.**
 - **Efforts Towards Polio Eradiction in Madagascar: 1997 to 2017.** Nimpa MM, Razafiarivao NR, Robinson A, Fidiniaina MR, [Razafindratsimandresy R](#), Masembe YV, Ramonjisoa CB, Kouadio IK, Nyazy IKK, Simpore M, Ndiaye CF, Okeibunior JC. *J Immunol Sci.* 2021 Apr 13;Spec Issue(2):1102. doi : 10.29245/2578-3009/2021/S2.1102. **IF: 0.**
 - **Monitoring for outbreak associated excess mortality in an African city: Detection limits in Antananarivo, Madagascar.** Rasambainarivo F, Rasoanomenjanahary A, [Rabarison JH](#), Ramiadantsoa T, Ratovoson R, Randremanana R, Randrianarisoa S, Rajeev M, Masquelier B, [Heraud JM](#), Metcalf CJE, Rice BJ. *Int J Infect Dis.* 2021 Feb;103:338-342 Doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.182. **IF : 3,623.**
 - **The COVID-19 Epidemic in Madagascar: clinical description and laboratory results of the first wave, March-September 2020.** Randremanana R, [Andriamandimby SF](#), Rakotondramanga JM, [Razanajatovo N](#), Mangahasimbola R, Randriambolamanantsoa T, [Ranaivoson H](#), Rabemananjara H, [Razanajatovo I](#), [Razafindratsimandresy R](#), [Rabarison J](#), Brook C, Rakotomanana F, Rabetombosoa R, [Razafimanjato H](#), Ahyong V, [Raharinosy V](#), Raharimanga V, Raharinantoanina S, Randrianarisoa M, Bernardson B, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Tato C, Derisi J, [Dussart P](#), Vololoniaina M, Randriatsarafara F, Randriamanantany Z, [Heraud JM](#). *Influenza Other Respir Viruses.* 2021 Jan 15. doi : 10.1111/irv.12845. **IF : 4,380.**

V.2. Communications orales

- **Surveillance of RSV-related SARI in Madagascar.** WHO virtual meeting to review progress in phase-2 of the RSV surveillance based on the GISRS. 18, 21-22 juin 2021.
- **Studying RSV genetic profile and circulation dynamic in madagascar.** NICD RSV whole genome sequencing virtual training course (FSPI project). 23-24 novembre 2021.

V.3. Communications affichées

- **Impact of Covid-19 outbreak on the circulation patterns of seasonal respiratory viruses in Madagascar.** ISIRV-WHO virtual Conference. Covid-19, Influenza and RSV: Surveillance-informed prevention and treatment. 19-21 octobre 2021.
- **Epidemiological and biological aspects of RSV based on 11 years-surveillance of SARI in Madagascar.** 6th ResVINET virtual Conference. 10-12 novembre 2021.
- **Unravelling circulation dynamics of RSV based on 10 years of ARI surveillance in Madagascar (2011-2021).** 6th ResVINET virtual Conference. 10-12 novembre 2021.

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

- Néant

Centre de Ressources Biologiques

Introduction

L'Institut Pasteur de Madagascar, compte tenu de son expertise, de la richesse et de l'originalité de son patrimoine biologique, fait partie depuis 2015 des instituts du Pasteur Network impliqués dans la mise en œuvre du projet PIBnet - Pasteur International Bioressources network. Dans ce contexte, un Centre de Ressources Biologiques (CRB) 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 2021, aucune nouvelle inclusion n'a été faite à cause de la charge de travail due à la gestion de la pandémie de la COVID-19. Cependant, des discussions avec les unités de recherche ont été menées pour les collections prévisionnelles de 2022. De plus, cette année a été mise à profit pour le développement de nouvelles connaissances et compétences pour le personnel en matière de Biobanking à travers diverses 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 Recherche Clinique. L'utilisation de ce logiciel permettrait d'assurer la traçabilité et le suivi des collections hébergées au sein du CRB-IPM. Par ailleurs, le CRB-IPM travaille en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris pour l'amélioration des systèmes de gestion des collections et des bases de données associées.

II. Faits marquants de l'année

En 2021, le CRB-IPM a pu :

- Mettre à jour les documents d'enregistrement pour assurer le système qualité au sein du service ;
- Améliorer les compétences du personnel à travers des formations en ligne ;
- Appuyer l'Unité de Virologie dans les activités liées au diagnostic de la COVID-19.

III. Perspectives pour 2022

Au cours de l'année 2022, 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 mettra en place une stratégie opérationnelle pour améliorer la visibilité nationale et internationale du Centre et de ses collections. Une étude des besoins des éventuels collaborateurs sera effectuée pour pouvoir satisfaire leur demande. Par ailleurs, le CRB recherchera de nouvelles collaborations à l'échelle régionale (Afrique et de l'Océan Indien) et internationale pour l'inclusion et/ou la valorisation des collections.

IV. Personnel de l'entité

Cadres scientifiques :

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

Personnels permanents :

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



V. Productions scientifiques

- Néant

Cellule Laboratoire Mobile

Introduction

Afin de renforcer la surveillance des maladies infectieuses, en particulier celles à potentiel épidémique à Madagascar, et de faire face aux urgences sanitaires, 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.

Créée le 22 octobre 2019, la Cellule Laboratoire Mobile (CLM) est chargée d'organiser la gestion et le déploiement du Laboratoire mobile.

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 de la maintenance du « véhicule » qui est assurée 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 associés.

II. Faits marquants de l'année

En 2021, le Laboratoire Mobile a participé à une mission d'investigation multidisciplinaire de l'épizootie/épidémie de la fièvre de la Vallée du Rift (FVR) dans le district sanitaire de Mananjary du 22 avril au 6 mai. Dans ce cadre, des échantillons collectés chez des patients (103) et chez des animaux (6) ont été analysés par une technique RT-PCR en temps réel dans le laboratoire mobile. Les résultats ont été par la suite validés et confirmés au laboratoire à l'Unité de Virologie de l'IPM.



III. Perspectives pour 2022

- 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.
- 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 (15% ETP).
- 1 Technicien logistique (60% ETP).

Centre de Biologie Clinique

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

I. Activités

Activités coordonnées par l'entité

Réalisation des analyses de biologie médicale réparties en 4 secteurs techniques : Hématologie, Biochimie et sérologie, Microbiologie et Anatomopathologie (fiches **CBC** et **LACP**). Les analyses non réalisées au laboratoire sont sous-traitées au laboratoire CERBA et à l'unité des mycobactéries de l'IPM.

En 2021, la sous-traitance d'analyses au laboratoire CERBA n'a pu reprendre qu'en décembre 2021 après la réouverture des frontières.

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

Le laboratoire participe aux activités de recherche de l'IPM et du Pasteur Network. Le laboratoire travaille surtout en collaboration avec les autres unités de recherche de l'IPM. Cependant en 2021, il n'y a pas eu d'activités de recherche conduites en collaboration avec les autres unités de l'IPM.

II. Faits marquants de l'année

- En décembre 2021, le CBC a maintenu son accréditation par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189 (site Ambatofotsikely et site de prélèvement à Ankorondrano).
- Le CBC a augmenté son activité de 58% par rapport à 2020 malgré la pandémie de la COVID-19.

III. Perspectives pour 2022

- Renouvellement de l'accréditation du laboratoire en Juin 2022.
- Extension de la portée d'accréditation en microbiologie : sérologie infectieuse.
- Automatisation des antibiogrammes en microbiologie.
- Changement de technique pour la recherche de *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* par méthode moléculaire sur automate GeneXpert.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

Cadres scientifiques :

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

Personnel permanent : 95

Stagiaires : 9 stagiaires.

Prestataires : 03

Le laboratoire et le Centre de prélèvement compte 93 personnes dont :

- 3 médecins biologistes
- 1 anatomo-pathologiste
- 4 cadres médico-techniques (médecins généralistes)
- 2 responsables qualité
- 1 surveillante
- 2 suppléants de la surveillante
- 1 correspondante qualité
- 41 personnels d'accueil (secrétaires et secrétaires préleveuses)
- 34 techniciens de laboratoire
- 8 aides techniciens
- 1 agent de laboratoire

V. Productions scientifiques

V.1. Publications en 2021

- **Corynebacterium diphtheriae Infection in Mahajanga, Madagascar: First Case Report.** Rakotomalala RS, Andrianirina ZZ, Ratsima E, Randrianandraina P, Randrianirina F, Edosoa GT, Rabenandrianina T, Badell E, Toubiana J, Andrianarimanana D, Brisse S, Rasamindrakotroka A. J Trop Pediatr., Volume 67, Issue 1, February 2021, fmaa064, doi: 10.1093/tropej/fmaa064. **IF: 1,165.**
- **Factors associated with stunted Growth in Children under five years in Antananarivo, Madagascar and Bangui, Central African Republic.** Vonaesch P, Djorie SG*, Kandou KJE*, Rakotondrainipiana M*, Schaeffer L*, Andriatsalama PV, Randriamparany R, Gondje BPG, Nigatoloum S, Vondo SS, Etienne A, Robinson A, Hunald FA, Raharimalala L, Giles-Vernick T, Tondeur L, Randrianirina F, Bastaraud A, Gody J-C, Sansonetti PJ**, Randremanana RV**, AFRIBIOTA Investigators. Maternal Child Health J. 2021 Aug 12. doi: 10.1007/s10995-021-03201-8. **IF: 2,276.**
- **Severe bacterial neonatal infections in Madagascar, Senegal, and Cambodia: A multicentric community-based cohort study.** Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Chheang R, Randrianirina F, Seck A, Ratsima EH, Andrianirina ZZ, Diouf JB, Abdou AY, Goyet S, Ngo V, Pring L, Sok T, Padget M, Sarr FD, Borand L, Garin B, Collard JM, Herindrainy P, De Lauzanne A*, Vray M*, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, BIRDY study group. PLoS Med. 2021 Sept 28; 18(9):e1003681. doi: 10.1371/journal.pmed.1003681. eCollection 2021 Sep. **IF: 11,069.**

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

VI.1. Formations et enseignements

- Formation théorique et pratique du personnel du laboratoire selon les secteurs d'activités, la fonction et le poste.
- Formation théorique et pratique d'un interne qualifiant en biologie médicale.
- Stage d'observation d'étudiants en médecine.
- Stage pratique d'un étudiant en 3^{ème} année de licence paramédicale.
- Encadrement de deux collégiens de l'AEFE pour stage d'observation en orientation professionnelle.

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

- Le CBC et le Laboratoire Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) constitue le Centre national de référence pour *Vibrio cholerae*, *Salmonella* et *Shigella*.
- En 2021, le CBC a isolé :
 - o 7 souches de Shigelle :
 - o 2 *Shigella spp* dans des coprocultures ;
 - o 2 *S. dysenteriae* dont 1 dans un pus profond (péritonite appendiculaire) et 1 dans coproculture ;
 - o 1 *S. flexneri* dans une coproculture ;
 - o 2 *S. sonnei* dans des coprocultures.
 - o 6 souches de Salmonelles :
 - o 3 *S. typhi* dans des hémocultures ;
 - o 1 *S. typhimurium* dans une hémoculture ;
 - o 2 *Salmonella spp* dans des coprocultures.
 - o Absence d'isolement de *V. cholerae* O1 ou O 139.
- 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) intervient dans le contrôle de la salubrité et de la sécurité sanitaire des aliments et des eaux en lien avec la réglementation, les autorités compétentes ou des cahiers des charges spécifiques. Il accompagne également les professionnels de l'agro-alimentaire en réalisant du conseil, des audits et de la formation au niveau de la production (Hazard Critical Control Point – HACCP, ISO 22000, Guides de Bonnes Pratiques – GBPH) ou des laboratoires d'auto-contrôle (microbiologie, chimie, biologie moléculaire, ISO 17025).

Reconnu par le Ministère de l'Agriculture, de l'Élevage et de la Pêche, il est le laboratoire officiel pour le contrôle bactériologique à l'export des produits halieutiques et il 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 du laboratoire des micropolluants permet désormais le dosage des pesticides et des mycotoxines par méthode de multi-résidus (screening sur chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem).

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, ce qui facilite l'exportation des produits agro-alimentaires et agricoles vers l'Union Européenne, vers les Etats-Unis d'Amérique et les pays asiatiques (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).

I. Activités

I.1. Activités de santé publique/services

Dans le cadre de ses activités de service, le LHAE réalise :

- La détection de pathogènes alimentaires et de leurs toxines (*Salmonella*, *Listeria*, *Escherichia coli* entérotoxigènes, *Vibrio*, entérotoxines de staphylocoques...) et autres virus alimentaires (Hépatite A, norovirus...);
- La détection et la quantification des *Legionella* dans les eaux chaudes sanitaires, les eaux de process et les eaux des tours aérorefrigérantes ;
- La détection et le dosage de contaminants chimiques (pesticides, mycotoxines...) dans le but de prévenir le dépassement des limites maximales de résidus et les fraudes alimentaires.

Le LHAE héberge également 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 et réalise :

- Le sérotypage des *Salmonella* spp. isolées en biologie clinique et dans les matrices alimentaires ;
- 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 (Cf. fiche activité LHAE).

II. Faits marquants de l'année

- Le laboratoire des micropolluants au sein du LHAE a débuté ses prestations le 11 janvier 2021. Il a été inauguré le 9 avril 2021 sous l'égide du Ministère de l'Agriculture, de l'Élevage et de la Pêche (MAEP), de la Délégation de l'Union Européenne à Madagascar et aux Comores et en présence de M. Christophe Bouchard, Ambassadeur de France à Madagascar. Ce laboratoire permet

la détection des micropolluants organiques tels que les insecticides et les fongicides. Il a été financé par le MAEP, à travers le Projet CASEF (Projet de Croissance Agricole et de Sécurisation Foncière), via un prêt de la Banque Mondiale, pour un montant de 1 245 332,37 USD.

- En décembre 2021, l'IPM a cosigné la convention de partenariat relative au développement et à la structuration des filières viandes dans le cadre de programme de coopération territoriale européenne INTERREG V Mayotte – Comores – Madagascar 2014-2020. Le LHAE est concerné par le renforcement des capacités analytiques du pays afin de répondre aux exigences de l'Union Européenne pour l'importation de viande bovine, caprine et ovine par un pays tiers (le dosage des résidus de substances autorisées ou non à usage vétérinaire ou zootechnique, le suivi de la résistance aux anti-microbiens, le dépistage des encéphalopathies spongiformes transmissibles...).
- La phase opérationnelle de l'activité WASH-QUALITY (Eau, assainissement et hygiène) du projet Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation (RISE) financé par USAID a débuté au 1^{er} trimestre de l'année 2021. Cette activité vise à évaluer le niveau de pollution fécale et les contaminants chimiques prioritaires dans les points d'eau au niveau des centres de santé primaire (CSB) ou des sources d'eau dans 13 régions de Madagascar pendant la saison des pluies (décembre à mai) et la saison sèche (juin à novembre).
- Le LHAE a obtenu le 3^{ème} renouvellement de son accréditation COFRAC, soit 15 ans d'accréditation (Accréditation COFRAC n°1-1872 -portée disponible à l'adresse www.cofrac.fr). L'audit ayant eu lieu en distanciel, aucune extension d'accréditation n'a été instruite en 2021.

III. Perspectives pour 2022

Les perspectives pour l'année 2022 sont :

- La mise en place du dosage des métaux dans les eaux et dans les aliments (Nickel, Plomb, Mercure, Cadmium...) par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) ;
- L'accompagnement du LHAE dans le cadre de la convention INTERREG pour l'accréditation du laboratoire notamment pour la détection des résidus d'antibiotiques dans la viande (LAB GTA 30/99-5), et pour les analyses de biologie moléculaire en santé animale (BIOMOL SA) ;
- Une extension d'accréditation sera également demandée pour le dosage :
 - o Des mycotoxines dans les grains secs et les oléagineux (LAB GTA 21) ;
 - o Des pesticides (LAB GTA 26) et des traces métalliques et minéraux dans les aliments (LAB GTA 45) ;
 - o 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

- Adjoint du chef d'Unité : 1
- Superviseur technique : 1
- Responsable technique : 2
- Responsable qualité : 1
- Correspondant métrologie : 1
- Surveillant : 1
- Chargé de formation : 1
- Conseiller clientèle : 1
- Technico-commercial : 1
- Secrétaire : 1
- Techniciens : 6
- Aide-laboratoire : 7

Le personnel non permanent

- Techniciens: 2

Les stagiaires

- Niveau L3 : 6
- Niveau Master I : 4
- Niveau Master II : 2
- Doctorants : 2

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Factors associated with stunted Growth in Children under five years in Antananarivo, Madagascar and Bangui, Central African Republic.** Vonaesch P, Djorie SG*, Kandou KJE*, Rakotondrainipiana M*, Schaeffer L*, Andriatsalama PV, Randriamparany R, Gondje BPG, Nigatoloum S, Vondo SS, Etienne A, Robinson A, Hunald FA, Raharimalala L, Giles-Vernick T, Tondeur L, Randrianirina F, Bastaraud A, Gody J-C, Sansonetti PJ**, Randremanana RV**, AFRIBIOTA Investigators. Maternal Child Health J. 2021 Aug 12. doi: 10.1007/s10995-021-03201-8. **IF : 2,276.**
- **Genotype Diversity and Spread of *White Spot Syndrome Virus (WSSV)* in Madagascar (2012-2016).** Onihary AM, Razanajatovo IM, Rabetafika L, Bastaraud A, Heraud JM, Rasolofo V. Viruses. 2021 Aug 28;13(9):1713. doi: 10.3390/v13091713. **IF : 5,048.**

Service Médical

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**

I. Faits marquants de l'année

- Baisse des activités du CVI et une hausse des activités du CTAR et DISP.

II. Perspectives pour 2022

- Rénovation des locaux.

III. Personnel de l'entité



Les médecins du service médical :

- Dr Ravoniaina RAMIANDRASOA, Chef de Service, ravo@pasteur.mg
- Dr Prisca ANDRIATSALAMA, Dispensaire, pandriatsalama@pasteur.mg
- Dr Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA, Dispensaire, rmirado@pasteur.mg
- Dr Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY, andrymamy@pasteur.mg
- Dr Rova Safidy FIFALIANISOA, rovasafidy@pasteur.mg

Personnel permanent :

Mme Caroline ANDRIANJAFY, CVI, caroline@pasteur.mg

Mme Mayah RASOLOMANANA, CTAR, mayah@pasteur.mg

IV. Productions scientifiques

IV.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 GT, Hanitriniaina C, [Randrianarijaona A](#), [Mangahasimbola RT](#), Hierink F, [Ramiandrasoa R](#), [Nely J](#), [Heraud JM](#), [Andriamandimby SF](#), [Baril L**](#), Metclaf CJE**, Hampson K**. PloS Negl Trop Dis. 2021 Apr 26; 15(4):e0008821. doi : 10.1371/journal.pntd.0008821. **IF : 4,411.**
- **Factors associated with stunted Growth in Children under five years in Antananarivo, Madagascar and Bangui, Central African Republic.** Vonaesch P, Djorie SG*, Kandou KJE*, [Rakotondrainipiana M*](#), Schaeffer L*, [Andriatsalama PV](#), [Randriamparany R](#), Gondje BPG, Nigatoloum S, Vondo SS, [Etienne A](#), Robinson A, Hunald FA, Raharimalala L, Giles-Vernick T, Tondeur L, [Randrianirina F](#), [Bastaraud A](#), Gody J-C, Sansonetti PJ**, [Randremanana RV**](#), AFRIBIOTA Investigators. Maternal Child Health J. 2021 Aug 12. doi: 10.1007/s10995-021-03201-8. **IF : 2,276.**

IV.2. Communications orales

- Néant

IV.3. Communications affichées

- Néant

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. Il intervient dans l'harmonisation des différentes démarches par le biais de procédures communes aux différentes entités de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

I. Activités

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

II. Faits marquants de l'année

- Mars 2021 : acquisition d'un kit à 15 sondes de cartographie de la température des enceintes – Financement : AFD
- Avril 2021 : mise en place d'un logiciel qualité (Kalilab) – Financement : AFD
- Juillet 2021 : migration du serveur Cobalt et mise à jour du logiciel ThermoServer de surveillance centralisée de la température des enceintes critiques de l'IPM – Financement : IPM
- Novembre 2021 : recrutement effectif d'un adjoint chargé de la qualité – Financement : IPM

La consolidation des ressources humaines et matérielles du Service HSQE s'inscrit dans les objectifs spécifiques (2020-2024) de la Politique Qualité de l'Institut Pasteur de Madagascar.

III. Perspectives pour 2022

- En management de la qualité :
 - o Recruter un qualicien afin de répondre aux besoins du Service HSQE ainsi qu'aux exigences des laboratoires accrédités et candidats à l'accréditation.
 - o Appuyer et accompagner davantage les unités de recherche dans la formalisation d'un système qualité répondant à leurs besoins et à leurs activités.
 - o Dématérialiser la gestion de la qualité et des équipements du service.
- 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 (acquisition d'un bain d'étalonnage plus performant).
 - o Mettre aux normes les locaux techniques dédiés aux activités de la métrologie.
 - o 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 et le traitement des déchets spécifiques des laboratoires, en particulier en termes de tri à la source, de conditionnement et du respect des filières d'élimination. L'incinérateur de l'IPM désormais vétuste, nécessiterait d'être remplacé par un plus performant compte tenu de la diminution de la fréquence d'enlèvement des déchets par le prestataire externe (2 fois par mois au lieu de 2 fois par semaine). Formation du personnel de l'IPM en HSE, en particulier sur les risques au laboratoire.

IV. Personnel de l'entité



Cadres :

- Tiana RASOLONAVALONA, Chef de service
- Ando Ny Aina RABERAHONA, Adjoint chargé HSE (jusqu'au 30 octobre 2021)
- Tahiry Haga RATSIMBAZAFY, Adjointe chargée de la qualité (depuis le 2 novembre 2021)

Personnel permanent :

- 2 Techniciens en métrologie
- 1 Technicien logistique

Service Communication

Introduction

En 2021, 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 **3 visites de partenaires et de hautes personnalités** dont, par ordre chronologique, la délégation du Rotary Club Antananarivo présidé par Monsieur Anthony CHAN KANG LOÏ, l'Association Tana Accueil, et la rédactrice Madagascar du Ministère de l'Europe et des Affaires Etrangères français, Madame Marylou BONNOTTE.
- Organisation de la cérémonie d'inauguration du Laboratoire des micropolluants du LHAE.
- Participation à l'organisation de la cérémonie de décoration du Professeur André SPIEGEL.
- Production des supports de communication et documentation photographique des activités.

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

- Appui en communication à l'occasion de **9 évènements** (ateliers de restitution, conférence scientifique sur le paludisme, COPIL, Kick-off meeting, ...)
- Participation à l'organisation de **8 formations** dans le cadre du projet RISE :
 - Rédaction Scientifique du 18 janvier au 5 février 2021 ;
 - RStudio du 1 au 12 mars 2021 ;
 - Investigations des épidémies du 30 mars au 9 avril 2021 ;
 - Plague Training du 13 au 16 juillet 2021 ;
 - Photovoice du 6 et 7 septembre 2021 ;
 - Computer tools du 13 au 24 septembre 2021 ;
 - Ethique de la recherche du 14 au 16 septembre 2021 ;
 - Méthodologie des essais cliniques du 11 au 20 octobre 2021.

II. Faits marquants de l'année

- Accueil de la nouvelle Responsable Communication du projet RISE de l'IPM ;
- Couverture photos de quelques missions :
 - Restitution de l'étude TES dans le cadre du projet RISE à Farafangana – 18 au 26 mars 2021 ;
 - Formation sur la peste à Ambositra, organisée dans le cadre du projet RISE – 13 au 16 juillet 2021 ;
 - Investigation dans le cadre de l'épidémie de peste à Miandrandra – 2 au 7 septembre 2021 ;
 - Mission mCCM dans le cadre du projet RISE – 19 au 25 octobre 2021.

III. Perspectives pour 2022

- Redynamisation de la communication interne de l'IPM ;
- Gestion de l'intranet une fois qu'il sera fonctionnel ;
- Réorganisation du site internet de l'IPM ;
- Renforcement de la présence de l'IPM dans les médias sociaux ;
- Production de la plaquette d'information institutionnelle de l'IPM ;
- Renforcement des échanges entre les services et les unités de l'IPM ;
- Appui en communication du projet RISE ;
- Appui en communication des activités dans le cadre de la convention de financement de l'AFD.

IV. Personnel de l'entité



Personnel permanent :

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

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

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

- Communication Working Group avec l'USAID
- Réunion Communication tous les premiers jeudis du mois à l'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 18/02/2021 Lieux des travaux Maevatanana, Antananarivo Budget total 10000 €	
Co-investigateur hors IPM : - Catherine BOURGOUIN, Catherine DAUGA , Institut Pasteur, Paris, France			
Date début : 30/09/2018	Date fin : 30/09/2022		
Financements : IPM , fonds propres L'Oréal – UNESCO , bourse d'étude			
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 qui connaît une augmentation du nombre de cas depuis 2017. L'île 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*, peut se montrer très abondante et présente une répartition très large sur le territoire. Cette espèce présente un comportement trophique zoo-anthropophile et a été récemment impliquée dans la transmission du paludisme. La grande variabilité de son comportement a amené à faire l'hypothèse que cette espèce pourrait rassembler plusieurs espèces jumelles. Une analyse moléculaire de plusieurs populations d'*An. coustani* de Madagascar a ainsi 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 cette espèce.

II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont de :

- Caractériser l'existence d'espèces cryptiques (jumelles) au sein de différentes populations d'*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 puis identifiés morphologiquement. L'ADN génomique des anophèles a été extrait à partir du corps de chaque moustique et 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 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 au point pour détecter la présence du parasite dans le moustique.

IV. Résultats et discussion

Trois sessions de collectes dédiées ont été effectuées en 2019 et 2020 dans deux villages, Ambohitromby et Miarinarivo, situés sur la commune d'Andriba, district de Maevatanana. Par ailleurs, des moustiques collectés dans d'autres régions de Madagascar (Nord, Sud, Est et Centre) ont été sélectionnés pour compléter l'étude de la diversité génétique.

Une étude préliminaire a été réalisée en 2021 sur des séquences COI et ITS2 de spécimens d'*An. coustani* collectés sur homme (n=10) et à l'aide de 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 Farafangana. L'analyse de ces séquences a montré la présence de deux groupes distincts avec le gène COI, suggérant la présence probable d'espèces jumelles, indépendamment de l'origine et du mode de capture des moustiques. Aucune différence n'a été observée avec le gène ITS2.

Des séquences supplémentaires de moustiques (d'origine diverse et de mode de capture différent) sont en cours d'analyse pour vérifier et confirmer ces premières observations. Au total, 253 séquences COI et ITS2 respectivement sont en cours d'analyse.

Les manipulations pour la détection du parasite chez les *An. coustani* capturés sur homme, sont en cours de réalisation.

V. Impact

Différentes stratégies de lutte anti vectorielle sont proposées pour impacter la transmission du paludisme mais pour la plupart, elles ciblent essentiellement les vecteurs majeurs de *Plasmodium*. Pourtant, 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 par conséquent la lutte antipaludique à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **Genetic variability within populations of *Anopheles coustani* from Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Dauga C, Bourgouin C, Girod R. Annual Meeting of the Pan African Mosquito Control Association (PAMCA), Sept 20-22, 2021 (online).
- **Prise en compte du rôle des vecteurs secondaires dans la transmission du paludisme : une composante essentielle de l'élimination de la maladie.** Andrianinarivomanana TM, Bourgouin C, Girod R. 3^{ème} conférence scientifique sur le paludisme, 4-5 Novembre 2021, Antananarivo, Madagascar.
- **Genetic variability within populations of *Anopheles coustani* from Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Dauga C, Bourgouin C, Girod R. Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH), Nov 17– 21, 2021 (online).

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 - Philippe DUSSART , Vincent LACOSTE , Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de virologie, pdussart@pasteur.mg , vlacoste@pasteur.mg , soafy@pasteur.mg			Date de rédaction 31/01/2022 Lieux des travaux 24 districts, Madagascar Budget total 213618 €
Co-investigateurs hors IPM : - Hélène GUIIS , UMR ASTRE, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodge - Annelise TRAN , UMR TETIS & ASTRE, Maison de la télédétection, Montpellier, France - Thomas WALKER , LSHTM, Londres, Royaume-Uni			
Date début : 01/08/2018	Date fin : 01/08/2022	Durée (mois) : 48	
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 (FVR) et de la fièvre West Nile (FVN) sont transmis à l'homme et aux animaux domestiques ou sauvages lors de la piqûre de moustiques infectés. Ce projet vise à comprendre les effets de l'environnement sur la biologie et l'écologie des moustiques, la répartition des virus qu'ils transmettent, et à identifier les risques d'émergence ou/et de maintenance de la FVR et de la FVN à Madagascar. Les deux premières années ont permis la collecte et l'identification de 25 espèces de moustiques, déjà associées au RVFV et au WNV dans la littérature, dans 25 sites répartis sur le territoire, représentant 91,7% des 156 509 moustiques collectés.

II. Objectifs

En 2021, les travaux ont porté sur l'évaluation de la longévité des populations de femelles et la typologie des gîtes larvaires. La documentation de ces deux aspects est effectivement fondamentale afin de prédire les zones et les périodes à haut risque de transmission du RVFV et du WNV.

III. Méthodes

Pour étudier la typologie des gîtes larvaires, une heure de prospection a été réalisée dans chacun des trois biotopes sélectionnés dans chacun des 25 sites d'étude (forêt, village et point d'eau), ceci lors de chacune des six missions de terrain effectuées au cours de l'année 2019. Le nombre, le positionnement et les caractéristiques des gîtes prospectés (gîtes en eau et gîtes positifs en stades aquatiques) ont été notifiés. Les larves collectées ont été identifiées morphologiquement.

Pour l'estimation de la longévité des populations de femelles, les taux de parité ont été évalués après dissection et observation de la conformation des trachéoles ovariens des femelles appartenant aux cinq espèces les plus abondantes et associées à la transmission des deux virus : *Anopheles coustani*, *Anopheles gambiae* s.l., *Anopheles squamosus/cyrippis*, *Culex antennatus* et *Mansonia uniformis*, collectées à l'aide des pièges lumineux dans les 25 sites du projet au cours de l'année 2019.

IV. Résultats et discussion

A total, 2 141 larves de moustiques ont été identifiées et attribuées à 27 espèces appartenant à sept genres. Les espèces *Aedes albopictus* (409), *Cx. quinquefasciatus* (382), *Cx. antennatus* (302) et *An. gambiae* sl (252) étaient les plus abondantes. Au total, 18 types distincts de gîtes larvaires ont été identifiés. Les rizières étaient les gîtes les plus souvent colonisées par des larves de moustiques sauf dans le sud (Figure 1A). Les dissections effectuées chez les cinq espèces sélectionnées ont permis d'estimer une longévité moyenne de 10 jours pour les populations de femelles de l'espèce *Ma. uniformis*, de 15 jours pour *An. coustani* et *Cx. antennatus*, et de plus de 30 jours pour *An. gambiae* sl et *An. squamosus/cydippis*.

Cette étude confirme que la présence des rizières est un élément important à prendre en compte dans la compréhension de l'épidémiologie de la FVR et WNV, déterminant probablement les densités de vecteurs potentiels. De plus, la longévité moyenne des populations de femelles de chacune des cinq espèces sélectionnées est compatible avec la durée du cycle extrinsèque des virus WNV et FVR qui peut s'achever dès le troisième jour post-infection chez certaines espèces de moustiques.

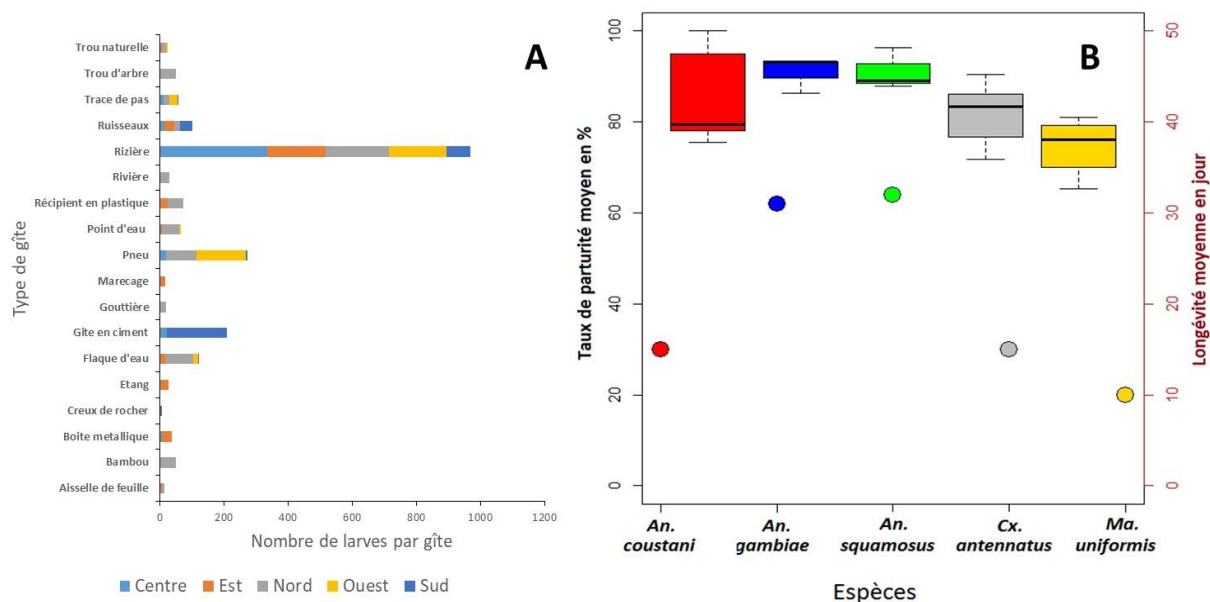


Figure 1 : Gîtes larvaires trouvés colonisés par les larves de moustiques (A) et longévité moyenne des vecteurs des virus de la FVR et de la FWN (B) collectés en 2019 dans les cinq domaines bioclimatiques de Madagascar.

V. Impact

Les résultats obtenus en 2020 concernant tant la typologie des gîtes larvaires que la longévité moyenne des populations de femelles viennent en complément des résultats obtenus les années précédentes et constituent une étape essentielle vers la construction de modèles spatio-temporelles des populations de vecteurs et l'évaluation du risque d'émergence de FVR et FWN à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-puces-FleaVec		Puces et hôtes associés à la maintenance de la peste en milieu endémique forestier	
Correspondant : Mireille HARIMALALA		Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg , mino@pasteur.mg		Date de rédaction 09/02/2022 Lieux des travaux Ambositra, Madagascar Budget total 50000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Florent SEBBANE , IP Lille, Lille, France - Javier PIZARRO-CERDA , IP, Paris, France			
Date début : 01/10/2020	Date fin : 31/03/2023		
Financements : RIIP : ACIP			
Mots-clés : puces, petits mammifères, milieu sylvatique, peste			

I. Contexte et justification

Avant d'infecter l'homme, le bacille pesteux circule parmi les petits mammifères résistants à l'infection qui vivent en milieu sylvatique sans qu'il y ait pour autant une épizootie. Les puces sylvatiques qui parasitent ces mammifères assurent la transmission d'un animal à un autre. Lorsqu'un rongeur est sensible et meurt de l'infection, les puces cherchent un autre hôte pour effectuer leur repas sanguin. De manière accidentelle, les puces infectées piquent l'homme et transmettent ainsi le bacille pesteux. La forme bubonique de la peste se présente alors et peut par la suite évoluer en forme pulmonaire ou septicémique. L'étude de la maintenance de la peste en milieu sylvatique est essentielle en vue de déterminer les réservoirs et vecteurs permettant la circulation à bas bruit du bacille notamment dans les régions forestières où la peste est endémique.

II. Objectifs

Les objectifs de ce projet sont de :

- Identifier/inventorier les puces et leurs hôtes dans les milieux forestiers et dans les habitations humaines adjacentes ;
- Déterminer le portage de *Yersinia pestis* par les vecteurs et les réservoirs et d'isoler les souches.

III. Méthodes

Plusieurs sites se trouvant dans la commune d'Ambalamanakana, district d'Ambositra, ont été investigués. Ces sites étaient composés de zones forestières incluant l'aire protégée d'Ankazomivady (N=2) et des hameaux adjacents (N=8) du Fokontany Maninaivo. Des pièges à rongeurs de types BTS (N_{forêt}=30, N_{hameau}=60) et Sherman (N_{forêt}=30, N_{hameau}=60) ont été déposés dans les deux types de sites tandis que des pièges-puits (pitfalls) ont été également mis en place dans les zones forestières (N_{forêt}=33). Cinq nuits de capture ont été effectuées par site. Les échantillons de sérum, de rate et les puces collectées ont été utilisés pour détecter/isoler le bacille pesteux par des méthodes moléculaires (PCR) et bactériologiques (culture et isolement).

IV. Résultats et discussion

Au total, 262 petits mammifères ont été capturés. Ils ont été identifiés appartenant aux genres/espèces *Hemicentetes* sp. (N=1), *Microgale* sp. (N=12), *Suncus murinus* (N=7), *Setifer setosus* (N=4), *Rattus rattus* (N=177), *R. norvegicus* (N=1) et *Mus musculus* (N=60). Ces petits mammifères ont permis de collecter 182 puces identifiées comme étant *Dinopsyllus* sp.(N=35), *Paractenopsyllus* sp. (N=7), *Synopsyllus estradei* (N=6), *S. fonquerniei* (N=95), *Xenopsylla cheopis* (N=39). Les analyses pour détecter le portage du bacille pesteux par les puces sont en cours. Une souche de *Yersinia pestis* a été isolée sur un *Rattus rattus*. Des missions d'échantillonnage ainsi que les analyses au laboratoire sont encore prévues pour l'année 2022.

V. Impact

L'identification et l'inventaire des puces et de leurs hôtes mammifères dans les milieux sylvatiques ainsi que la détection du portage du bacille pesteux doivent permettre de confirmer le maintien du bacille pesteux dans ces milieux sauvages. Aussi, ces informations contribueront à mieux déterminer les risques de transmission dans les milieux anthropisés avoisinants les milieux sauvages.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-AfriBiota		Physiopathologie du syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo et Bangui	
Correspondant : Rindra V RANDREMANANA		Email: rrandrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Maheniny RAKOTONDRAINPIANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, r.maheniny@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, LHAE, 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 mois	
Financements : Fondation Total			
Mots-clés : Malnutrition chronique, entéropathie environnementale pédiatrique, biomarqueurs, développement psychomoteur, microbiote, socio-anthropologie			

Date de rédaction

26/01/2022

Lieux des travaux

Antananarivo,
MadagascarBangui, 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 atteint 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 récemment été identifiés chez les enfants dont le syndrome de l'entéropathie environnementale pédiatrique (EEP) ayant 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 de diagnostic simples, rapides et adaptés à des pays à faible ressources. 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 était 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 Tsaralalana. L'objectif de recrutement était de 460 enfants selon les critères d'inclusion du projet : 200 malnutris chroniques et 260 normnutris, lesquels étaient appariés entre eux selon l'âge, le sexe et le quartier de résidence. Pour le volet anthropologique, dans le cadre d'une thèse en anthropologie, une analyse de données portant sur les politiques publiques dans la gestion des ordures ménagères et des excréta d'une part, et d'autre part, une analyse approfondie de documents anthropologiques et sociologiques en vue de préparer le cadre théorique de la thèse, ont été réalisées.

IV. Résultats et discussions

Le volet épidémiologique est terminé, seul l'avancement de l'étude anthropologique sera développé dans ce rapport. Le rejet normalisé des déchets ménagers et l'évacuation routinière des matières fécales humaines dans les espaces sociaux et collectifs, laissent penser à des habitants « indisciplinés » dans le quartier défavorisé d'Antananarivo. Pourtant, les entités responsables de la collecte d'ordures rencontrent différentes difficultés dans la mise en œuvre de leurs activités entre autres la non disponibilité de terrains pour installer les bennes à ordures les obligeant à emprunter des terrains privés. La nuisance causée par l'entassement de déchets, faute de collecte régulière, entraîne souvent le retrait définitif de ces bennes à ordures. Devant cette situation, une association locale a été mise en place pour aider les habitants à gérer les différentes immondices. Leur agent se confronte à des collecteurs locaux de déchets déchus, refusant de recevoir les déchets humides venant des canaux d'évacuation dans « leur » benne à ordures, les obligeant d'abandonner ces fanges contenant de la matière fécale humaine dans la voie publique. Ainsi, les habitants et les responsables de voirie auprès du quartier mettent en place leur propre « norme », souvent à l'opposé des règlements standardisés de l'Etat en vigueur, pour gérer leur propre déchet.

V. Impact

A long terme, les résultats de l'étude permettront de proposer de meilleures mesures préventives pour l'entéropathie environnementale pédiatrique.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Politique publique dans la gestion des ordures ménagères et des excréta dans un quartier défavorisé d'Antananarivo.** Rakotomanana E., European Summer School. Anthropology of Development and Social Dynamics, 15 au 17 septembre 2021. Uppsala, Suède.

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 26/01/2021 Lieux des travaux CHUJRB <i>Antananarivo</i>	
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	Durée (mois) : 60 mois	
Financements : European and Developing Countries Clinical Trials Partnership		Budget total 125 771 €	
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 des défis majeurs. Mettre en place des recherches cliniques, en respectant les normes et l'éthique est un des éléments clés de réponse 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 dans la réalisation de recherches cliniques multi-sites en mettant en réseau différentes équipes et 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'Institut Pasteur de Madagascar.

II. Objectifs

Le projet ALERRT vise à permettre aux pays d'Afrique Subsaharienne de monter des équipes pluridisciplinaires, de façon pérenne, pour répondre aux épidémies, suivant les bonnes pratiques cliniques et de laboratoire. Le projet ALERRT compte 7 work-packages :

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

Dans le cadre du WP1, une étude a été mise en place sur les « aspects cliniques, gravité, prise en charge et issues des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne (projet FISSA) », visant à décrire l'épidémiologie, les aspects cliniques, la gravité et la prise en charge des maladies fébriles.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale qui vise à identifier les issues (résolution de fièvre ou non, décès) des maladies fébriles au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta de Befelatanana (au début de l'étude, il a été également prévu d'effectuer le recrutement au niveau du district de

Moramanga mais cela a été annulé suite à une décision centrale du consortium). La durée prévisionnelle de l'étude est de 1 an.

IV. Résultats et discussion

L'inclusion des patients s'est déroulée du 1^{er} février au 3 novembre 2021. Au total, 455 patients ont été inclus dans l'étude dont 51% (230/455) étaient des adultes. Le sex-ratio a été de 1,2 (124/104) que ce soit pour les adultes ou pour les enfants. Respectivement 89% (405/455), 87% (394/455), 86% (393/455) des patients ont eu des visites effectuées à J7, J14 et J21 (Figure 1). L'issue était favorable (fièvre résolue) pour 80,1% (170/212) des enfants et 55,4% (107/193) des adultes vus à J7. Le nettoyage de la base de données et l'analyse statistique sont en cours.

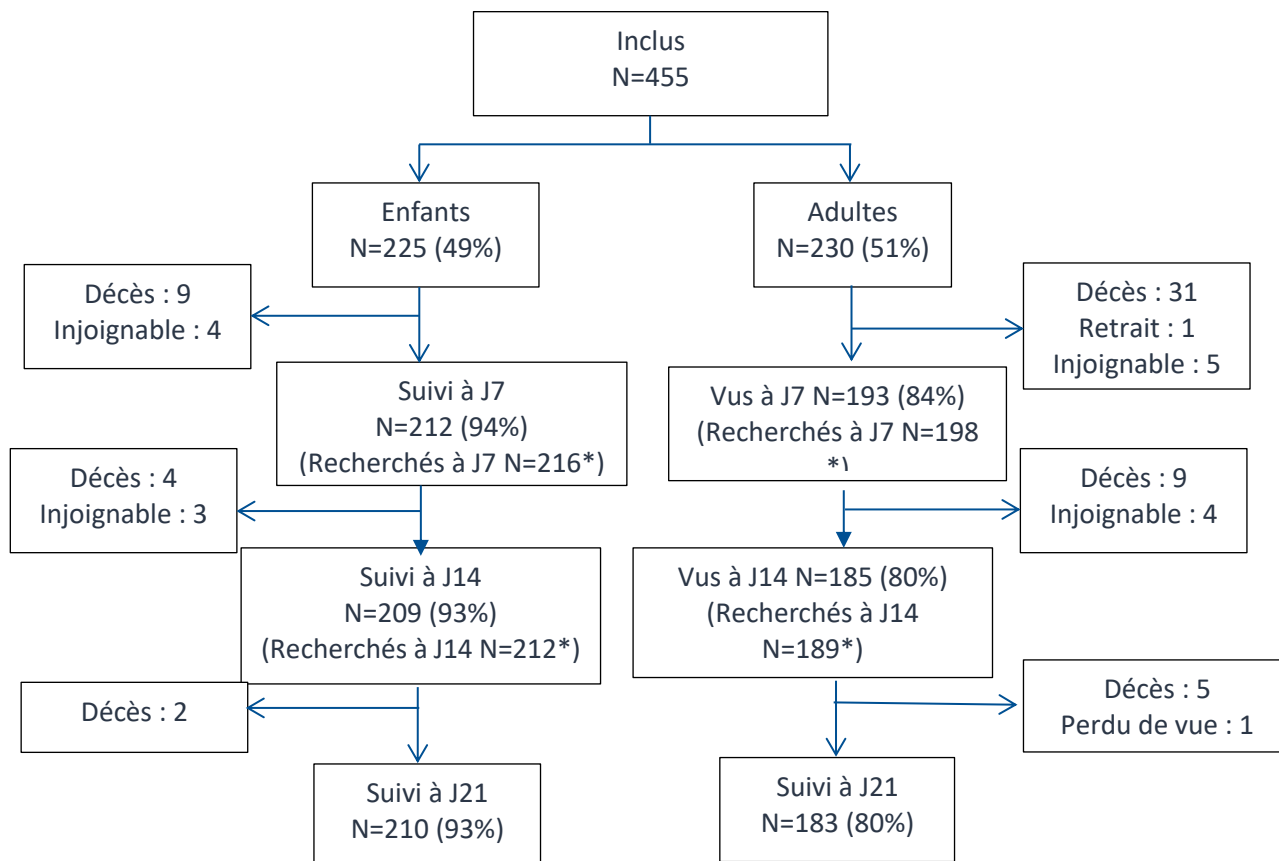


Figure 1 : Flowchart des suivis des patients inclus.

* : à chaque suivi, les participants injoignables dans les suivis précédents sont encore recherchés.

V. Impact

Intérêt pour la personne participant à l'étude : amélioration de l'accès aux soins des patients.

Intérêt en santé publique : renforcement des compétences en recherche clinique, mise en place de réseaux de chercheurs, développement d'équipes pluri-disciplinaires pour répondre aux épidémies, amélioration du système de santé à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-CoVIH-OI		COVID-19 et VIH : mobilisation, reconfiguration des soins et affects des acteurs du VIH/sida face à la COVID-19 à Madagascar (Antananarivo)	
Correspondants : Chiarella MATTERN		Email : chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs IPM : - Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliotfara@pasteur.mg - Onintsoa Felicie Dianah RAKOTOARISOA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, onintsoa@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - Dolorès POURETTE , Institut de Recherche pour le Développement, UMR 196 CEPED, Paris (France) - Harivelo ANDRIANIAINA , Secrétaire Exécutif du Comité National de Lutte contre le sida, Antananarivo (Madagascar) - Jonhson FIRINGA , Directeur Exécutif Mad'Aids, Antananarivo (Madagascar) - Jeanne Raymonde RASOLOFONIRINA , Assistante Technique auprès de la Direction de Lutte contre les Maladies Transmissibles (DLMT), Antananarivo (Madagascar) - Liva RAKOTOBÉ , Coordinateur Nationale auprès du Programme National de Lutte contre les IST/SIDA (PNLIST/SIDA)			
Date début : 12/2020	Date fin : 12/2022	Durée (mois) : 24 mois	
Financements : Agence Nationale de Recherches sur le sida et les hépatites			
Mots-clés : Covid-19, VIH, PvVIH, Madagascar, étude qualitative, traitement ARV, soins, coordination, acteurs			

Date de rédaction

07/02/2022

Lieu des travaux

Antananarivo,
Madagascar

Budget total

47923,2 €

I. Contexte et justification

La COVID-19 impacte le maintien des soins des personnes vivant avec le VIH à travers le monde entier. Les mesures sanitaires prises face à la pandémie ont impacté le dépistage, la prise en charge et le suivi des personnes vivants avec le VIH (PvVIH). Des travaux mettent en évidence la pertinence de mener des recherches anthropologiques approfondies pour mieux comprendre pourquoi et comment certains contextes favorisent le maintien des soins des PvVIH en situation de crise épidémique tandis que d'autres ne le permettent pas.

II. Objectifs

Cette étude vise à documenter les effets de la pandémie de la COVID-19 sur la prise en charge des PvVIH, leur suivi thérapeutique à Antananarivo (Madagascar).

III. Méthodes

Entre mars et juillet 2020, 61 entretiens semi-directifs ont été réalisés auprès des acteurs de coordination (N=5), des acteurs de prise en charge (N=26) (membres d'association (N=16) et professionnels de santé (N=10)), des PvVIH (N=30) au sein de trois services hospitaliers de la capitale, Antananarivo. Cinq réunions du comité de pilotage, des ateliers de travail regroupant les membres des comités de pilotage, ont été conduits.

IV. Résultats et discussion

Face à la pandémie de la COVID-19, afin de maintenir les soins des PvVIH, les enquêtés ont du faire face à des difficultés, à savoir : la limitation des moyens des acteurs de coordination, l'augmentation de la charge de travail des acteurs de coordination et des professionnels de santé face à la réponse à la COVID-19, la priorisation de la prise en charge de la COVID-19, l'arrêt des activités associatives, la difficulté de déplacement des PvVIH pour la récupération de leur traitement, le non-respect de la confidentialité des patients sur leur statut sérologique vis à vis de leurs proches et autres professionnels de santé. Malgré les difficultés rencontrées, grâce à la collaboration des acteurs de coordination et de prise en charge, plusieurs initiatives ont été mises en œuvre pour maintenir les soins pour les PvVIH, comme l'augmentation des doses de traitement distribuées aux PvVIH et la livraison à domicile des ARV pour certains PvVIH. De leur côté, les PvVIH ont également déployé des efforts pour maintenir leur traitement en ARV en prenant en charge les frais d'envoi des traitements par colis en province, et même l'invention de prétextes pour pouvoir sortir de la maison pour récupérer le traitement.

V. Impacts

Les activités de transfert de connaissance, à travers la rédaction d'une note de politique, permettront de maximiser l'utilisation des résultats afin d'orienter les stratégies nationales en matière de maintien des soins des PvVIH et de politique en santé publique.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Effets de la Covid-19 sur le suivi médical des personnes vivant avec le VIH à Antananarivo, Madagascar. Premiers résultats de l'étude qualitative ANRS CoVIH-OI.** Pourette D, Rakotoarisoa O, Louault M, Rakotomanana E, Mattern C, Colloque « Les sciences sociales face à la pandémie de Covid-19. Etat des connaissances et propositions concrètes », MOST – UNESCO. 21-22 Octobre 2021. Paris, France.
- **The Impact of Covid-19 on healthcare provision and support services for PLHIV in Antananarivo, Madagascar: ANRS CoVIH-OI qualitative study initial results.** Pourette D, [Rakotoarisoa O](#), Louault M, [Rakotomanana E](#), [Mattern C](#). The international conference on aids and sexually transmitted infections in Africa (Icasa), 6 au 11 Décembre 2021 Durban, Afrique du Sud.

VI.3. Communications affichées

- Néant

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 : Judickaelle IRINANTENAINA		Email : judi@pasteur.mg Tél : +262 26 933 018 82	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Vaomalala RAHARIMANGA, EPI-RC, rvmalala@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg - Fanjaso RAKOTOMANANA, EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Unité de virologie, soafy@pasteur.mg - Philippe DUSSART, Directeur, pdussart@pasteur.mg 		Date de rédaction 20/01/2021 Lieux des travaux Toamasina, Mahajanga, Nosy-Be Budget total 220.000 €	
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Olga DE SANTIS, Institut de Santé Globale, Université de Genève, 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 facteurs peuvent contribuer 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 le moustique *Aedes albopictus*. Ce moustique est bien adapté à l'environnement urbain, profitant de multiples gîtes larvaires péri-domestiques.

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

Sachant que les systèmes de surveillance ne sont pas suffisants, les cas pauci- et asymptomatiques ne sont pas détectés, les données épidémiologiques sur la dengue à Madagascar sont rares et que 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 paucisymptomatiques 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'infections 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 des cas 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 de dengue (objectif de 40) a été réalisé, un cas index étant défini comme un sujet présentant le syndrome dengue-like testé positif avec le TDR dengue sélectionné pour cette étude. Par la suite, les sujets résidants dans le voisinage du foyer du cas index ont été invités à participer à l'étude. Il a été prévu d'inclure 1 600 sujets autour du cas index. 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) ont été recueillis. Les prélèvements de sang ont été utilisés au laboratoire de virologie pour la réalisation de la sérologie IgM et de la RT-PCR. Par ailleurs, les échantillons biologiques ont été conservés dans le but d'effectuer ultérieurement des recherches d'autres étiologies possibles (CHIKV et ZIKV par exemple) ainsi que des analyses génétiques. En 2020, l'étude a été réalisée à Toamasina, et étendue par la suite à d'autres districts (Nosy Be et Mahajanga I) présentant des cas confirmés de dengue par RT-PCR.

IV. Résultats et discussion

Du 12 janvier au 25 octobre 2021, 243 cas de dengue like sont venus dans les centres de recrutement des districts de Nosy Be et de Mahajanga I. Parmi eux, 233 patients ont fait l'objet de TDR dengue et 30 étaient positifs. Parmi les patients positifs au TDR dengue (NS1 et/ou IgM), 25 étaient éligibles et inclus dans l'étude, 3 y avaient été inclus antérieurement et 2 ont refusé d'y participer. Parmi les 25 patients positifs au TDR dengue, 14 étaient positifs à la RT-PCR dengue, 6 ont eu une sérologie IgM positive et 4 étaient positifs à la fois aux IgM et à la RT-PCR. 1 004 personnes autour des 25 cas index ont été incluses, parmi elles, 13 (1,3%) étaient positives à la RT-PCR dengue, 181 (18%) ont eu une sérologie IgM positive et 3 étaient positives à la fois IgM/ RT-PCR.

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 dans l'Océan Indien en travaillant avec La Réunion (étude jumelle à La Réunion).

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-FFX		Enquête sur les premiers cas d'infection par le Coronavirus (COVID-19) et leurs contacts à Antananarivo, Madagascar	
Correspondant : Rila RATOVOSON		Email : rila@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrendrem@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		Date de rédaction : 18/01/2022 Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar Budget total : 77 000€	
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 : 31/12/2021		
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 transmissibles pas voie aérienne, les principaux paramètres épidémiologiques, cliniques et virologiques du Coronavirus (SARS-CoV-2) et la dynamique de l'épidémie sont souvent inconnus au départ. À ce stade, l'étendue de l'infection, le mode de transmission, le tableau complet de la présentation clinique de la maladie et la dynamique virale restent inconnues pour le SARS-CoV-2. Par conséquent, il est essentiel de comprendre les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et virologiques des premiers cas de la COVID-19 et de leurs contacts étroits afin d'élaborer des orientations et des mesures de santé publique ciblées pour Madagascar.

Ce projet a investigué les premiers cas et leurs contacts étroits. Il s'agit d'une adaptation de protocoles génériques déjà mis 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 comprendre les principales caractéristiques cliniques, épidémiologiques et virologiques des premiers cas de la COVID-19 détectés à Madagascar et d'estimer les indicateurs de transmission afin d'orienter les actions de santé publique pour une prise en charge des cas et une limitation de la propagation de l'infection.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective de cas confirmés de la COVID-19 et leurs contacts intra-domiciliaires à Antananarivo. Les suivis ont eu lieu jusqu'au 21^{ème} jour après l'inclusion dans l'étude pour les contacts restés négatifs et jusqu'au 12^{ème} mois pour les cas et les contacts devenus positifs. Les trois Centres Hospitaliers

Universitaires d'Antananarivo qui sont les CHU référents pour la prise en charge des cas de COVID-19 ont été invités à participer : CHU Joseph Raseta Befelatanana, CHU Anosiala, CHU Andohatapenaka. Tous les cas confirmés de la COVID-19 hospitalisés dans ces 3 centres de recrutement, après consentement, ont été inclus dans l'étude, ainsi que leurs contacts étroits à domicile. Les données socio-démographiques, cliniques et d'exposition ont été collectées au cours des entretiens réalisés à l'hôpital (cas index) ou à domicile (contacts). Des échantillons des voies aériennes (prélèvement nasopharyngé) ont été recueillis pour le diagnostic de l'infection par RT-PCR à l'inclusion et au cours des visites de suivi à intervalles réguliers. Des échantillons de sang veineux ont également été prélevés chez tous les participants pour la sérologie à l'inclusion, à J7, J14 et J21.

IV. Résultats et discussion

L'étude a démarré dès la confirmation des premiers cas de la 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, parmi lesquels 77 ont refusé d'y participer. 98 cas index ont été inclus dont 30 sont des cas importés, et 179 contacts intra-domiciliaires. Les trois principaux symptômes observés chez les cas index étaient la toux, la fatigue et la fièvre. Parmi les contacts, 59 étaient positifs au test PCR durant l'étude devenant des cas secondaires ou tertiaires.

Concernant les indicateurs épidémiologiques, un cas index infecterait en moyenne 1,6 personnes (IC95% [0,9 – 2,3]) et le taux d'infection secondaire (TIS) observé était de 38,8% (IC95% [19,5% – 58,2%]). Les sujets contacts de plus de 35 ans avaient plus de probabilité d'être infectés, le TIS le plus élevé a été retrouvé pour cette tranche d'âge. Enfin, l'incubation était de 4,1 jours et l'intervalle sériel de 6 jours.

V. Impact

Les résultats de notre étude ont montré une forte transmission au niveau d'un même foyer suggérant l'importance de mettre en place des mesures de contrôle plus rigoureuses chez les personnes à risque comme les contacts intra-domiciliaires.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Household transmission of COVID-19 among the earliest cases in Antananarivo, Madagascar.** Ratovoson R*, Razafimahatratra R*, Randriamanantsoa L*, Raberahona M*, Rabarison HJ, Rahaingovahoaka FN, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Dussart P, Shoenhals M, Randria MJDD**, Heraud JM**, Randremanana RV**. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Jan; 16(1):48-55. doi: 10.1111/irv.12896. IF : 4,380.

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-IMASOY		Essai ouvert, randomisé, de non-infériorité de l'efficacité et de l'innocuité de la ciprofloxacine par rapport à la streptomycine + ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique	
Correspondant : Rindra V RANDREMANANA		Email : rrandrem@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité peste, mino@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 - Chiarella MATTERN , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, chiarellam@pasteur.mg - Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliottfara@pasteur.mg - Elodie CHEVALLIER , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, chevallier@pasteur.mg - Anjaratiana ANDRIAMANDIMBISOA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, anjaraandriam@gmail.com - Sonia RAFIRINGA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, sonia@pasteur.mg		Date de rédaction : 07/01/2022 Lieux des travaux : District Ambositra, Manandriana, Arivonimamo, Ankazobe, Anjozorobe, Manjakandriana, Moramanga, Ambohimahasoia, Ambalavao, Vohibato Budget total : 1 435 150 €	
Co-investigateur hors IPM : - 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 : 09/2018	Date fin : 08/2022		
Financements : - Wellcome Trust / Department for International Development (WT/FCDO)			
Mots-clés : peste bubonique, essai thérapeutique, fluoroquinolones, efficacité, innocuité			

I. Contexte et justification

La streptomycine a été le premier antibiotique utilisé avec succès pour le traitement de la peste 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 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 : des études menées *in vitro* et sur les modèles animaux ont suggéré une efficacité comparable ou supérieure à celle d'autres molécules pour combattre *Y. pestis*. Cependant, il n'existe pas de données d'essais cliniques jusqu'à ce jour. L'hypothèse que nous souhaitons valider est que la ciprofloxacine seule n'est pas inférieure aux aminoglycosides relayé par la ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique.

Afin de vérifier la faisabilité de l'application de ce protocole thérapeutique à une échelle nationale, une étude anthropologique a été réalisée pour sonder les principaux acteurs au cœur de ce changement à savoir les personnels de santé et les agents communautaires (AC). Notons que ces derniers ont reçu une formation au cours des trois saisons au cours desquelles se déroule le projet.

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.

L'étude anthropologique vise à documenter l'acceptabilité de l'application de l'essai thérapeutique avec la ciprofloxacine seule par voie orale par les acteurs de la santé formés dans le cadre du projet IMASOY.

III. Méthodes

Il s'agit d'un essai thérapeutique de non-infériorité, ouvert, randomisé. Le recrutement a été mené dans les structures sanitaires (CHD, CSB) des districts où il y a eu des cas suspects de peste notifiés durant la période d'étude. Tous les patients suspects de peste bubonique, de tout âge, de sexe masculin et féminin, à l'exception des femmes enceintes, 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 l'aminoside (Streptomycine ou Gentamycine) injectable pendant 3 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. 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 ont été 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, 11 jours et 21 jours après pour les examens sérologiques.

Dans le cadre de l'étude anthropologique, l'outil utilisé a été l'entretien semi-directif. Deux districts ont été concernés par cette étude : Ambositra et Manandriana. Ainsi, une totalité de 33 entretiens ont été conduits de septembre à octobre 2021, dont 17 personnels soignants et 16 agents communautaires (AC). Les thématiques abordées durant ces entretiens diffèrent selon les acteurs. Pour les personnels soignants, il s'agit de questions centrées sur l'expérience du traitement de la peste avant l'étude, bénéfices de la formation reçue pendant le projet, difficultés liées à l'application de l'essai thérapeutique. Pour les AC, les thématiques avancées sont le retour d'expérience par rapport à la formation et le vécu de l'accompagnement des patients inclus dans l'étude (observance).

IV. Résultats et discussion

En 2021, 39 formations sanitaires dans 10 districts ont participé à l'étude. En effet, nous avons étendu les sites d'études à d'autres districts endémiques de la peste pour optimiser le recrutement des cas. Les personnels de santé de ces centres ont été formés au protocole de l'étude : 115 Chef CSB/Médecin Hospitalier/Responsable au niveau de l'ensemble des Districts et 694 AC. Durant l'année 2021, 117 patients étaient éligibles, 88 ont été inclus : 81 patients suspects de peste bubonique et 7 suspects de peste pulmonaire. Selon la répartition géographique, 29 ont été inclus dans le District de Manandriana et autant dans le District d'Ambositra, 13 dans le District d'Ambohimahaso, 4 dans le District d'Arivonimamo et autant à Anjozorobe, 2 respectivement dans le District de Vohibato et Manjakandriana, 3 à Moramanga, 1 dans le District de Tsiroanomandidy et 1 dans le District d'Ankazobe. Parmi les patients inclus, 61% (n=54) étaient de sexe féminin, et 34 % (n=30) étaient âgés de moins de 15 ans. Après l'analyse de leur échantillons biologiques, 48 patients étaient des cas confirmés de peste et 40 des cas suspects, soit un taux de confirmation de 55,5%. Trois cas de décès, non liés aux médicaments utilisés dans l'étude, sont survenus au cours de cette période.

Les principaux résultats de l'étude anthropologique s'articulent en quatre points. D'abord, un sentiment de perte d'autonomie a été noté au niveau des personnels soignants, lié à la présence des personnels de l'étude. Ensuite, une demande de formation du deuxième agent responsable au niveau des CSB a été formulée par

les personnels soignants afin qu'en absence du premier responsable, le deuxième agent puisse prendre en charge des cas de peste sur le projet sans attendre le retour de leur responsable. L'étude a également permis de démontrer que l'implication des AC dans une mise à l'échelle de l'essai nécessite des solutions à de nombreuses difficultés observées : éloignement géographique des AC par rapport aux patients en observance (aucun moyen de transport), problème de communication rendant difficile le suivi (téléphone et crédit téléphonique), insécurité dans certains endroits (le soir) et insuffisance de motivations par rapport à la charge de travail et le temps consacré au projet. Enfin, les personnels soignants suggèrent que la ciprofloxacine sous forme injectable soit disponible pour prendre en charge les formes graves de la peste, car, dans ces cas-là les injections sont plus faciles à administrer, plus rapides et plus efficaces.

V. Impact

Les résultats de cette étude permettront d'obtenir des données cliniques sur les fluoroquinolones dans le traitement de la peste. Les résultats de l'étude anthropologique ont permis de faire ressortir les facteurs en faveur ou en défaveur de la mise en place ce protocole (ciprofloxacine en monothérapie) dans le but d'une extension/mise à l'échelle et d'un appui aux recommandations finales du projet IMASOY.

VI. Productions scientifiques

VI.1 Publications

- **The impact of COVID-19 on clinical research for Neglected Tropical Diseases (NTDs) : A case study of bubonic plague.** Rasoanaivo TF*, Bourner J*, Randriamparany RN, Gamana TM, Andrianaivoarimanana V, Raherivelo MH, Randriamampionona H, Rajerison M, Raberahona M, Salam AP, Edwards T, Olliaro PL**, Randremanana RV**. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Dec 20;15(12):e0010064. doi: 10.1371/journal.pntd.0010064. **IF : 4,411.**

VI.2 Communications orales

- Néant

VI.3 Communications affichées

- Néant

EPI-RC-LSM		Évaluation de l'impact du larvicide bactérien sur la prévalence et l'incidence du paludisme dans 2 districts de Madagascar : Ankazobe et Morombe	
Correspondant : Rila RATOVOSON		Email : рила@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA , EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Mirella Malala RANDRIANARISOA , EPI-RC, mirella@pasteur.mg - Andres GARCHITORENA , EPI-RC, Institut de Recherche pour le Développement (IRD) andres.garchitorena@gmail.com - Rindra RANDREMANANA , EPI-RC, rrendrem@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS , IMI, schoenhals@pasteur.mg		Date de rédaction 21/01/2022 Lieux des travaux Ankazobe et Morombe, Madagascar Budget total 406 291€ dont 293 411€ pour l'EPI-RC	
Co-investigateur hors IPM : - Laurent KAPESA , US Agency for International Development (USAID), PMI, Antananarivo - Jean-Desiré RAKOTOSON , PMI VectorLink, Antananarivo - Mauricette ANDRIAMANANJARA , PMI VectorLink, Antananarivo - Rodrigue ANAGONOU , PMI VectorLink, Antananarivo - Djenam JACOB , PMI VectorLink, Antananarivo - Kerri-Ann GUYAH , PMI VectorLink, Antananarivo - Saraha RABEHERISOA , Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Antananarivo - Jocelyn RAZAFINDRAKOTO , US Agency for International Development (USAID), PMI, Antananarivo			
Date début : 01/11/2021	Date fin : 30/10/2023		
Financements : Institution : US Agency for International Development (USAID)			
Mots-clés : <i>Bacillus thuringiensis var. israelensis</i>, larvicide bactérien, essai randomisé en grappes, Madagascar, paludisme			

I. Contexte et justification

Dans la lutte contre le paludisme, la gestion des sources de larves (LSM) en utilisant des larvicides biologiques a un fort potentiel dans le cadre de programmes de gestion intégrée des vecteurs et elle peut renforcer les efforts de lutte contre les vecteurs adultes.

Plusieurs études ont souligné qu'à faible taux d'application, le larvicide bactérien *Bacillus thuringiensis var. israelensis* (*Bti*) peut avoir un impact sur la transmission du paludisme. C'est dans ce cadre que cette étude sera proposée afin d'évaluer la contribution de la LSM en utilisant le larvicide *Bti* en complément du programme de lutte en place dans la réduction de la transmission du paludisme dans deux districts à forte charge palustre à Madagascar : Ankazobe et Morombe.

II. Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'épandage du larvicide bactérien, *Bacillus thuringiensis israelensis* (*Bti*) dans les rizières ou agricultures aquatiques sur la prévalence et l'incidence du paludisme dans les districts d'Ankazobe et de Morombe.

III. Méthodes

Il s'agit d'un essai d'intervention communautaire quasi-expérimentale en grappe à deux bras avec un échantillonnage à 2 degrés, réalisé dans les districts d'Ankazobe et Morombe :

- **Bras interventionnel** : avec épandage du larvicide bactérien *Bti* formulé sous forme de granulés dispersibles dans l'eau, en complément du programme de lutte déjà en place dans le Plan Stratégique Nationale (PSN) 2018-2022
- **Bras de comparaison** : programme de lutte déjà en place constitué par la distribution des MID pyrethroïde standard, la prise en charge communautaire, le TPI du paludisme chez les femmes enceintes et la CAID en cas de recrudescence du paludisme comme défini dans le PSN 2018-2022.

L'épandage du larvicide et la cartographie des habitats larvaires seront effectués par drones dans toutes les zones agricoles irriguées (rizières) au moment approprié de la journée toutes les deux semaines, durant les saisons des pluies dans les fokontany du bras interventionnel des 2 districts, de février à juin 2022.

L'unité de randomisation (grappe) est le hameau dans les fokontany des districts d'Ankazobe et de Morombe.

La prévalence du paludisme entre les deux bras dans les deux districts sera mesurée par un test de diagnostic rapide du paludisme (TDR) et par analyse sérologique à travers une enquête de base avant l'intervention et une enquête finale à 12 mois après le début de l'intervention chez les enfants âgés de 2 mois à 14 ans. L'évolution de l'incidence des cas de paludisme à tout âge sera enregistrée grâce aux données des registres de consultation des Centres de Santé de Base, 12 mois avant, durant l'année et 12 mois après l'intervention. L'enquête de base et l'enquête finale porteront sur 18 ménages par grappe, 30 grappes par bras, soit 540 ménages incluant 750 enfants de 2 mois à 14 ans par bras, c'est à dire 1 080 ménages et 1 500 enfants de 2 mois à 14 ans par district donnant au total 2 160 ménages et 3 000 enfants dans les 2 districts.

IV. Résultats et discussion

La préparation du protocole et du démarrage de l'étude a été effectuée depuis Octobre 2021. Le protocole a été soumis pour approbation au Comité d'éthique pour la Recherche Biomédicale de Madagascar le 23 Décembre 2021.

V. Impact

Les informations obtenues à la suite de cette étude fourniront des données qui permettront d'orienter ou d'améliorer les recommandations sur les stratégies de prévention du paludisme à travers le pays.

VI. Productions scientifiques

- Néant

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		Date de rédaction 26/01/2022 Lieux des travaux Farafangana, Madagascar Budget total 615360,60 €			
Co-investigateurs de l'IPM :							
- Aina HARIMANANA , Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg							
- Hoby Fenitra RABESANDRATRA , Unité EPI-RC, rfenitra@pasteur.mg							
- Chiarella MATTERN , Unité EPI-RC, chiarella@pasteur.mg							
- Emilia BRAZY-NANCY , Unité EPI-RC, e.brazy@pasteur.mg							
Co-investigateur hors IPM :							
- Laura STEINHARDT , CDC, Atlanta (USA)							
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :					
01/10/2019	31/12/2021	27 mois					
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 primaires reste un défi. Le programme de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant au niveau communautaire (PCIMEc) a démontré son efficacité dans la réduction de la morbi-mortalité des enfants de moins de 5 ans dans le cas de 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 rigoureuses pour une mise à l'échelle de la PCCP à tout âge sont nécessaires pour les zones à transmission forte ou modérée du paludisme.

II. Objectifs

Objectif principal : Évaluer le taux de recours aux soins aux CSB et auprès des AC des cas de fièvre ayant bénéficié de test de diagnostic de paludisme pour les individus âgés de plus de 2 mois dans les 2 semaines précédant l'enquête (baseline et endline).

Objectifs spécifiques :

- Évaluer le taux de prise en charge des enfants de 2 mois à 4 ans, de 5 à 14 ans, et des individus âgés de plus de 15 ans présentant une fièvre dans les deux semaines précédant l'enquête qui 1) ont eu recours aux soins pour cette maladie ; 2) ont été testés pour le paludisme ; et 3) ont bénéficié d'un traitement antipaludique adéquat.
- Évaluer la prévalence du paludisme (parasitémie) chez les enfants de 2 mois à 4 ans et de 5 à 14 ans ;
- Évaluer 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, par une enquête qualitative, l'acceptabilité de l'extension à tout âge de la PCCP par les différents acteurs concernés : la population, les AC et les soignants au niveau des CSB ;
- Évaluer le coût 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 et leurs bassins de recrutement (15 CSB par bras) au niveau du district de Farafangana.

- Bras non interventionnel : prise en charge des cas de paludisme de moins de 5 ans par les ACs.
- Bras interventionnel : prise en charge du paludisme à tout âge par les ACs.

Pour atteindre les objectifs de l'étude, les enquêtes suivantes ont été réalisées :

- Enquête quantitative transversale au niveau des ménages (de base, finale) ;
- Collecte de données de routine des registres des CSB et AC (2019-2021) durant les visites de supervision mensuelles ;
- Enquête qualitative : deux missions de terrain ont été effectuées entre octobre et décembre 2021 : au total, 93 entretiens individuels ont été menés avec les ménages, les agents communautaires et le personnel soignant. En complément dix groupes de discussions ont été conduits dans le but d'approfondir les perceptions de l'acceptabilité de l'intervention.

IV. Résultats et discussion

Enquête transversale (finale) :

L'enquête finale a été réalisée d'octobre à novembre 2021 sur 9 046 individus. Au cours des 2 dernières semaines précédant l'enquête, 4,9% (452/9046) ont déclaré avoir été malades dont 76,9% (348/452) avaient rapporté la présence d'une fièvre. Parmi les personnes ayant rapporté des épisodes fébriles, 84,2% (293/348) ont eu un recours aux soins : 35,5% (104/293) auprès de centres de santé, 62,8% (184/293) auprès des AC. Le taux de positivité du TDR de paludisme observé au cours de l'enquête a été de 29,4% (IC: 19,8 - 31,1%).

Récupération des données de routine durant l'intervention :

Au total, 94,2 %, 96% et 97 % des registres des CSB de 2019, 2020 et de 2021 ont été récupérés. La saisie des données est effectuée à 100 % pour les données de 2019 et 2020, et à 82 % pour les données de 2021. Les données des AC de 2021 ont été récupérées à 94%.

L'équipe du projet a appuyé le district de Farafangana dans la gestion des intrants paludismes tout au long de l'intervention.

Enquête qualitative :

En ce qui concerne le volet qualitatif, les données sont en cours de transcription et traduction en vue d'analyse.

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. Publications

- **Baseline malaria prevalence and care-seeking behaviours in rural Madagascar prior to a trial to expand malaria community case management to all ages.** Sayre D, Steinhardt LC, Irinantenaina J, Dentinger C, Rasoanaivo TF, Kapesa L, Razafindrakoto J, Legrand A, Prada N, Gutman J, Lewis L, Mangahasimbola RT, Andriamananjara M, Ravaoarinosy AV, Ralemary N, Garchitorena A, Harimanana A. *Malar J.* 2021 Oct 26;20(1):422. IF: 2,979.

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-MHURAM COVID-19		Impact de l'épidémie de la COVID-19 sur la fréquentation des formations sanitaires et les recours aux soins chez les enfants de moins de 5 ans à Moramanga	
Correspondants : Sitraka RAKOTOSAMIMANANA Rila RATOVOSON		Email : raksitraka@pasteur.mg ; rila@pasteur.mg ; Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Valentina RAMAROSON , Santé et Sciences Sociales (SaSS), EPI-RC, - Chiarella MATTERN , SaSS, EPI-RC, - Timothée RAZAFINDRABESA , SaSS, EPI-RC, - Emilia BRAZY-NANCY , SaSS, EPI-RC		Date de rédaction 24/01/2022 Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Budget total 17 436 €	
Co-investigateur hors IPM : - Laurent KAPESA , USAID, Antananarivo (Madagascar) - Patricia NOROLALAO , USAID, Antananarivo (Madagascar)			
Date début : 01/11/2020	Date fin : 30/10/2021		
Financements : USAID			
Mots-clés : COVID-19, MHURAM, fréquentation, recours aux soins, santé maternelle et infantile			

I. Contexte et justification

La région Alaotra Mangoro est une des régions ayant recensé des cas de la COVID-19 en 2020. A la date du 29 septembre 2020, un total de 664 positifs et 05 décès dus à la COVID-19 y ont été recensés.

L'épidémie de la COVID-19 a probablement eu des répercussions sur les recours aux soins et les fréquentations des formations sanitaires (FS) dans la population. Il en est de même pour les activités de vaccination de routine (Polio, DTC, rougeole) chez les enfants de moins de 5 ans ou les consultations en matière de santé maternelle et infantile (consultations prénatales, accouchements, suivis post-natals) et chez les enfants de moins de 5 ans.

II. Objectifs

Evaluer les effets collatéraux de l'épidémie de la COVID-19 sur les recours aux soins et fréquentations des FS chez les mères et enfants de moins de 5 ans. Cela en utilisant la cohorte MHURAM (Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas in Madagascar) mise en place par l'Institut Pasteur (IPM) de Madagascar en 2012. L'étude couvre les différentes phases de l'épidémie : entre le 1^{er} janvier 2020 et le 30 juillet 2020.

III. Méthodes

L'étude comporte 2 volets distincts alliant démarche quantitative et approche qualitative. Le volet 1 consiste à étudier l'évolution temporelle des fréquentations/recours aux soins des FS chez les mères et responsables d'enfants de moins de 5 ans dans la Commune rurale d'Ambohibary et la Commune urbaine de Moramanga entre janvier 2019 et août 2021. Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur les registres de consultation des FS publiques. Des analyses en série temporelles seront prévues pour ce volet.

Pour le volet 2, il s'agit d'étudier les prédicteurs socio-spatiaux des fréquentations des FS, l'abandon et la perception des recours aux soins durant l'épidémie de la COVID-19 chez les mères et responsables d'enfants de moins de 5 ans dans le district de Moramanga dans les mêmes communes. Une étude

transversale basée sur des enquêtes en population (volet quantitatif), des entretiens auprès des agents communautaires (AC) a été réalisée entre août et octobre 2021. Des analyses bivariées et multivariées ainsi que des analyses qualitatives seront réalisées.

De plus, des entretiens par téléphone (Volet qualitatif) ont été réalisés auprès des mères résidant dans la commune de Moramanga et d'Ambohibary afin de documenter l'impact de la pandémie de la COVID-19 sur les pratiques de vaccination des enfants (de 9 mois au maximum) parmi les ménages recensés via la plateforme MHURAM.

Les femmes en âge de procréer et les mères ou responsables d'enfants de moins de 5 ans et les enfants de moins de 5 ans ont été la population cible dans ces 2 volets.

IV. Résultats et discussion

En 2021, 885 femmes en âge de procréer (444 en milieu rural versus 441 en milieu urbain) dont 365 mères ou responsables d'enfants de moins de 5 ans ont été incluses dans le volet quantitatif. L'âge médian était de 27 ans (intervalle interquartile : 19-36 ans) pour l'ensemble des individus investigués.

8 Agents communautaires (AC) ont également été investigués lors d'entretiens semi directifs.

Pour le volet qualitatif, 20 entretiens téléphoniques ont été conduits auprès des mères résidant dans la commune de Moramanga et Ambohibary. Les enquêtées avaient entre 2 et 4 enfants âgés de 2 à 15 ans. Elles sont âgées de 20 à 44 ans et travaillent pour la plupart dans le secteur informel.

Les données sont en cours d'analyse.

V. Impact

Cette étude permettra d'anticiper l'abandon ou la baisse des fréquentations des FS ainsi que les recours aux soins notamment dans les services de vaccination et de consultations pédiatriques durant une période épidémique. A long terme, ces situations épidémiques pourraient constituer un problème de santé publique.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-MIARINA		Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar	
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		Date de rédaction 31/01/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Mahajanga, Manakara, Madagascar Budget total 1 625 450,07 €	
Co-investigateurs de l'IPM : - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg			
Collaborateurs hors IPM : - Ministère de la Santé Publique (MSANP) : Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNLT)/Programme National de Lutte contre les IST et SIDA (PNLIS) - Ministère de la Justice (MINJUS) : Direction générale de l'Administration Pénitentiaires (DGAP)/Direction de l'Humanisation de la Détention et de la Préparation à la Réinsertion Sociale (DHDPRS) - Commission Épiscopale Santé/Aumônerie Catholique Prison/Église Catholique Apostolique Romaine (CES/ACP/ECAR) - Humanité & Inclusion (HI) - Positive Planet International (PPI)			
Date début : 01/10/2019	Date fin : 30/09/2023	Durée (mois) : 48 mois	
Financement : Expertise France (EF)/ L'Initiative			
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 que pour la population générale. Ce projet novateur s'effectue dans 4 établissements pénitenciers (EP) : Antanimora (Antananarivo), Manakara, Mahajanga et Toamasina et tente, à travers une approche globale et multisectorielle, d'améliorer le parcours de soins intra et post-carcéral des malades atteints de tuberculose (TB) et/ou de l'infection VIH. Pour cela, un renforcement du dépistage et de la prise en charge de ces deux maladies sera mis en place. L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), en tant que porteur du projet, est le coordonnateur de l'ensemble des activités menées avec les partenaires et met en œuvre deux études : i) Recherche opérationnelle sur l'épidémiologie de la tuberculose et du VIH à la Maison Centrale d'Antanimora, Antananarivo, ii) Étude anthropologique : Analyse de situation et parcours de soins des patients incarcérés.

II. Objectifs

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

Objectifs spécifiques : Amélioration de la prise en charge globale de la TB et de l'infection VIH dans 4 EP à travers la mise en place i) d'un comité interministériel, ii) d'un dispositif de prévention et de prise en charge, et iii) 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 :* en cours de préparation avec l'appui du PNLIS et du MINJUS.

Recherche opérationnelle : cette activité implique l'unité d'Épidémiologie 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 21 mois (9 mois de recrutement et 12 mois de suivi). Pour l'enquête transversale, 750 sujets seront enrôlés. Une Intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine et une radiographie pulmonaire seront faites ainsi qu'un test de dépistage de l'infection VIH. En cas de signes évocateurs de tuberculose, des recueils d'échantillons biologiques pour la recherche de BAAR seront réalisés. Pour l'étude de cohorte prospective : il est prévu d'inclure 300 à 400 nouveaux détenus entrants ou incarcérés depuis moins de 2 ans, tous les malades atteints de tuberculose seront également inclus. Lors de la visite médicale d'incarcération, les participants seront soumis à un questionnaire, un examen clinique, un test Quantiféron-TB Gold Plus, un test IDR, une radiographie pulmonaire et un test de dépistage du VIH. Tout sujet diagnostiqué tuberculeux et/ou VIH positif bénéficiera d'un traitement conformément aux directives des programmes nationaux.

Étude anthropologique : Elle 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 choisis sur la base de trois critères : effectif total de personnes détenues, qualité des infrastructures et qualité de la prise en charge de la TB et du VIH. Trois méthodologies de collecte de données sont mobilisées : une centaine d'entretiens semi directifs (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

L'IPM a assuré la coordination des activités des différents partenaires du projet à travers les comités de pilotage, réunions techniques et missions de supervisions ainsi que par la réfection des locaux de l'infirmerie de la maison centrale de Manakara. Le retard accumulé à cause de la situation sanitaire du

pays et de l'interdiction d'entrée en milieu carcéral nous a permis de demander une prolongation « sans cout additionnel » des activités de recherche opérationnelle. Le projet prendra donc fin en septembre 2023, soit 12 mois de prolongation.

Recherche opérationnelle

Enquête transversale : Nous avons inclus 749 détenus de mars à juillet 2021, parmi ceux qui ont eu des examens bactériologiques, 11,4% (4/35) ont été confirmés positifs. Les cas de TB probable étaient de 1,3% (10/748). La proportion de sujets ayant eu une infection tuberculeuse latente a été de 84,1% (629/748). Le dépistage du VIH a révélé seulement 3 tests positifs sur 745 (0,4%). L'analyse des données est en cours.

Étude de cohorte : Elle a débuté en septembre 2021. Nous avons inclus 153 personnes dont 123 ont eu un statut connu : 3 cas de TB maladie (2,4%), 78 cas de TB latente à Quantiferon positif (63,4%), et 42 participants sains à Quantiferon négatif (34,2%). La fin de l'inclusion est prévue pour mai 2022.

Étude anthropologique

Au total, 80 entretiens semi-directifs et 8 focus groups auprès des agents pénitenciers, infirmiers, personnes détenues ont pu être menés dans les trois établissements cibles de l'étude qualitative (Manakara, Mahajanga et Antanimora) ainsi que la spatialisation des parcours de soin des personnes détenues. L'étude a été clôturée en juin 2021 par la restitution des résultats et un atelier de co-formulation de recommandations en présence de tous les acteurs de la santé en milieu carcéral (MINJUS et MSANP – PNLIS et PNLT, ainsi que des partenaires du projet). Fort de l'enthousiasme et de l'implication des parties prenantes lors de cet atelier, et dans le but d'atteindre l'objectif global du projet, il a été décidé de poursuivre certaines recommandations à travers un volet de Transfert de Connaissance. L'appui d'une équipe internationale a été formalisé à travers un financement complémentaire grâce au Canal d'Expertise proposé par L'Initiative/Expertise France. Cette activité débutera en février 2022.

V. Impact

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

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Se soigner dans un espace « contraint » : la prise en charge des personnes vivantes avec le VIH et /ou atteintes de tuberculose en milieu carcéral.** Mattern C, Rakotomanana E. Conférence Tour, 23 juin 2021, Institut Pasteur de Madagascar.
- **L'impact de la COVID 19 sur le maintien des soins des personnes détenues atteintes de VIH et/ou tuberculose à Antananarivo.** Mattern C, Rakotomanana E, Ralaizara B., Andriamandimbisoa A, Chevallier E, Rakotomanana F. Fondation Croix Rouge, 2 juillet 2021, La Réunion.
- **Impact of COVID 19 on psychosocial and nutritional dimensions of care for detainees in Madagascar.** Mattern C, Rakotomanana E, Ralaizara B, Andriamandimbisoa A, Chevallier E, Rakotomanana F, Inception 2021 meeting, 5th annual meeting & Symposium "Social Sciences and Biology for Understanding Emerging Diseases, 26 novembre 2021, Paris, France.

VI.3. Communications affichées :

- Néant

EPI-RC-MRP		Paludisme chez les populations enclavées (MRP) : mise à l'échelle d'outils pour la modélisation de l'accessibilité géographique à l'échelle locale dans le Sud-Est de Madagascar	
Correspondant : Andres GARCHITORENA		Email : andres@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité Epi-RC, fanja@pasteur.mg - Masiarivony RAVAOARIMANGA , Unité Epi-RC, masiarivony@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Felana IHANTAMALALA , ONG PIVOT, Antananarivo (Madagascar) - Celestin RAZAFINJATO , PNLP, Antananarivo (Madagascar) - Fano ANDRIAMAMONJY , PNLP, Antananarivo (Madagascar) - Saraha RABEHERISOA , PNLP, Antananarivo (Madagascar) - Vincent HERBRETEAU , UMR Espace-Dev, Montpellier (France) - Christophe REVILLION , UMR Espace-Dev, La Reunion (France) - Laurent KAPESA , PMI Madagascar, Antananarivo (Madagascar) - Solofo RAZAKAMIADANA , PMI Madagascar, Antananarivo (Madagascar)			
Date début : 01/04/2021	Date fin : 31/12/2022	Durée (mois) : 21 mois	
Financements : USAID/PMI			
Mots-clés : Madagascar, paludisme, prise en charge communautaire, recherche de soins			

Date de rédaction
03/01/2022

Lieux des travaux
Antananarivo,
Madagascar

Budget total
75,872\$

I. Contexte et justification

Afin d'optimiser les interventions locales de santé ciblant les populations éloignées (celles vivant à plus de 5 km d'un centre de soins de santé primaire), une compréhension précise de la géographie locale est nécessaire pour : (i) identifier les populations ayant une faible accessibilité géographique aux établissements de santé (longue distance et temps de déplacement) ; (ii) planifier des missions sur le terrain et établir des itinéraires pour les agents de santé communautaires (p. ex. soins proactifs) et les équipes de sensibilisation (p. ex. distribution de moustiquaires). Toutefois, les efforts de mise en œuvre sont actuellement limités par manque d'informations géographiques de base (sentiers pédestres, zones résidentielles, ménages isolés) dans les zones rurales de Madagascar. Ce projet abordera cette question afin de promouvoir l'adoption d'analyses précises de l'accessibilité géographique aux soins dans la planification des activités de santé.

II. Objectifs

Objectif principal

Développer des estimations précises de l'accessibilité géographique aux soins dans les zones rurales de Madagascar via une cartographie complète de tous les ménages et sentiers dans trois districts sanitaires du Sud-Est (Farafangana, Vohipeno, Manakara). Cela aidera à la conception et à la mise en œuvre d'interventions améliorant l'accès aux services de santé pour les populations éloignées.

Objectifs secondaires

- Intégrer les estimations de l'accessibilité géographique dans une plateforme de santé en ligne pour une utilisation opérationnelle par les partenaires locaux.

- Évaluer la perception de la population du temps de trajet nécessaire pour se rendre dans les établissements de santé.
- Étudier l'effet de l'accès géographique aux établissements de santé sur l'utilisation des soins de santé et sur les estimations d'incidence du paludisme.

III. Méthodes

- Nous utilisons une approche participative pour cartographier tous les sentiers, les zones résidentielles et les bâtiments sur « OpenStreetMap (OSM) ».
- Une fois la cartographie complète, nous estimerons les itinéraires les plus courts de chaque ménage dans les districts sélectionnés vers le centre de santé primaire (CSB) et le site de santé communautaire les plus proches avec l'outil « Open Source Routing Machine ».
- Nous utiliserons des méthodes de télédétection pour obtenir une carte de la couverture terrestre à haute résolution, un modèle altimétrique numérique et des données sur les précipitations pour modéliser la vitesse de déplacement.
- Nous utiliserons les résultats du modèle de vitesse de déplacement pour prédire le temps de trajet pour obtenir des soins aux CSB et aux sites communautaires pour tous les itinéraires les plus courts estimés précédemment.
- Nous allons valider les estimations du temps de trajet vers les établissements de santé avec le temps de trajet déclaré obtenu dans le cadre d'une enquête déjà réalisée auprès d'un échantillon de ménages de Farafangana.
- Nous évaluerons la relation entre l'accès géographique, l'utilisation des soins de santé et l'incidence du paludisme à Farafangana à l'aide de modèles statistiques.
- Nous allons développer une interface web avec R Shiny pour la visualisation de résultats.

IV. Résultats et discussion

Pendant la première moitié de l'année 2021, nous avons initié la préparation de l'étude. Nous avons effectué la sélection de dix agents cartographes retenus à cause de leur longue expérience en géomatique et en cartographie. De plus, nous avons créé les projets de cartographie nécessaires à cette activité à l'aide d'un logiciel permettant le travail de cartographie en groupe afin de couvrir l'ensemble de la zone d'intérêt de MRP dans OpenStreetMap. Les projets sont maintenant affichés en ligne (disponibles à <http://92.222.10.131:210/>) et prêts à l'emploi. Les travaux de cartographie ont commencé en juillet 2021 après une courte formation des agents sur les outils OpenStreetMap.

Au cours des 6 premiers mois, plus de 9 000 km des zones rurales ont été cartographiés, avec plus de 270 000 bâtiments et 30 000 km de sentiers, 60 000 rizières et 1 100 km de rivières cartographiés.

V. Impact

Production d'un système d'information géographique à l'usage opérationnel pour les acteurs de la santé publique à Madagascar (Ministère de la Santé, Programme National de Lutte contre le Paludisme) et les partenaires techniques (ACCESS, Inter Aide), système en accès libre et publique.

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 : 17/01/2022</p> <p>Lieux des travaux : Fenoarivo-Atsinanana, Miandrivazo, Manakara</p> <p>Budget total : 98 000 €</p>	
Tél : +261 20 22 412 72					
Co-investigatrice IPM : - Emilia BRAZY-NANCY , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, ebrazy@pasteur.mg					
Co-investigateurs hors IPM : - Vonimboahangy Rachel ANDRIANARISOA , Service de la Maternité Sans Risque (SMRS) -Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar) - Brigitte Irène RAKOTONANDRASANA , Service de la Maternité Sans Risque (SMRS) - Ministère de la Santé Publique Antananarivo (Madagascar) - Patricia NOROLALAO , USAID, Antananarivo (Madagascar)					
Date début : 01/09/2019	Date fin : 31/08/2022	Durée (mois) : 30 mois			
Financements : - USAID					
Mots-clés : étude qualitative, perception, qualité des soins obstétricaux, hémorragie du post partum, Madagascar, anthropologie					

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, le ratio de mortalité maternelle de référence actuelle est de 426 pour 100 000 naissances vivantes (MICS 2018) et le quotient de mortalité néonatale est de 26 pour 1 000 (EDS V 2021).

Les résultats de l'enquête EDRAS (Etude de déterminants de recours aux soins des femmes enceintes et des enfants) réalisée en 2018 par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) soulignent qu'outre les facteurs géographiques, socioculturels, économiques et structurels, les représentations de qualité des soins peuvent motiver ou au contraire faire obstacle aux recours aux formations sanitaires. A ce jour, aucune donnée n'était disponible à Madagascar permettant d'identifier les différentes dimensions de la notion de qualité des soins pour les femmes enceintes.

II. Objectifs

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

III. Méthodes

Une totalité de 57 entretiens semi-directifs et 6 focus groups ont été réalisés dans trois zones (Fenoarivo Atsinanana, Miandrivazo, Manakara). En complément, des observations directes structurées par une grille d'observation ont été réalisées auprès des centres de santé de base. Les analyses sont terminées et le rapport final en cours de validation en interne.

IV. Résultats et discussion

La définition de « qualité des soins » par les utilisatrices diffère des définitions des organisations internationales en santé (OMS notamment). La qualité de la relation au soignant est un facteur de choix dans leur recours aux formations sanitaires publiques. Les résultats révèlent une discordance structurelle entre ce que vivent les soignées et ce que disent les soignants bien que leurs frustrations soient similaires. Les femmes relèvent un certain nombre de dysfonctionnements dans la relation soignant-soignée, dans les infrastructures et dans les coûts indirects liés aux soins obstétricaux. Les soignants déplorent une insuffisance de moyens et des dysfonctionnements structurels qui limitent leur capacité à fournir des soins de qualité. Tous ces éléments constituent une entrave à l'utilisation des services obstétricaux. L'amélioration de la qualité passe donc nécessairement par une adéquation de l'offre aux attentes et préférences et fait appel à une complémentarité dans l'action entre le système traditionnel et biomédical pour la définition de soins obstétricaux qui garantissent à la fois l'efficacité et la satisfaction des femmes.

V. Impact

Nos résultats ont été restitués en février et juin 2021 aux partenaires du projet. Ces résultats nous ont permis d'identifier les points de concordance entre les représentations des prestataires de soins et les représentations des femmes en matière de qualité des soins afin de répondre plus adéquatement aux attentes des femmes. Sur la base de ces résultats, des recommandations ont été formulées et seront prises en compte pour l'amélioration de la qualité des soins obstétricaux.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-PREMA		Etude qualitative des conditions de réussite de la Méthode Mère Kangourou (MMK) en milieu communautaire à Madagascar	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarella@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigatrice IPM : - Emilia BRAZY-NANCY , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, ebrazy@pasteur.mg		Date de rédaction : 17/01/2022 Lieux des travaux : Antananarivo, Mahajanga Budget total : 133 500 \$	
Co-investigateurs hors IPM : - Brigitte Irène RAKOTONANDRASANA , Service de la Maternité Sans Risque (SMRS) - Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar) - Patricia NOROLALAO , USAID, Antananarivo (Madagascar)			
Date début : 01/06/2021	Date fin : 31/12/2022		
Financements : - USAID			
Mots-clés : étude qualitative, prématurité, méthode mère-kangourou, communautaire, Madagascar			

I. Contexte et justification

Madagascar continue de faire face à des défis majeurs concernant la prise en charge de la prématurité. Ces défis sont d'autant plus nombreux quand la naissance prématurée surgit en milieu communautaire, où les ressources sont rares : plateau technique peu développé, impossibilité de faire des échographies, indisponibilités de couveuses, etc. Cette recherche intervient en continuité de l'étude Prema Kango portant sur une unité kangourou de la capitale en milieu hospitalier, conduite en 2018 (USAID, Projet Surveillance and Data for Management). Dans un contexte de manque de disponibilité fréquent des mères au démarrage de la méthode mère kangourou (MMK), notre recherche a donc pour objectif de déterminer les conditions favorisant la réussite de la MMK ainsi que les barrières pouvant entraver l'introduction de MMK au niveau des centres de santé de base de niveau 1 et 2.

II. Objectifs

Analyser les conditions favorisant la réussite de la méthode mère-kangourou ainsi que les barrières pouvant entraver son introduction au niveau communautaire.

III. Méthodes

Un total de 54 entretiens a été réalisé auprès de mères d'enfants prématurés et/ou membres de la famille pratiquant la MMK et de soignants biomédicaux. En complément, 2 Focus-Group ont été conduits. La collecte de données est terminée, les données sont actuellement en cours d'analyse.

IV. Résultats et discussion

Les résultats sont en cours d'analyse.

V. Impact

Les résultats seront mobilisés par les collaborateurs et co-investigateurs de la Direction de la Santé Familiale du Ministère de la Santé Publique afin de renforcer/d'améliorer les pratiques de prestataires de soins en milieu communautaire en matière MMK en vue d'une mise à l'échelle nationale de la pratique.

EPI-RC-Rage CTAR		Analyses des données de surveillance et de prophylaxie de la rage humaine à Madagascar	
Correspondants : Anou Dreyfus , EPI-RC Eliharintsoa RAJAONARIMIRANA , EPI-RC		Email : anou.dreyfus@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :		Date de rédaction 20/01/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 8900 €	
<ul style="list-style-type: none"> - Jean-Marius RAKOTONDRAMANGA, EPI-RC, rjmarius@pasteur.mg - Reziky MANGAHASIMBOLA, EPI-RC, mreziky@pasteur.mg - Véronique CHEVALIER, CIRAD & EPI-RC, veronique.chevalier@cirad.fr - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Virologie, soafy@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Ravo RAMIANDRASOA, Service Médical, ravo@pasteur.mg - Daouda KASSIE, EPI-RC, daouda.kassie@cirad.fr - Vincent LACOSTE, Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Rindra V RANDREMANANA, EPI-RC, rrendrem@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> - Hélène GUI, Cirad & Institut Pasteur du Cambodge, helene.guis@cirad.fr - 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 edosoa@who.int, Organisation Mondiale de la Santé, Antananarivo (Madagascar) 			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
01/01/2021	31/12/2021	12 mois	
Financements :			
Institut Pasteur de Madagascar : projet interne			
Mots-clés : Rage, Surveillance, Vaccination, Madagascar, Prophylaxie post exposition (PPE), Centre de traitement antirabique (CTAR)			

I. Contexte et justification

La rage est 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. Jusqu'en 2020, l'IPM prenait en charge avec un coût institutionnel très élevé la fourniture des 31 CTAR en vaccin antirabique. En 2020 et 2021, l'Agence Française de Développement (AFD) a soutenu l'IPM en subventionnant l'achat de vaccins antirabiques pour la PPE. La gratuité des vaccins de PPE pour les personnes exposées 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 la 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 sa base RedCap®. Les résultats présentés dans ce rapport concernent à la fois l'année 2020 (mise à jour) et une partie de 2021 (certaines données des CTAR périphériques ne sont pas encore disponibles à l'IPM). En 2020 et 2021, 23 476 patients ont consulté un CTAR, dont 43,4% (10 192) celui de l'IPM et 56,6% (13 284) les autres CTAR. Par rapport aux 6 années précédentes (2014-2019), le nombre de consultations a diminué de 17,5% en 2020 au niveau du CTAR de l'IPM (en moyenne 6 103 patients entre 2014 et 2019, versus 5 032 patients en 2020) et de 7,8% dans les CTAR périphériques (8 456 versus 7 801). Comme les années précédentes, il existe une très forte disparité d'activité selon les CTAR. Neuf CTAR périphériques n'ont pas renvoyé de fiche en 2020, 11 CTAR en 2021, et 2 CTAR n'ont renvoyé qu'une seule fiche.

Le CTAR de l'IPM est celui qui reçoit le plus de patients (5 032 en 2020 et 5 160 en 2021), suivi par celui de Toamasina (1 511 en 2020 et 1 063 en 2021). L'exploitation des données de 2021 montre une forte diminution du nombre de consultations aux CTAR périphériques mais une légère augmentation au CTAR IPM : il y a eu 29,7% de réduction de consultations aux CTAR périphériques en 2021, et 2,5 % d'augmentation au CTAR IPM (la plus forte réduction est moins de -100% (pour 3 CTAR), la plus faible réduction est de -3,8% et 4 CTAR ont connu une augmentation du nombre de consultations dont le maximum est de 100% (à Maroantsetra qui n'avait pas renvoyé de fiche en 2020) (Figure 1a et Figure 1b).

Le nombre moyen (médian) de lésions pour le CTAR IPM était de 2,2 en 2020 et 2 en 2021 et il est similaire dans les CTAR périphériques (moyenne 2,3 en 2020 et 2021, médiane de 2 les 2 années). Les lésions étaient situées principalement aux membres inférieurs (cuisses, jambes et pieds) (66,5% et 68,8% en 2020 et en 2021 à l'IPM ; 61,5% et 64,8% en 2020 et 2021 dans l'ensemble des CTAR périphériques). La principale espèce responsable de l'exposition était le chien (92,5% et 93% en 2020 et 2021 à l'IPM, 88,5% et 89,5% en 2020 et 2021 dans l'ensemble des CTAR périphériques), puis le chat (6,8% et 6,3% en 2020 et 2021 à l'IPM ; 9,5% et 9,0% en 2020 et 2021 dans l'ensemble des CTAR périphériques).

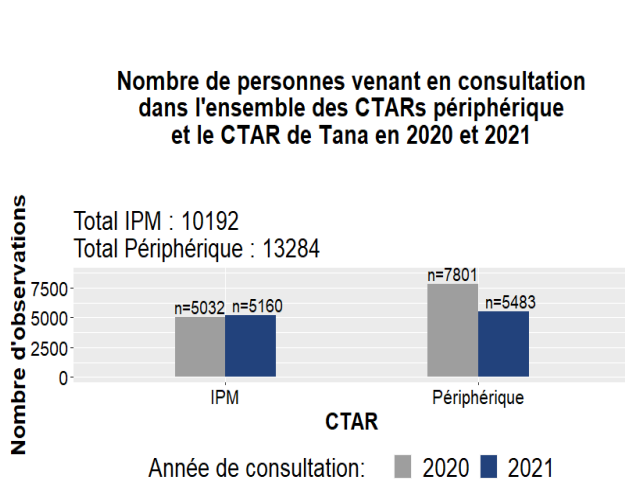


Figure 1a : Nombre de consultations dans le CTAR IPM et l'ensemble des CTARs périphériques de Madagascar (2020-2021).

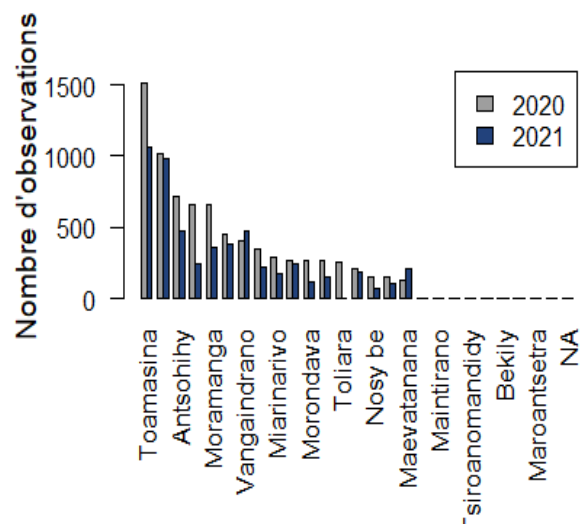


Figure 1b : Nombre de consultations dans les CTARs périphériques de Madagascar (2020-2021).

Parmi les 31 CTAR de Madagascar, 29 CTAR se sont approvisionnés en vaccin en 2021 (26 CTAR en 2020). Le nombre total de flacons de vaccin distribués par CTAR variait de 30 à 1 600 en 2021 (de 24 à

1 785 en 2020) dans les CTAR périphériques. Le CTAR IPM a reçu 7 326 flacons en 2021 (7 080 en 2020). Le taux d'utilisation de ces vaccins variait de 0% à 101,6% en 2021 (moyenne : 33,9 ; médiane : 34,4) dans les CTAR périphériques, ce taux variait de 0% à 128,8% en 2020 (moyenne : 52,9; médiane : 71,7). Au CTAR IPM, ce taux était de 98,8% en 2021 (98,8% en 2020) (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).

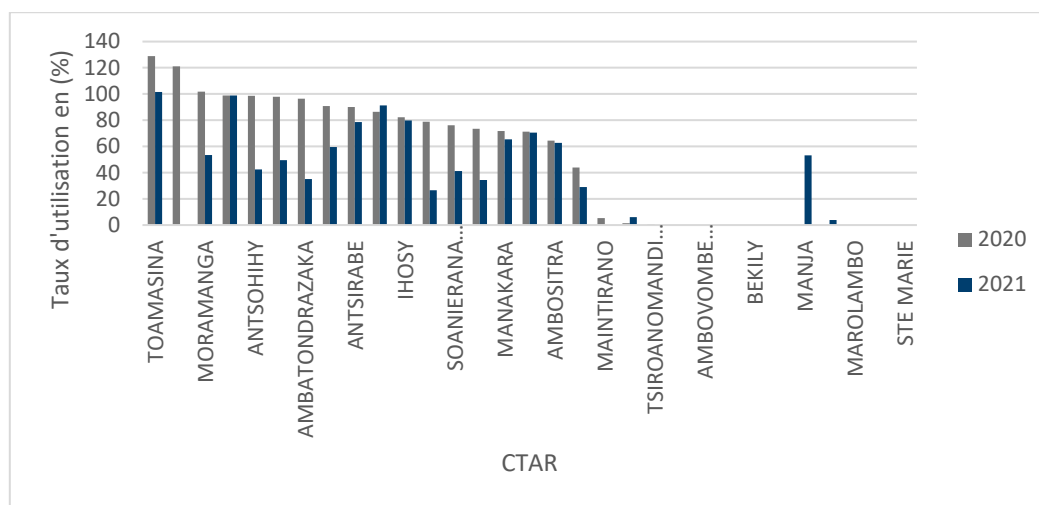


Figure 2 : Taux d'utilisation de vaccins dans les 31 CTAR de Madagascar (2020-2021).

Les patients ayant eu une exposition de catégorie 1 (ne nécessitant pas une vaccination) représentent 0,1% des patients au CTAR IPM et 3,4% dans les CTAR périphériques. Au niveau du CTAR IPM, la proportion de ceux en catégorie 1 qui ont reçu 3 séances de vaccins a été de 100% des cas en 2021 (40% en 2020), dans les CTAR périphériques, elle a été de 98,9% des cas en 2021 (100% en 2020). Les patients consultant les CTAR ont eu surtout une exposition de catégories 2 ou 3 (nécessitant une vaccination) (97,3% au CTAR IPM et 89,7% dans les CTAR périphériques), la proportion de ceux qui ont reçu 3 séances de vaccins ont été respectivement de 87,7% et 89,3% en 2020 et 2021 dans les CTAR périphériques et 79,31% et 80,9% en 2020 et 2021 au CTAR IPM.

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, de plus les modalités de leur fonctionnement doivent être revues pour identifier et apporter des solutions à leurs problèmes. Environ 80% des patients dans les CTAR périphériques, nécessitant une vaccination, 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 GT, Hanitriniaina C, [Randrianarijaona A](#), [Mangahasimbola RT](#), Hierink F, [Ramiandrasoa R](#), [Nely J](#), [Heraud JM](#), [Andriamandimby SF](#), [Baril L**](#), [Metclaf CJE**](#), [Hampson K**](#). *PloS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 26; 15(4):e0008821. doi : 10.1371/journal.pntd.0008821. **IF : 4,411.**

EPI-RC-REPAIR Quali		Expérience du vécu face à la COVID-19 et au dépistage par PCR à Antananarivo, Madagascar.	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarellam@pasteur.mg	Date de rédaction 26/01/21 Lieux des travaux Commune Urbaine Antananarivo, Madagascar Budget total 69 766€
Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs IPM :			
- Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, elliottfara@pasteur.mg			
- Rila RATOVOSON , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rila@pasteur.mg			
- Sonia RAFIRINGA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, sonia@pasteur.mg			
Date début : Janvier 2021	Date fin : Juin 2022	Durée (mois) : 18 mois	
Financements : Subside du Ministère des Affaires Étrangères			
Mots-clés : Anthropologie, COVID-19, dépistage par PCR, Antananarivo.			

I. Contexte et justification

Les dimensions sociales des épidémies sont nombreuses et peuvent présenter autant d'obstacles à la réussite des interventions en santé publique. Dans le cadre de la COVID-19, les perceptions et la compréhension de la maladie, la confiance envers le système de santé publique, la compréhension des différentes vagues épidémiques, ainsi que les mesures de prévention pourraient avoir un impact sur les pratiques de recours aux soins et au dépistage. Ces dimensions sociales peuvent précisément être analysées avec des outils propres aux méthodes qualitatives.

II. Objectifs

- Analyser le vécu des populations concernées face aux mesures de prévention, de dépistage par PCR et de prise en charge ;
- Documenter les difficultés rencontrées par le personnel soignant en vue de l'amélioration du dispositif de dépistage et de la prise en charge de la COVID-19.
- Eclairer les autorités sur les effets des politiques de prévention et de prise en charge mises en place.

III. Méthodes

Trente-neuf entretiens semi directifs ont été conduits avec 22 soignants exerçant dans 5 formations sanitaires différentes (publiques et privées), ainsi que 17 personnes dépistées au mois de février-mars 2021. Les thématiques abordées avec les soignants durant les entretiens portaient sur le vécu et les principales difficultés rencontrées face à la pandémie. Les entretiens avec les personnes testées portaient sur le vécu de la pandémie en général, le vécu du dépistage et de la prise en charge et le rapport à la vaccination.

Les 8 discussions groupées ou focus-groups sont à programmer auprès de la population générale : en quartier vulnérable et en quartier aisé. Il s'agira de questions sur le vécu de la pandémie en général.

IV. Résultats et discussion

Les transcriptions, les traductions et les analyses sont en cours.

V. Impacts

L'analyse du vécu des personnels de santé, des personnes dépistées et de la population générale face à la COVID-19 et au dépistage par PCR, permettra la formulation de recommandations à destination de la communauté scientifique et des décideurs tels que la Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Epidémiologique et de la Riposte (DVSSER), la DGMP (Direction Générale de la Médecine Préventive) et le Ministère de la Santé visant à améliorer la prise en charge de la COVID-19 et du dépistage par PCR à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-REPAIR Quanti		Cinétique d'évolution des anticorps du SARS-CoV-2		
Correspondant : Rila RATOVOSON		Email : rila@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		
Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra Vatosoa RANDEMANANA , EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg - Mireille RAZAFINDRAKOTO AMBININTSOA , EPI-RC, hmireille@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS , IMI, schoenhals@pasteur.mg - Philippe DUSSART , Direction IPM, pdussart@pasteur.mg		Date de rédaction 24/01/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 143 486€ dont 39 180€ pour l'EPI-RC		
Date début : 01/07/2020	Date fin : 30/06/2022			Durée (mois) : 24 mois
Financements : Agence Française de Développement				
Mots-clés : Madagascar, SARS-CoV-2, épidémie, cas, anticorps				

I. Contexte et justification

Cette étude entre dans le cadre de suivi de cohorte de sujets infectés par le SARS-CoV-2 ayant été hospitalisés ou ayant travaillé dans les 3 centres de prise en charge de la COVID-19 à Antananarivo : le Centre Hospitalier Universitaire CHU Joseph Raseta Befelatanana, CHU Manarapenitra Andohatapenaka et CHU Anosiala. Ces personnes ont été initialement incluses soit dans « L'enquête sur les premiers cas d'infections par le coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) et leurs contacts à Antananarivo, Madagascar (Projet FFX) » soit dans « L'évaluation des facteurs de risque d'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé dans les centres hospitaliers de référence de prise en charge des cas de la COVID-19 à Antananarivo, Madagascar (Projet HCW) ». Les deux projets étaient des études de cohorte prospective, le projet FFX concernait les cas confirmés d'infection à la COVID-19 et leurs contacts étroits à partir de l'identification des premiers cas de la COVID-19 confirmés au laboratoire ; et le projet HCW concernait les personnels de santé prenant en charge les premiers cas de la COVID-19 confirmés dans les Centres Hospitaliers à Antananarivo.

II. Objectifs

Cette étude a pour objectif d'étudier la cinétique d'évolution des anticorps (Ac Totaux, IgG, IgM, IgA) contre le SARS-CoV-2 chez les sujets ayant eu une confirmation diagnostique d'infection par un test PCR positif.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective de cas confirmés d'infection à la COVID-19 dans les deux projets. Des échantillons des voies aériennes basses (prélèvement nasopharyngé) ont été recueillis pour le diagnostic RT-PCR de l'infection au cours des visites de suivi à intervalles réguliers, ainsi que des échantillons de sang veineux. Les suivis ont eu lieu au 3^{ème} mois, 6^{ème} mois, 12^{ème} mois jusqu'au 18^{ème} mois après l'inclusion dans les projets initiaux.

IV. Résultats et discussion

Dans le cadre du projet FFX, 153 sujets infectés par SARS-CoV-2 ont été inclus dont 98 cas index et 55 cas secondaires. Trois suivis ont été effectués (3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème} mois) et le quatrième (18^{ème} mois) est en cours. Au 3^{ème} mois, 63,4% des participants (n=97) ont été suivis, parmi eux 83 ont eu une sérologie positive, 52 ont retiré leur consentement, et 4 ont été perdus de vue. Au 6^{ème} mois, sur 79 participants suivis (76,2% de ceux qui ont effectué une visite au 3^{ème} mois), 74 ont eu des sérologies positives. 7 ont retiré leur consentement, et 11 ont été perdus de vue. Au 12^{ème} mois, 77 suivis ont été effectués (dont 73 sérologies positives), il y a eu 2 retraits de consentement et 1 décès.

Dans le projet HCW, 19 personnels de santé ont été testés positifs à la RT-PCR dont 4 participants ont été inclus également dans le projet FFX. Sur les 15 restants qui ont été visités au 6^{ème} mois, 3 ont retiré leur consentement et les 12 restants avaient tous des résultats sérologiques positifs. Les 12 participants ont réalisé leur suivi du 12^{ème} mois. Les analyses sérologiques sont en cours.

Pour les visites au 18^{ème} mois réalisés jusqu'en fin décembre 2021, sur les 88 participants (77 du projet FFX et 12 du projet HCW), 47 ont été faits, il y a eu un décès (cause non liée à la COVID-19), un refus, une personne perdue de vue et les restes seront réalisés en 2022.

Les analyses sérologiques ont été réalisées dans un premier temps en utilisant des réactifs Commerciaus Wantai et IDVet permettant de doser les Immunoglobulines dirigées contre les protéines Nucléocapside (NP) et Spike (S), sous-unité S1-RBD. Une nouvelle méthode multiplex basée sur la technologie Xmap de Luminex a été développée pour cibler les anticorps IgM et IgG spécifiques contre le Spike 1 (S1), le Spike 2 (S2), la RBD et la nucléocapside du SARS-CoV-2. Les résultats ont montré une bonne performance pour la détection des anticorps anti-IgG et anti-IgM au jour 14. La sensibilité et la spécificité étaient égales à 100% (89,85-100) pour S1, RBD et NP (S2 avaient une spécificité inférieure = 95%) pour les IgGS. Les résultats ont montré une sensibilité plus élevée pour le test multiplex interne que pour le test commercial. L'analyse en composante principale a été réalisée à l'aide de données sérologiques montrant la clusterisation chez les patients en fonction du moment de la collecte des échantillons et des présentations cliniques. Le modèle construit à l'aide de l'algorithme RANDOM FOREST prédit la présentation clinique et le temps depuis l'infection avec une précision de 87,1% (95% CI = 70.17-96.37, p-Valeur = 0,0016) et 80% (95% CI = 61,43-92,29, p-Value = 0,0001) respectivement.

V. Impact

Cette étude permettra d'améliorer la connaissance de cette maladie pour affiner des mesures de santé publique qui permettront de protéger les populations des risques de futures nouvelles vagues de diffusion communautaire.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-RESIST-3		Persistance de l'immunité contre la rage après une prophylaxie post exposition antirabique abrégée par voie intradermique : L'étude RESIST-3	
Correspondant : Rindra RANDREMANANA		Email : rrandrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Philippe DUSSART, Direction, pdussart@pasteur.mg - Anou DREYFUS, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), anou.dreyfus@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, unité virologie, soafy@pasteur.mg - Ravo RAMIANDRASOA, Centre de Traitement AntiRabique (CTAR), ravo@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMMI), schoenhals@pasteur.mg 		Date de rédaction 27/12/2021 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 16 894 €	
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Arnaud TARANTOLA, Institut Pasteur Paris (IPP), Paris (Paris) - Perrine PARIZE, IPP, Paris (Paris) - Lauriane KERGOAT, IPP, Paris (Paris) - Hervé BOURHY, IPP, Paris (Paris) - Sowath LY, Institut Pasteur Cambodge (IPC), Cambodge (Cambodge) - Veasna DUONG, IPC, Cambodge (Cambodge) - Tineke CANTAERT, IPC, Cambodge (Cambodge) - Yiksin PENG, IPC, Cambodge (Cambodge) - Malen CHAN, IPC, Cambodge (Cambodge) - Yiksin PENG, IPC, Cambodge (Cambodge) - Alvino MAESTRI, IPC, Cambodge (Cambodge) 			
Date début : 01/01/2021	Date fin : 30/09/2022		
Financements : <ul style="list-style-type: none"> - Action Concertée Inter-Pasteurienne (ACIP) - Fondation Maurer-Cecchini 			
Mots-clés : Rage, Prophylaxie post-exposition, Protocole abrégé, Immunité persistante, Santé globale			

I. Contexte et justification

La rage est une maladie mortelle qui peut être curable à 100% suite à l'administration d'une prophylaxie post exposition adéquate et en temps utile (PPE), notamment via l'administration d'un vaccin antirabique. Deux études importantes menées au Cambodge ont fourni les bases pour un changement dans les recommandations internationales de la vaccination contre la rage. Depuis avril 2018, le nouveau « Protocole IPC » est de 3 sessions de doubles doses réduites (0,1 ml x 2) et administrées par voie intradermique (ID) sur une semaine, il a remplacé le précédent « Protocole Thai Red Cross (TRC) » de 4 sessions sur un mois. Il reste à déterminer si le protocole IPC confère une immunité à long terme équivalente à celle obtenue avec le protocole TRC ID. La réponse à cette question est nécessaire pour les décideurs de santé publique et les équipes cliniciennes des pays endémiques, avant le passage au nouveau protocole IPC abrégé.

II. Objectifs

Les objectifs de l'étude sont de comparer l'immunité protectrice (mesurée par le titre d'anticorps) des sujets qui ont suivi le nouveau « Protocole IPC » à celle des sujets ayant suivi l'ancien « Protocole TRC », et cela avant et après une séance de rappel intradermique. De plus, l'objectif est également de comparer les

réponses immunitaires mesurées par Fluorescent Antibody Virus Neutralization (FAVN) et Rapid Fluorescence Focus Inhibition Test (RFFIT).

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, comparative et multicentrique (Madagascar, Cambodge). La population d'étude est constituée par les sujets ayant reçu une PPE de 4 sessions ou de 3 sessions, il y a 2-4 ans, 5-7 ans et 10-12 ans auparavant au Centre de Traitement Anti Rabique (CTAR) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Le déroulement de l'étude est représenté dans la figure 1 ci-dessous.

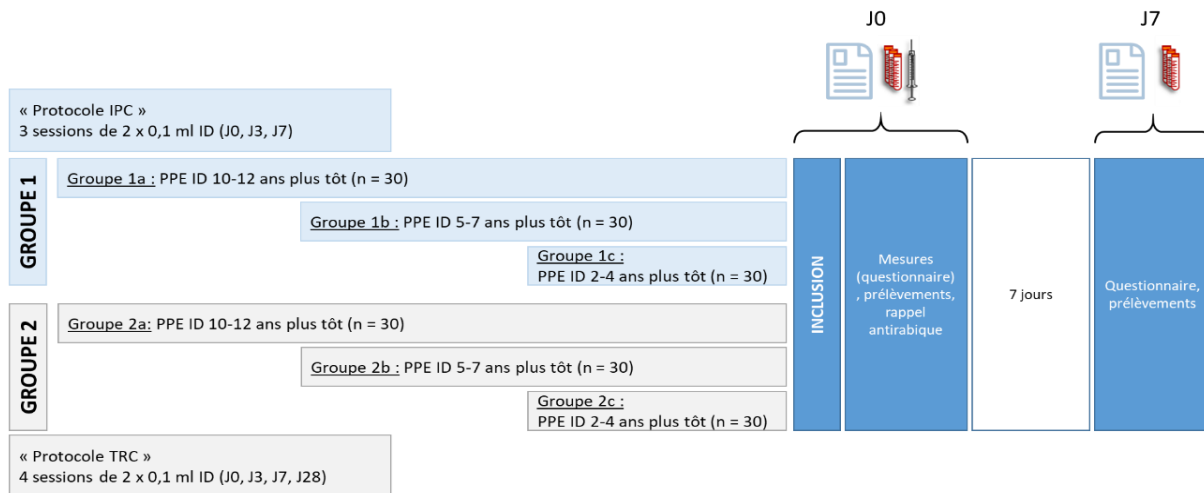


Figure 1 : Schéma général du déroulement de l'étude RESIST-3.

IV. Résultats et discussion

Le recrutement a commencé au mois de décembre 2021. Du 6 au 31 décembre 2021, 101 sujets ont été sélectionnés, seuls 55 personnes ont été retrouvées. Au final, 15 sujets ont été inclus dans l'étude et suivis jusqu'à J7. La répartition par groupe des sujets inclus est représentée dans le tableau 1 ci-dessous. Les analyses immunologiques seront réalisées à la fin de l'inclusion de tous les participants.

Tableau 1 : Nombre des sujets inclus et suivis (J7) par groupe. Etude RESIST-3. Madagascar, décembre 2021.

Groupe	2-4 ans	5-7 ans	10-12 ans	Total
3 Sessions	4	2	3	9
4 Sessions	2	2	2	6
Total	6	4	5	15

V. Impact

Les bénéfiques immédiats pour les participants qui vivent en zone endémique de la rage sont la vérification des titres d'anticorps et le rappel vaccinal. Si les réponses immunitaires résiduelles à long terme sont équivalentes chez les sujets ayant reçu le nouveau protocole IPC (3 sessions en une semaine) à celles des sujets ayant suivi l'ancien protocole TRC (4 sessions en un mois), plusieurs pays pourraient changer le schéma vaccinal. Ainsi, les coûts directs et indirects de la prise en charge après exposition potentielle à la rage pourraient être réduits et le nombre de vies sauvées pourraient également augmenter.

VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-VACC		Étude qualitative sur la vaccination de routine des enfants de moins de cinq ans dans deux zones à Madagascar	
Correspondant : Chiarella MATTERN		Email : chiarella@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigatrices IPM : - Valentina RAMAROSON , Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique, valentina.ramaroson@pasteur.mg - Emilia BRAZY-NANCY , Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique, e.brazy@pasteur.mg		Date de rédaction : 19/01/2022 Lieux des travaux : Antananarivo et Ampanihy Budget total : 150 629 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Rivomalala RAKOTONAVALONA , Direction du Programme Elargi de Vaccination, Antananarivo (Madagascar) - Anjarasoa MANIRIFARA , USAID ACCESS Program, Antananarivo (Madagascar) - Patricia NOROLALAO , USAID, Antananarivo (Madagascar)			
Date début : 01/10/2019	Date fin : 30/09/2023		
Financements : - USAID			
Mots-clés : Anthropologie, vaccination, Madagascar			

I. Contexte et justification

De récentes études indiquent que Madagascar est loin d'atteindre les objectifs du Plan d'Action Mondial pour les Vaccins (PAMV) en termes de vaccination de routine pour les enfants de moins de 5 ans. Des études anthropologiques à Madagascar montrent que la couverture vaccinale faible résulte de plusieurs facteurs structurels et individuels tels que la peur des effets réels ou supposés des vaccins, la non priorisation de la vaccination dans les activités quotidiennes ou encore la méfiance envers les vaccinateurs. Le projet VACC s'intéresse aux représentations et aux pratiques autour de la vaccination et aux différents éléments pouvant améliorer la couverture vaccinale chez les enfants de moins de 5 ans.

II. Objectifs

L'objectif de ce projet est d'analyser les pratiques vaccinales au niveau communautaire (ménages, agents communautaires et autorité de santé en charge de la vaccination, prestataires de soins) tels que : refus, retard, non priorisation de la vaccination. Cette étude permettra d'identifier les facteurs pouvant favoriser ou non le succès des programmes de vaccination à Madagascar et vise 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. Ce projet permet aussi la réalisation d'une thèse en anthropologie.

III. Méthodes

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

- **Phase 1 (2019-2020)** : capitalisation des données qualitatives existantes à Madagascar sur les pratiques de vaccination de routine et rédaction d'un article.
- **Phase 2 (2020-2021)** : enquête qualitative (collecte et analyse des données à Antananarivo et Ampanihy). Une totalité de 88 entretiens ont été conduits avec différents acteurs de

la problématique (parents, soignants, agent communautaire de santé (AC)). En complément, une analyse qualitative des données issues des réseaux sociaux et de la presse écrite a également été réalisée (analyse des médias) dans le but de documenter l'influence des médias sur les perceptions de la vaccination. Les résultats ont été transférés aux partenaires du projet (ACCESS, OMS, Unicef, DPEV, IRD, RENARD, INSPQ) durant les 3 Comités de pilotages réalisés.

- **Phase 3 (2022-2023)** : Sur la base des résultats de l'enquête, cette dernière phase prévoit le développement des activités de transfert de connaissance en appui à la DPEV (2021-2023).

IV. Résultats et discussion

L'enquête démontre que les circonstances de retards et d'interruptions de la vaccination infantile de routine sont principalement de trois ordres : la compréhension erronée de la vaccination par les parents comme obligation vaccinale, l'implication des agents communautaires dans les activités ponctuelles de vaccination, et leur désengagement dans certaines de ces activités. Or, les résultats prouvent que la participation des AC dans la vaccination de routine influence l'adhésion des parents aux vaccins. En outre, dans les deux zones, l'AC participe à titre d'exemple à la sensibilisation aux vaccins, à l'accompagnement des parents vers les CSB, au recensement des enfants non vaccinés. En raison de la confiance accordée aux AC par les parents, ils jouent un rôle incontournable dans la vaccination au niveau communautaire. Ils jouent le rôle par exemple d'intermédiaire entre les administrateurs de vaccins et les parents lors des campagnes de vaccinations de masse. Cependant, nous avons observé un désintéressement des AC dans certaines activités quotidiennes telles que le remplissage des registres de vaccination.

V. Impact

Les données collectées feront l'objet d'un processus de transfert de connaissances auprès des acteurs institutionnels (Ministères, OMS, Unicef, ACCESS...). Les activités de transfert permettront de fournir des outils pour les décideurs afin d'améliorer la couverture vaccinale.

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-CoV-2 pouvant protéger les enfants africains contre les manifestations cliniques sévères			
Correspondant : Anjanirina RAHANTAMALALA		Email : anjanirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM : - Matthieu Schoenhals , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), schoenhals@pasteur.mg - Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA , IMI, tsiky@pasteur.mg - Fanirisoa RANDRIANARISAONA , IMI, fanirisoa@pasteur.mg - Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA , IMI, mahenina@pasteur.mg - Norosoa RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Jean-Marius RAKOTONDRA MANGA , Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique, rjmarius@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg		Date de rédaction 24/02/2020 Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo Institut Pasteur de Bangui Budget total RIIP: 70 000 €			
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					
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-CoV-2 par les interactions et la compétition directe de virus. L'entrée du SARS-CoV-2 *via* ACE2 est détectée (essentiellement) par des protéines de type TLR7 activant la sécrétion de cytokines, notamment d'IL-6 et conduit à la formation de cellules T cytotoxiques (T CD8+), de T auxiliaires (T CD4+), ainsi que de B spécifiques à SARS-CoV-2 et la production d'anticorps. Lorsque le corps est incapable de produire cette réponse adaptative adéquate, l'inflammation persistante induite par l'immunité innée pourrait conduire à une tempête de cytokines. Avec l'âge, la population de cellules T naïves diminue tandis que les cellules T à mémoire expérimentées avec les différents antigènes en constituent une partie importante. Ainsi le système immunitaire des adultes serait plus expérimenté vis-à-vis des anciennes infections comparées aux nouvelles infections face auxquelles il n'a jamais été exposé. En revanche, chez les enfants, un grand nombre de cellules T naïves sont prêtes à être « éduquées » par de nouveaux agents pathogènes. Cela pourrait être l'une des explications de l'agressivité plus faible de la COVID-19 chez les enfants.

II. Objectif

L'objectif général de cette étude est d'étudier les réponses immunitaires pendant les phases précoces de l'infection par SARS-CoV-2 protégeant probablement 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 concerne les cas d'enfants âgés de 2 à 17 ans positifs à l'infection au SARS-CoV-2 par test PCR. Leur profil immunologique sera comparé à celui des groupes contrôles formés par (1) des enfants non infectés appariés à l'âge (+/-1) et sexe de la population d'étude; (2) des adultes ≥ 18 ans infectés par la COVID-19; (3) des patients atteints d'autres maladies respiratoires et (4) des enfants non infectés avant l'épidémie. Un diagnostic différentiel des maladies respiratoires les plus prévalentes sera réalisé pour tous les groupes. Les profils immunologiques (sérologique et cellulaire) seront comparés en 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 a été fait sur la base d'une liste de médiateurs de la réponse immunitaire ayant montré leur implication dans l'infection au SARS-CoV-2 ou d'autres coronavirus/maladies respiratoires et inflammatoires. Cette étude a obtenu la clairance éthique n°203/MSANP/SG/AGMED/CERBM du 30 novembre 2020.

IV. Résultats et discussion

- 20 cas pédiatriques ont été inclus pendant la première et la deuxième vague épidémique. Le profil de leur taux d'anticorps anti-IgG dirigés contre la protéine du nucléocapside de SARS-CoV-2 restait élevé après 3 mois de suivi et similaire à celui des adultes. Toutefois, contrairement à ces derniers montrant des symptômes évocateurs à leur inclusion, ces enfants ont une infection généralement asymptomatique ou légère (toux: 50%, IC 95% 27,2 – 72,8 *versus* 11,1%, IC 95% 03 – 48,2 et essoufflement : 10%, IC 95% 1,2 – 3,17 *versus* 0%). Les analyses des biomarqueurs sériques ont été réalisés dans un premier temps sur les échantillons prélevés pendant la première vague épidémique. Les résultats préliminaires ont montré un taux de granulysine significativement plus élevé ($p < 0,0001$) chez les enfants non infectés mais exposés au SARS CoV-2 *versus* enfants non exposés avant l'épidémie de la COVID-19. Ce taux reste significativement élevé ($p = 0,0096$) chez les enfants infectés *versus* adultes infectés par SARS-CoV-2. Ce profil sérique du taux de granulysine (élevé chez les enfants *versus* adultes), un biomarqueur impliqué dans la cytotoxicité de l'immunité innée, a déjà été rapporté pour les infections dues à la varicelle et à la mononucléose, deux infections également bénignes chez les enfants mais peuvent être graves à l'âge adulte. Cependant ces résultats sont en cours de confirmation en augmentant le nombre d'échantillons testés.

V. Impact

Les études sur les réponses immunitaires associées à l'infection au SARS-CoV-2 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 des manifestations cliniques sévères.

VI. Productions scientifiques

- Néant

IMI- COV-PIM		Peptide Immunophenotyping of the B and T cell immune responses of COVID-19 patients against SARS-CoV-2 structural proteins.	
Correspondant : Matthieu SCHOENHALS		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), solohery@pasteur.mg		Date de rédaction 28/02/2022 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 hors IPM : - Inès VIGAN-WOMAS , Institut Pasteur de Dakar, Sénégal, Ines.vigan.womas@pasteur.sn - Jean-François Zagury , Laboratoire Génomique, Bioinformatique, Chimie Moléculaire (GBCM), Conservatoire National des Arts et Métiers, zagury@cnam.fr			
Date début : Octobre 2020	Date fin : Mars 2022		
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 2021, 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 la COVID-19 sont suivis et traités dans plusieurs hôpitaux ou centres de confinement situés à Dakar et à Antananarivo. Le diagnostic de l'infection est réalisé par l'Institut Pasteur de Dakar (IPD) ou l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), plaçant les Institut Pasteur en première ligne de la riposte face à l'épidémie de la 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 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.

WP1 : réalisé par l'IPD et l'IPM (recrutement effectué) : 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 « bibliothèques » 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 (Array réalisé JPT <https://www.jpt.com>) (en cours de valorisation) : 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 de 70K€ obtenu pour la synthèse des peptides et le screening).

WP4 : réalisé par l'IPD et l'IPM (manipulations en cours, échantillons sélectionnés, méthode en routine) : Tests de stimulation des lymphocytes T par pools de peptides de synthèse couvrant l'intégralité du protéome de SARS-CoV-2, en utilisant la technique ELISPOT, sur des PBMC Patients FFX.

IV. Résultats et discussion

Nous avons réalisé une étude de cartographie des épitopes IgM et IgG contre l'enveloppe, la membrane, la nucléocapside et les protéines de pointe (« *Spike* ») du SARS-CoV-2 dans les sérums de 41 témoins non infectés et de 82 sujets infectés lors de la première vague épidémique de 2019, à Madagascar et au Sénégal. Les sujets infectés avaient trois profils cliniques principaux : asymptomatique, symptomatique et sévère (décès). Nos résultats ont confirmé la présence d'une réponse immunitaire IgM et IgG précoce chez les sujets infectés. Les réponses humorales étaient similaires à Madagascar et au Sénégal, et certains des épitopes publics immunodominants découverts étaient identiques à ceux précédemment rapportés par d'autres études réalisées chez des patients européens ou américains. Les principaux épitopes IgG immunodominants ont été cartographiés dans la structure 3D de *Spike*. Leurs localisations n'étaient pas dans le RBD ni dans les régions NTD où la plupart des mutations ont lieu, suggérant que ces épitopes linéaires n'ont que peu d'impact sur la neutralisation du virus et sur l'émergence de nouveaux mutants SARS-CoV-2. De plus, en fixant un score mesurant la réponse humorale, nous avons observé que les patients avaient des scores très variables au sein de chaque groupe. Le taux d'anticorps était corrélé à la charge virale dans le groupe de patients sévères, suggérant une contribution efficace de la réponse humorale au contrôle de la virémie. Cependant, dans ce groupe à évolution fatale, les marqueurs inflammatoires (CRP, numération des granulocytes) étaient clairement indépendants des taux d'anticorps. Parmi les patients symptomatiques, il n'y avait pas de corrélation significative ; une explication de la différence entre les deux groupes pourrait être la réponse immunitaire des lymphocytes T.

Une méthode d'intégration des données linéaires pour la reconstruction d'une affinité théorique en 3D est en cours.

L'analyse de la réponse T sera effectuée à Madagascar en 2022.

VI. Impact

Cette première étude réalisée chez des patients de deux pays africains a montré que les réponses humorales des patients COVID-19 étaient similaires en Afrique et en Europe/États-Unis, avec plusieurs épitopes immunodominants partagés dans les protéines N et S.

VII. Productions scientifiques

- Néant

IMI-CRTS-COVID-19		Surveillance sérologique de l'épidémie de la COVID-19 à Madagascar	
Correspondant : Matthieu SCHOENHALS		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), solohery@pasteur.mg - Jean Marius RAKOTONDRAMANGA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche clinique (Epi-RC), rjmarius@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , Unité Epi-RC, rrandrem@pasteur.mg - Philippe DUSSART , Unité Virologie, pdussart@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité Virologie, soafy@pasteur.mg - Voahangy RASOLOFO , Direction scientifique - André SPIEGEL , Direction Générale, aspiegel@pasteur.mg		Date de rédaction 24/02/2020 Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar Antananarivo, Mahajanga, Toamasina, Fianarantsoa, Toliara MADAGASCAR Budget total 80K€	
Co-investigateurs hors IPM : - Zely Arivelo RANDRIAMANANTANY , Ministère de la Santé Publique (MinSanP) - Pâquerette Hanitrinala SAHONDRANIRINA , MinSanP - Manuela Christophère ANDRIAMAHATANA VOLOLONIAINA , MinSanP - Fidiniana Mamy RANDRIATSARAFARA , MinSanP			
Date début : 01/03/2020	Date fin : 31/12/2022		
Financements : United States Agency for International Development (USAID) , 2020-2021			
Mots-clés : COVID-19, séroprévalence, donneurs de sang			

I. Contexte et justification

Au 24 février 2022, plus de 426 millions d'individus ont été infectés par le SARS-CoV-2 dans le monde, agent responsable de la COVID-19 avec 5 899 578 décès rapportés, dont 8 303 144 cas et 169 288 décès en Afrique. 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. Dans la littérature, les IgG persistent plus longtemps (plusieurs mois) après l'exposition initiale au SARS-CoV-2.

Le 19 mars 2020, Madagascar a identifié le premier cas de la COVID-19. Des restrictions sur l'ensemble du pays soutenu par la déclaration de l'État d'urgence sanitaire (fermeture des écoles, suspensions de manifestation, restrictions des déplacements) furent rapidement mises en place dès le 23 mars 2020. 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 comptait le 20 février 2021, 19 831 cas confirmés et 297 décès liés à la COVID-19. Le 20 mars 2021, le Président de la République de Madagascar a déclaré que le pays était dans la deuxième vague de la pandémie de la COVID-19, et a annoncé la première détection du variant d'intérêt Beta B.1.351, dans le pays. Au pic de la deuxième vague, 12 avril 2021, Madagascar comptait 31 617 cas confirmés et 538 décès liés à la COVID-19.

Actuellement, Madagascar est au cœur d'une troisième/quatrième vague à la COVID-19. Toutefois, le pays ne dispose pas d'une capacité à réaliser un nombre important de tests moléculaires pour refléter l'incidence réelle de la maladie et il est limité au niveau de la capacité de séquençage pour surveiller la circulation des nouveaux variants d'intérêt.

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

III. Méthodes

A partir de mars 2020, des collectes mensuelles de sérum de donneurs de sang ont été effectuées auprès des 5 CRTS à Madagascar, les CRTS d'Antananarivo, de Mahajanga, de Toamasina, de Fianarantsoa et de Toliara. Les échantillons sont reçus et traités au niveau du laboratoire de l'Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI). Les anticorps spécifiques au virus ancestral et au variant d'intérêt de SARS-CoV-2 sont quantifiés dans les sérums de donneurs au moyen des kits commerciaux : le Kit *ID Screen® SARS-CoV-2-N IgG Indirect ELISA* (IDVet, Grabels, France) de type semi-quantitatif pour la détection des IgG anti-SARS-CoV-2, le kit *WANTAI SARS-CoV-2 Ab ELISA* (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd.) de type semi-quantitatif qui met en évidence les anticorps totaux IgA, IgG, IgM dirigés contre l'antigène Spike RBD du SARS-CoV-2 et de la technologie Luminex pour les IgG spécifiques au variant Beta.

IV. Résultats et discussion

L'analyse des échantillons de 2020 a montré pour Antananarivo des séroprévalences très faibles (moyenne de 0,4%) de mars à mai (n=1 251), puis elles 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 2020 ont montré une séropositivité faible, puis elle a fortement augmenté à Mahajanga pour atteindre 35,5% (n=107) en août (se stabilisant à 37,7% en septembre 2020). 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.

Pendant la deuxième vague de 2021, la séroprévalence totale des IgG anti-SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang de la capitale, a augmenté à près de 70 %. Cette augmentation était associée à une séroconversion liée au variant Beta (atteignant plus de 60 % en mai 2021).

V. Impact

A Madagascar, l'épidémie de la 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.

La méthode sérologique mise au point dans cette étude pour la détection de la circulation de variant d'intérêt peut être appliquée dans de nombreux pays à faible capacité de séquençage.

VIII. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Seroprevalence of ancestral and Beta SARS-CoV-2 antibodies in Malagasy blood donors.** Razafimahatratra SL, Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Dussart P, Sahondranirina PH, Randriamanantany ZA, Schoenhals M. *Lancet Glob Health*. 2021 Oct;9(10):e1363-e1364. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00361-2. **IF : 26,763.**
- **SARS-CoV-2 antibody seroprevalence follow-up in Malagasy blood donors during the 2020 COVID-19 Epidemic.** Schoenhals M, Rabenindrina N, Rakotondramanga JM, Dussart P, Randremanana R, Heraud JM, Andriamandimby SF, Sahondraniaina PH, Vololoniaina MCA, Randriatsarafara FM, Rasolofo V, Randriamanantany ZA**, Spiegel A**. *EBioMedicine*. 2021 Jun;68 :103419. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103419. **IF : 8,143.**

IMI-CRTS-UNICEF		Caractérisation de la réponse immunitaire spécifique contre SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang à Antananarivo	
Correspondant : Matthieu Schoenhals		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), solohery@pasteur.mg - Olifara ANDRIATEFY , IMI, olifara@pasteur.mg		Date de rédaction 24/02/2022 Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo Budget Tranche 1 : 16 140.93 € Tranche 2 : 32 281.85 € Tranche 3 : 5 380.31 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Zely Arivelo RANDRIAMANANTANY , Ministère de la Santé Publique, MinSanP, zrandriamanantany@yahoo.fr - Paquerette Hanitriniala SAHONDRANIRINA , MinSanP, paquohani@yahoo.fr - Fenosoa Anita Mireille TSATOROMILA , Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS) Analamanga, tsatoromila.anita@gmail.com			
Date début : 01/12/2021	Date fin : 31/06/2022		
Financements : UNICEF			
Mots-clés : COVID-19, séroprévalence, donneurs de sang, Antananarivo			

I. Contexte et justification

Le premier cas de la COVID-19 à Madagascar fut identifié le 19 mars 2020. Le pays a vécu l'épidémie à différents endroits, notamment à Toamasina (avril-juin 2020) et à Antananarivo (juin-août 2020). Au pic de la première vague, le 27 juillet 2020, 11 273 cas confirmés et 107 décès liés à la COVID-19 ont été enregistrés. Le 20 mars 2021, le Président de la République de Madagascar a déclaré que le pays était dans la deuxième vague de la pandémie de la COVID-19, et a annoncé la première détection du variant inquiétant Beta B.1.351, communément appelée variant sud-africain, dans le pays. Au pic de la deuxième vague, le 12 avril 2021, Madagascar comptait 31 617 cas confirmés et 538 décès liés à la COVID-19. L'introduction de ce nouveau variant a joué un rôle crucial dans la survenue de la deuxième vague selon les résultats de notre étude sérologique.

L'immunité acquise lors des deux premières vagues n'a pu empêcher l'arrivée d'une troisième vague de décembre 2021. L'impact de ces vagues successives sur les répertoires T et B est à l'heure actuelle inconnu.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est de décrire le statut immunitaire de la population malagasy à travers une analyse transversale des répertoires T et B des donneurs de sang de Antananarivo au premier trimestre 2022.

III. Méthodes

Notre stratégie est basée sur deux approches :

1- Une approche sérologique pour surveiller la présence et la circulation des variants pour lesquels un test de diagnostic spécifique n'est pas encore en place, comme le variant Delta B.1.617.2 et d'autres potentiels variants. L'unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses à l'IPM conduit une surveillance continue de la circulation de nouveaux variants émergents (y compris le variant Delta) par la quantification d'anticorps spécifiques, dans un premier temps sur des sérums de donneurs de sang provenant d'Antananarivo, puis d'autres régions provinciales.

2- Une approche cellulaire qui consiste à analyser les lymphocytes T mémoires spécifiques du SARS-CoV-2, signe d'une immunité continue, afin de déterminer l'exposition totale de la population au

virus ancestral et/ou au variant B.1.351 et d'évaluer la diversité et la robustesse des réponses immunitaires de la population malgache.

IV. Résultats attendus

A l'issue de cette étude, nous espérons caractériser de façon fine le répertoire immunitaire cellulaire à SARS-CoV-2 de la population malagasy à travers les donneurs de sang. Nous souhaitons découvrir si l'immunité spécifique mise en place lors de la deuxième et la troisième vague consiste en la réactivation de l'immunité acquise pendant la première vague ou s'il s'agit d'une activation d'une réponse plus spécifique aux autres souches ayant circulé à Madagascar.

V. Impact

Cette étude nous permettra de savoir comment la population malagasy réagit par rapport aux souches circulantes ancestrales et variants de SARS-CoV-2. Les données obtenues serviront à aider les décideurs dans la stratégie de lutte à adopter pour le pays.

IMI-Peste-PLAGMAB		Etude des mécanismes de la réponse immunitaire chez les patients convalescents suite à l'infection par <i>Yersinia pestis</i>	
Correspondant : Matthieu SCHOENHALS		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Nicolas BERNAUD , Unité Peste & Unité Immunologie des Maladies Infectieuses, nicolas.bernaud@pasteur.mg		Date de rédaction 22/02/2022 Lieux des travaux Madagascar, Paris	
Co-investigateurs hors IPM : - Javier PIZARRO-CERDA , Institut Pasteur, Paris (France) - Christian DEMEURE , Institut Pasteur, Paris (France) - Jean-François ZAGURY , CNAM, Paris (France) - Hebert ECHENIQUE RIVERA , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date début : 01/12/2021	Date fin : 31/12/2024		
Financements : ANR (Agence Nationale de la Recherche)			
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i> ; réponse immunitaire ; anticorps-monoclonaux ; lymphocytes ; épitopes			

I. Contexte et justification

Yersinia pestis, agent de la peste, a un pouvoir mortel bien connu après trois grandes pandémies historiques qui ont dévasté les populations humaines. La peste est toujours présente chez les rongeurs dans de grandes zones endémiques et des cas humains sont enregistrés chaque année en Afrique, en Asie et en Amérique. La possibilité que l'agent pathogène soit utilisé comme agent de bioterrorisme pour provoquer la peste dans les populations civiles et militaires est également une menace sérieuse. Une formation de base en microbiologie suffit pour cultiver la bactérie en grande quantité, et il serait facile pour les terroristes de se procurer la bactérie dans les zones endémiques. En outre, des souches résistantes aux antibiotiques existent et seraient faciles à produire pour un usage maléfique, rendant les thérapies actuelles inefficaces. Un effort de vaccination est en cours mais aucun vaccin efficace et sûr n'est actuellement disponible.

Bien que les antibiotiques soient efficaces pour traiter la peste, une résistance (mono et multirésistance) a récemment été observée à Madagascar sur des souches de *Y. pestis*, elle est conférée par un plasmide auto-transférable et détecté dans de nombreuses entérobactéries dans le monde. Cela suggère qu'un grand réservoir de plasmides multirésistants existe dans la nature et est facilement accessible. En l'absence d'un vaccin approuvé contre la peste, et comme alternative aux antibiotiques, dans le présent projet, nous souhaitons notamment développer des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique comme cela a été récemment décrit pour des maladies virales, dont la COVID-19 et EBOLA. Cette stratégie est rendue possible car plusieurs travaux chez l'animal ont démontré le rôle protecteur des anticorps contre l'infection par *Y. pestis* et que le bacille présente une variabilité génétique très limitée du fait de son émergence récente.

Dans ce projet, nous souhaitons exploiter cet accès unique aux patients atteints de peste à Madagascar pour caractériser finement la réponse immunitaire contre *Y. pestis* et déterminer les corrélats immunitaires de la protection. Plus précisément, nous analyserons les réponses immunitaires des cellules B et T contre de courts peptides couvrant des protéines de *Y. pestis* connues pour être importantes soit pour leur immunogénicité, soit pour leur pathogénicité. Une cartographie aussi fine n'a jamais été réalisée auparavant pour *Y. pestis*. Ce projet conduira à l'identification des principaux épitopes des cellules B et T des antigènes clés de *Y. pestis*, leur corrélation avec une immunité humorale ou cellulaire protectrice, et il permettra

notamment de dériver à partir des cellules B de patients identifiés avec des anticorps protecteurs, des anticorps monoclonaux adaptés à un usage thérapeutique.

II. Objectifs

Les objectifs spécifiques de ce projet de recherche sont donc de :

- Caractériser les profils immunitaires des patients atteints de peste en termes de réponse humorale (épitopes B) et de réponse cellulaire (épitopes des cellules T) en utilisant des peptides couvrant les principaux antigènes.
- Discriminer les épitopes protecteurs des épitopes non protecteurs grâce aux profils des patients et sélectionner ceux qui ont un potentiel thérapeutique pertinent parmi les antigènes de *Y. pestis*.
- Établir des lignées cellulaires d'anticorps monoclonaux protecteurs spécifiques aux épitopes identifiés à partir des patients porteurs d'anticorps protecteurs.
- Tester leur potentiel thérapeutique sur des modèles cellulaires et animaux.

III. Méthodes

Le projet sera réalisé selon le plan méthodologique suivant :

1. Sélection des peptides et des protéines ciblés pour le criblage.
2. Les sera de 150 patients seront testés par des puces ELISA contre une série de peptides chevauchants couvrant les protéines extracellulaires de *Y. pestis* que nous souhaitons cartographier.
3. Analyse de la capacité de peptides à déclencher *in vitro* une réponse des cellules T en ELISPOT.
4. Analyses statistiques pour les corrélats de protection entre les épitopes des réponses T et B.
5. Les anticorps monoclonaux spécifiques de ces épitopes B seront produits à partir de PBMCs de patients ayant un résultat favorable.
6. Validation des meilleurs anticorps dans des modèles animaux. La valeur protectrice des anticorps monoclonaux produits sera évaluée dans des modèles murins de peste bubonique et pneumonique.

IV. Résultats et discussion

La sélection de trois groupes d'individus, groupe 1 avec 50 patients guéris porteurs d'anticorps protecteurs probables ; groupe 2 avec 50 patients sans anticorps protecteurs ; groupe 3 : 50 témoins négatifs non exposés. Les sérums auront confirmé le statut des patients dans le test de neutralisation de *Y. pestis*. Dans le cas où l'on n'ait pas assez de patients, des séries de collectes d'échantillons sur le terrain auront lieu.

V. Impact

Ce projet est ambitieux car il vise à offrir une nouvelle opportunité thérapeutique contre l'infection par *Y. pestis*, actuellement mortelle en cas de traitement tardif. Ces anticorps monoclonaux représenteraient en plus un nouveau moyen de lutter contre des souches multirésistantes.

IMI-SAYIHOPE		Evaluation de la séroprévalence de plusieurs maladies d'intérêt clinique à partir de sang sur papiers buvards	
Correspondant : Matthieu Schoenhals	Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 23/02/2022 Lieux des travaux Ranomafana Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo Budget 1 ^{er} volet : 73 500 USD 2 ^{ème} volet : 35 200 USD
Co-investigateurs de l'IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> - Tsikiaina RASOLOHARIMANANA, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), tsiky@pasteur.mg - Narindra Henintsoa RAKOTONDRAMANANA, IMI, rnhenintsoa@pasteur.mg - Fanirisoa RANDRIANARISAONA, IMI, fanirisoa@pasteur.mg - Andres Garchitorena, Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique (EPI-RC), andres.garchitorena@gmail.com 			
Co-investigateurs hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> - Matthew Bonds, PIVOT, mhbonds@gmail.com - Celine Barthelemy, PIVOT, cbarthelemy@pivotworks.org 			
Date début : 01/08/2021	Date fin : 31/10/2022	Durée (mois) : 12	
Financements : ONG Pivot , Ranomafana			
Mots-clés : séroprévalence, papiers buvards, SARS-CoV-2, transmission			

I. Contexte et justification

PIVOT et INSTAT mettent en place depuis 2014 la cohorte longitudinale « IHOPE » à Ifanadiana chez 1600 ménages, avec un suivi tous les deux ans. Pour la vague de la cohorte de 2021, PIVOT a obtenu des financements pour y intégrer une étude de séroprévalence du SARS-CoV-2 et d'autres maladies d'intérêt clinique. PIVOT et IPM décident d'effectuer en commun le volet « analyse sérologique » de ce projet intitulé « Enquête sur l'impact du renforcement des systèmes de santé dans le District d'Ifanadiana, Madagascar : une cohorte longitudinale (Ifanadiana Health Outcomes and Prosperity longitudinal Evaluation ou IHOPE) ». Le volet de diagnostic sérologique est dénommé SAY IHOPE (« Serological Analysis of clinically relevant diseases in the IHOPE cohort »).

II. Objectifs

L'objectif principal du volet « analyse sérologique » de cette cohorte est de déterminer la séroprévalence du SARS-CoV-2 dans un échantillon représentatif de la population d'Ifanadiana, afin de comprendre sa transmission dans des zones rurales où la capacité diagnostique est limitée et les cas rapportés sont susceptibles d'être largement sous-estimés. Ces informations nous permettront de calibrer des modèles mathématiques de transmission du SARS-CoV-2. L'objectif secondaire est d'utiliser ces mêmes échantillons pour mieux comprendre la séroprévalence (et donc le fardeau potentiel) d'autres maladies d'intérêt clinique comme la malaria, l'hépatite B, la schistosomiase et le sida.

III. Méthodes

Des prélèvements de sang sur papier buvard (DBS) ont déjà été collectionnés à Ifanadiana en avril-juin 2021. Après préparation de ces derniers, ils seront analysés avec la technologie Luminex. L'appareil utilisé est le Magpix. C'est un système compact à deux LEDs rouge (635nm) et vert (525nm). La détection de la fluorescence mesure simultanément jusqu'à 50 cibles d'intérêt dans un seul puits. Il se base sur l'utilisation de microsphères magnétiques à code couleur sur lequel ces dosages sont exécutés. Ces billes sont couplées à des antigènes cibles. Deux phases sont prévues : 4 protéines spécifiques du SARS-CoV-2 :

Spike S1, Spike S2, Spike RBD (« receptor binding domain ») et la protéine NP (« nucleocapsid protein ») seront utilisés dans la première phase (Phase 1). Les réponses en anticorps IgG et IgM contre ces protéines contenues dans les DBS seront alors quantifiées. Dans la seconde phase du projet (Phase 2) les réponses en anticorps dirigées contre le paludisme, la schistosomiase, la rougeole, l'hépatite B et l'hépatite C seront évaluées. La méthode utilisée sera la même, un seul essai nous donnera ainsi les réponses en anticorps IgG et IgM pour ces 5 maladies. Une mise au point sera faite pour valider l'essai de ce second volet.

IV. Résultats et discussion

La mise en place et la validation de la technique Luminex a préalablement été faite avant de pouvoir avancer dans le projet. Toutes les étapes de l'essai ont ainsi été mises au point pour permettre d'avoir les meilleurs résultats. La détermination du seuil de positivité pour chaque protéine ainsi qu'une normalisation des MFI (« *mean fluorescence intensity* ») brutes obtenues ont également été faites. Au vu des premiers résultats, l'utilisation des DBS pour les analyses sérologiques est parfaitement comparable à celle des sérums. Pour parler de la partie prélèvement, les échantillons de sérum nécessitent des prélèvements sanguins qui sont souvent difficiles à mettre en oeuvre en raison du volume requis et de la nécessité d'un stockage correct de l'échantillon. Cela est particulièrement vrai dans les pays à faible revenu comme Madagascar en raison des problèmes liés au maintien de la chaîne de froid et à la logistique du transport depuis des lieux éloignés vers un laboratoire de recherche centralisé pour le traitement.

Les 8000 échantillons reçus seront analysés au cours du premier semestre 2022.

V. Impact

A terme, ce programme de recherche permettra d'avancer une cartographie de la transmission des différentes pathologies analysées dans la zone étudiée. Les informations obtenues grâce à nos résultats permettront aux équipes médicales de PIVOT de mieux cibler leurs activités, et ainsi de plaider au niveau national pour des stratégies de contrôle ou de prise en charge plus adaptées au contexte local. De nouvelles stratégies thérapeutiques pourront être envisagées.

IMI-VIPers		Etude des voies d'invasion de <i>Plasmodium vivax</i> dans les réticulocytes humains	
Correspondant : Matthieu SCHOENHALS		Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :		Date de rédaction 23/02/2020 Lieux des travaux Maevatanana, Miandrivazo, Mandoto, Madagascar Antananarivo, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur, Paris, France Budget total PTR : 62 000 €	
<ul style="list-style-type: none"> - Frédérique RANDRIANIRINA, Centre de Biologie Clinique (CBC), frederique@pasteur.mg - Rado Lalaina RAKOTOARISON, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), radolal@pasteur.mg - Tsikiniana 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 : 01/12/2019	Date fin : 01/12/2022	Durée (mois) : 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-négatifs suggérant la possibilité d'un autre mécanisme alternatif d'invasion des réticulocytes. Cependant, le mécanisme utilisé par *P. vivax*, indépendamment de la protéine Duffy/DARC, n'est pas encore élucidé.

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

III. Méthodes

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

- Evaluer 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 ;
- Comparer les séquences génomiques codant pour des protéines parasitaires possiblement impliquées dans les voies d'invasion de *P. vivax* pour les sujets Duffy-négatifs et les sujets Duffy-positifs ;
- Déterminer les couples adhésines parasitaires-récepteurs globulaires mis en jeu au cours des infections à *P. vivax* chez des individus Duffy-négatifs.

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 d'analyser les caractéristiques des populations parasitaires. De décembre 2019 à ce jour, 36 patients ont été diagnostiqués positifs avec le TDR 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'étude. Des prélèvements veineux ont également 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. Au cours des années 2020 et 2021, les activités liées à ce projet ont été mises en attente dans un contexte compliqué dû à l'épidémie de la COVID-19. Le projet a redémarré au dernier trimestre 2021. Après avoir fait une pré-investigation dans le district de Mandoto notifiant une grande circulation du parasite dans cette

zone, une descente y a été réalisée afin de faire des collectes de prélèvements. Au préalable, un amendement au niveau du CERBM a été fait et a été accordé. La procédure à suivre sur terrain a été la même que dans les deux premières zones d'étude. Dans cette troisième zone, 39 patients ont été diagnostiqués positifs avec le TDR 110. L'analyse des espèces plasmodiales par PCR en temps réel (qPCR) a montré une prévalence de 87% pour les infections à *P.vivax* et 13% pour les infections mixtes à *P.vivax* et *P.ovale*. Par la lecture des frottis au microscope, les parasitemies les plus élevées ont été retrouvées dans la commune d'Anjoma Ramartina. L'envoi des 1023 cryostabilats à l'Institut Pasteur Paris est en cours.

V. Perspectives

A l'Institut Pasteur à Paris, un génotypage du gène codant pour l'antigène Duffy et les 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.

Le nombre de patients à inclure dans l'étude pour Madagascar est de 90 dont 30 sujets Duffy-négatifs et 60 sujets Duffypositifs. Nous avons actuellement enrôlé 75 patients.

Selon l'accord établi avec l'Institut Pasteur à Paris, des prélèvements de sang de cordon devront être 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.

A l'Institut Pasteur à Paris, des infections expérimentales de souris humanisées seront conduites avec les isolats cryocongelés de *P.vivax*. La technique de cytométrie en flux permettra d'évaluer l'expression de la protéine DARC à la surface des cellules érythrocytaires issues de la moelle osseuse de ces souris humanisées. Une production de protéines recombinantes (PvEBP, PvRBP...) est également envisagée.

VI. Impact

A terme, ce programme de recherche permettra de déchiffrer les bases moléculaires, immunologiques et fonctionnelles de cette adaptation de *P. vivax* à une invasion de globules rouges/réticulocytes n'exprimant pas l'antigène Duffy afin de cibler les nouveaux couples adhésines/récepteurs identifiés dans de nouvelles stratégies thérapeutiques et/ou vaccinales.

VII. Productions scientifiques

- Néant

PALU-TET		Test d'Efficacité Thérapeutique des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine	
Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA		Email : milijaon@pasteur.mg	Date de rédaction 24/02/2022 Lieux des travaux Mananjary et Farafangana, Madagascar Budget total 100,000 USD
Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM : - Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité Paludisme, seheno@pasteur.mg - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , Unité Paludisme, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Judicaël IRINANTENAINA , Unité d'épidémiologie, judi@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité d'épidémiologie, aina@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Laura STEINHARDT , CDC Atlanta, USA - Catherine DENTINGER , CDC-PMI, USAID Madagascar - Laurent KAPESA , PMI, USAID Madagascar - Samaly SANTOS SOUZA , CDC Atlanta, USA - Eric HALSEY , CDC Atlanta, USA - 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 : 31/12/2021	Durée (mois) : 27 mois	
Financements : Institution : PMI/USAID, Institut Pasteur de Madagascar			
Mots-clés : Paludisme, efficacité thérapeutique, ACT, pfK13, Farafangana, Mananjary			

I. Contexte et justification

L'Unité de recherche sur le paludisme (URP) a réalisé en 2019/2020, dans deux sites à Farafangana et Mananjary, le projet TET (Test d'Efficacité Thérapeutique) qui consiste en une étude multisite, randomisée, d'efficacité et de tolérance des combinaisons artésunate + amodiaquine (ASAQ) et artemether + lumefantrine (AL) pour le traitement de l'accès palustre simple biologiquement confirmé à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 mois à 15 ans. En plus des études d'efficacité thérapeutique, des marqueurs génétiques de la résistance aux dérivés de l'artémisinine et leurs partenaires ont été typés.

II. Objectifs

Cette étude consiste (i) à évaluer l'efficacité clinique et parasitologique des médicaments à J28, (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 d'étude sont dans la zone de forte 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. Le protocole de l'OMS a été utilisé. Ont été éligibles les enfants de 6 mois à 15 ans, avec un poids ≥ 5 kg impaludés et infectés par *Plasmodium falciparum*. Seuls les patients

consentants avec des charges parasitaires entre 1 000 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, sous contrôle médical pendant trois jours, la dose standard d'ASAQ (bras 1) ou d'AL (bras 2).

Chaque patient a été suivi pendant 28 jours par 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 thérapeutique ont été extraits. Des échantillons ont été envoyés au CDC Atlanta USA en mai 2021 pour le typage de sept microsatellites (PolyA, Pfpk2, Ta1, Ta109, 2490, C2M34 et C3M69) en vue de la correction des réponses thérapeutiques par PCR.

Nous avons effectué le génotypage des marqueurs de résistance (*pfk13*, *pfcr*, *pfhfr* et *pfdhps*) sur des échantillons tirés au sort parmi les échantillons de sang sur papier buvard collectés à J0. Des mutations clés comme la mutation au niveau du codon 76 pour *pfcr* (conférant la résistance à la chloroquine), du codon 108 pour *pfdhfr* (conférant la résistance à la pyriméthamine) et du codon 540 pour *pfdhps* (conférant la résistance à la sulfadoxine) ont été détectées par PCR/RFLP. Aussi, des produits d'amplification ont été envoyés à GenoScreen (Lille, France) pour le séquençage. L'analyse des séquences obtenues a été effectuée à l'URP avec le logiciel Geneious prime version 2021 en prenant des séquences de référence disponibles dans Genbank.

IV. Résultats et discussion

En per protocole, les données concernant les enfants suivis jusqu'à J28 ont été analysées dont 178 dans le bras thérapeutique ASAQ et 172 dans le bras AL. Après la correction par PCR, nos résultats démontrent l'efficacité thérapeutique de ASAQ et de AL (Tableau 1).

Tableau 1 : Réponse thérapeutique des patients à ASAQ et AL après correction par PCR selon les sites d'étude

Site d'étude et bras	J0	Réponse après correction par PCR		
		Recrudescence	Réinfection	RCPA*
Vohitromby (8 échecs thérapeutiques avant correction par PCR)				
Artemether + lumefantrine	88	1	6	87 (98.9%)
Artesunate + amodiaquine	90	0	1	90 (100%)
Antsenavolo (2 échecs thérapeutiques avant correction par PCR)				
Artemether + lumefantrine	84	0	1	84 (100%)
Artesunate + amodiaquine	88	0	1	88 (100%)

*RCPA : Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate

Le typage du gène *pfcr* a démontré que les 90 isolats typés sont de profile sauvage. Les 24 échantillons tirés au sort pour le séquençage sont d'haplotype CVMNK (sauvage) concernant les codons 72 à 76. Ils sont ainsi sensibles à la chloroquine. Une mutation au niveau du codon 578 (A578S) a été détectée pour le gène *pfk13* chez un isolat de *P. falciparum* (1/88). C'est une mutation commune en Afrique et qui n'est pas associée à la résistance à l'artémisinine. Tous les isolats typés sont sensibles à l'artémisinine. Le typage de *pfdhfr* a mis en évidence un taux élevé d'isolats de *P. falciparum* triples mutants 51I, 59R et 108N résistants

à la pyriméthamine (66/79 soit 92%). Nous avons mis en évidence pour la première fois à Madagascar la présence de deux isolats de *P. falciparum* mutants *pfdhps* 540E potentiellement résistants à la sulfadoxine (2/87).

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. L'émergence des souches de *P. falciparum* mutées *pfdhps* 540E et la diffusion des isolats triples mutants en *pfdhfr* dans le sud-est de Madagascar sont alarmantes. La surveillance de la résistance de *P. falciparum* à l'association sulfadoxine-pyriméthamine est à renforcer à Madagascar sachant que ce médicament est recommandé pour le traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste- BactiVac			Evaluation de l'effet protecteur de vaccins contre la peste (VypVaxDuo et vaccin à ARN) 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		Date de rédaction 10/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Toamasina, Mandoto, Miandrivazo, Madagascar Budget total 96.086€			
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							
Co-investigateurs hors IPM :							
- Diane WILLIAMSON , Defence Science and Technology Dstl Porton Down, Salisbury (UK)							
- Barry MOORE , University of Strathclyde, Glasgow (UK)							
- Robin SHATTOCK , Imperial College London, London (UK)							
Date début : 01/10/2019	Date fin : 30/04/2022	Durée (mois) : 31					
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* 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 elle est initiée à temps au début de la maladie. Cependant, l'émergence de souches résistantes aux antimicrobiens signalée à Madagascar reste problématique. La vaccination reste la meilleure option pour la prévention car elle est moins coûteuse comparée au traitement et permettra ainsi de réduire le taux de mortalité lié à la peste. Cependant, à ce jour aucun vaccin ne procure une protection à long terme contre les différentes formes de la maladie. *Y. pestis* possède 3 plasmides de virulence : le plasmide pYV codant pour la protéine LcrV et les Yops (communs aux 3 espèces pathogènes *Yersinia*), les plasmides pFra (codant pour l'antigène F1) et pPst (codant pour l'antigène pla). Les antigènes F1 et LcrV sont hautement immunogènes et sont souvent utilisés dans la composition de nouveaux vaccins contre la peste. Par ailleurs, un autre type de vaccin contre la peste, vaccin à ARN est aussi en cours d'évaluation.

II. Objectifs

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

- (1) de 2 vaccins contre la peste, le premier appelé VypVaxDuo (composé de deux sous-unités antigéniques F1 et LcrV recombinants) et le deuxième un vaccin à ARN, chez des rongeurs (*Rattus spp* et *Mus musculus*) à Madagascar. Elle vise aussi à déterminer si une ou deux doses du vaccin permettent d'avoir une immunité protectrice et 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 du vaccin VypVaxDuo a été achevée en 2020.
- (2) L'efficacité du vaccin à ARN sera évaluée sur des souris de laboratoire en utilisant 2 doses (priming suivi d'un booster dose) et à 2 concentrations différentes du vaccin à ARN codant pour F1 et V individuellement.
- (3) La détermination de l'efficacité protectrice des 2 MACs dirigés contre LcrV (7.3 et 29.3) a été menée chez des souris de laboratoire. Des souris ont été immunisées avec des MACs anti- LcrV 24h avant ou 24h après infection expérimentale par *Y. pestis*, puis leurs survies ont été observées pendant une période de 14 jours.

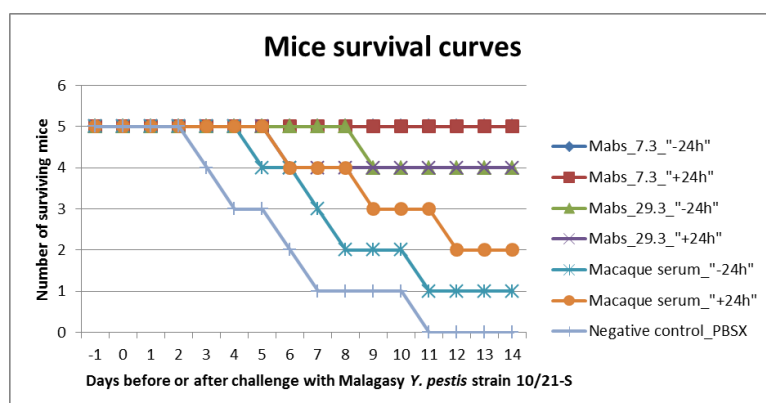
Tableau : Schémas d'étude.

Groupe # (n=5)	T- 24h (-1J)	T0	T+ 24h (+1J)	T+ 14J
1 (MAC 7.3)	100µl/ souris		-	
2 (MAC 7.3)	-		100µl/ souris	
3 (MAC 29.3)	100µl/ souris		-	
4 (MAC 29.3)	-	Inoculation (30cfu <i>Y.p</i>)	100µl/ souris	Euthanasie : & Prélèvement
5 (Contrôle positif, sérum de Macaque)	100µl/ souris		-	
6 (Contrôle positif, sérum de Macaque)	-		100µl/ souris	
7 (Contrôle négatif, PBS)	-		100µl/ souris	

Les prélèvements sanguins ont été testés en sérologie ELISA IgG anti-F1 alors que les rates et les prélèvements de sang à T+ 14J ont été analysés en bactériologie afin de vérifier l'élimination ou non de *Y. pestis* dans les tissus et dans le sang.

IV. Résultats et discussion

- (1) L'évaluation du vaccin VypVaxDuo a permis d'obtenir une survie de 50% chez *R. rattus* (cf. Rapport 2020).
- (2) Le vaccin à ARN est en cours de production et sera formulé dans des nanoparticules de lipide pour être délivré en injection intra-musculaire chez la souris.
- (3) L'évaluation des MACs anti-LcrV a montré les courbes de survie suivantes :



Le taux de survie a été de 100% dans les 2 groupes immunisés avec MAC 7.3. Par contre, il est de 80% dans les 2 groupes immunisés avec MAC 29.3. Comme attendu, toutes les souris sont décédées dans le groupe contrôle. Le MAC 7.3 a démontré une efficacité complète contre une souche de *Y. pestis* de Madagascar.

V. Impact

Le MAC 7.3 a un potentiel à être utilisé en immunothérapie contre la peste humaine. Cette étude est aussi la première à démontrer l'efficacité *in vivo* du MAC 29.3.

VI. Productions scientifiques

- **Potential human immunotherapeutics for plague.** [Andrianaivoarimanana V](#), [Randriantseheno LN](#), [Moore KM](#), [Walker NJ](#), [Lonsdale SG](#), [Kempster S](#), [Almond NA](#), [Rajerison M](#), [Williamson ED](#).

Immunotherapy Advances. 2021 Oct 5. Volume 1, Issue 1, January 2021, Itab020. doi: 10.1093/immadv/ltab020. **IF : 0.**

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 20/01/2022 Lieux des travaux Haute Terre Centrale 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 International des Instituts Pasteur (Bourse Doctorale du Programme Calmette and Yersin), ANR (Agence Nationale de la Recherche), IPM, PIU-Peste			
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 pique 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, il s'agit d'une forme pulmonaire.

A Madagascar, zone endémique de peste, l'infection est saisonnière d'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 immunitaire 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 fait 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 test de diagnostic rapide (TDR) sur site, âgés de plus de 5 ans et ayant reçu ou non un traitement antibiotique.

Les personnes n'ayant jamais eu d'antécédent de peste seront incluses comme contrôles.

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 (Luminex). 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, leur capacité à répondre aux antigènes pesteux et leur production de cytokines.

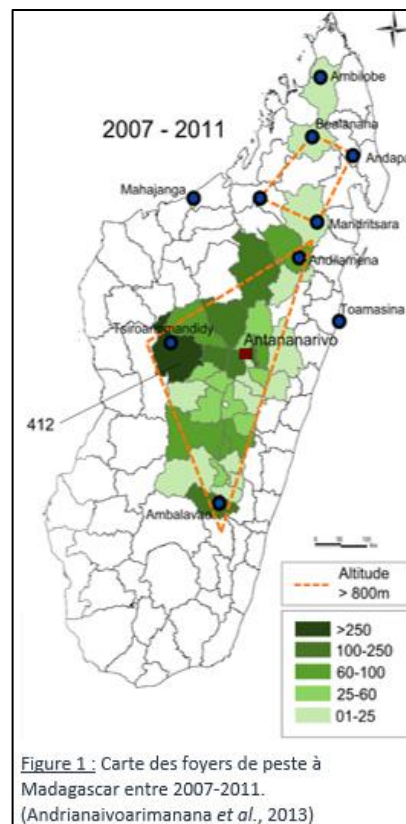


Figure 1 : Carte des foyers de peste à Madagascar entre 2007-2011. (Andrianaivoarimanana et al., 2013)

IV. Résultats et discussion

Le protocole d'étude a été élaboré et a reçu l'autorisation du Comité d'éthique pour la recherche biomédicale (N° 086MSANP/SG/AMM/CERBM).

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

Du 1^{er} août 2021 au 31 décembre 2021, 19 patients ont été inclus dans l'étude. L'analyse est en cours pour cette première série de sang collecté.

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-LeptOneHealth		Evaluation des facteurs de risque de transmission de la leptospirose humaine dans la zone urbaine d'Antananarivo	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Anou DREYFUS , Unité d'Epidémiologie et recherche clinique (EPI-RC), anou.adreyfus@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Alexandra BASTARAUD , Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement (LHAE), abastaraud@pasteur.mg		Date de rédaction 31/01/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 50000€	
Co-investigateurs hors IPM : - Pascale BOURHY , Institut Pasteur (IP), Paris (France) - Stephane KOFFI , IP de Côte d'Ivoire, Abidjan, (Côte d'Ivoire) - Gauthier DOBIGNY , CBGP, Montpellier (France) - Vincent Michel RAKOTOHARINOME , Direction des services vétérinaires (DSV), Antananarivo (Madagascar) - Anjarasoa RASOANOMENJANAHARY , Bureau municipal d'hygiène (BMH), Antananarivo (Madagascar)			
Date début : 01/10/2021	Date fin : 30/09/2023		
Financements : ACIP Institution : Institut Pasteur			
Mots-clés : Leptospirose, prévalence, One Health, zone urbaine, Madagascar			

I. Contexte et justification

La leptospirose est une maladie due à une bactérie pathogène du genre *Leptospira*. Son épidémiologie est complexe et fait intervenir de nombreux réservoirs animaux, principalement les mammifères. Les humains s'infectent surtout par contact avec l'urine d'un animal porteur de la bactérie, directement ou indirectement via l'eau ou un sol contaminé.

Ainsi, l'infection peut être asymptomatique, à l'origine d'un syndrome fébrile non spécifique ou encore d'insuffisance rénale et hépatique et d'hémorragies pulmonaires dans ses formes les plus classiques.

Environ un million de cas humains et 58 900 décès sont rapportés annuellement (Costa et al, 2015), avec la prévalence la plus élevée dans les tropiques, en particulier pendant la saison des pluies. C'est une maladie négligée et probablement sous-déclarée en Afrique, y compris à Madagascar où les conditions climatiques, socio-économiques, agricoles et d'élevage peuvent faciliter sa transmission. Des études antérieures ont montré que les bactéries *Leptospira* circulent parmi les populations de petits mammifères et le bétail dans les zones rurales et urbaines de Madagascar avec une forte prévalence, suggérant une charge élevée de leptospirose chez l'homme. Cependant, la prévalence de la leptospirose humaine est peu étudiée et les facteurs de risque de l'infection par la leptospirose demeurent inconnus à Madagascar.

Utilisant une approche multidisciplinaire « One Health » pour mieux comprendre le risque de transmission de la leptospirose, le projet actuel aborde cette question en menant des recherches concomitantes chez les humains, les animaux et l'environnement dans le milieu périurbain de Madagascar où la riziculture irriguée est la source la plus appropriée de nourriture et de revenu.

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'identifier la prévalence de la leptospirose puis évaluer les facteurs de risque qui favorisent sa transmission en zone urbaine précaire.

Les objectifs secondaires sont de :

- Etablir les voies de transmission entre l'homme et les animaux (rongeurs et domestiques) ainsi que l'environnement ;
- Identifier la diversité de la bactérie *Leptospira* et les souches potentielles partagées entre les différentes espèces décrites comme étant impliquées dans son cycle (humains, rongeurs, bétail et environnement) ;
- Caractériser la répartition spatiale de *Leptospira* selon les paysages à l'aide du Système d'Information Géographique (SIG) ;
- Identifier les facteurs de risque environnementaux, socio-économiques et démographiques liés à sa transmission au sein de la communauté.

III. Méthodes

Le Fokontany d'Andohatapenaka, district d'Antananarivo Renivohitra a été choisi comme site pour ce projet. Le concept « One Health » avec une approche multidisciplinaire a été adopté. Les interventions seront programmées pour le mois de mars et avril 2022 et consistent en :

- des prélèvements sanguins effectués chez la population du quartier suivis d'une enquête qui va nous permettre de décrire le degré d'exposition des habitants aux risques de transmission de la leptospirose. Les cas fébriles qui se présentent au moment de l'enquête seront aussi prélevés.
- des piégeages de micromammifères en utilisant des pièges grillagés BTS et des pièges en aluminium Sherman dans les zones où nous aurons reçu une autorisation formelle des habitants.
- des prélèvements d'urine et de sang chez les bétails après consentement verbal de leur propriétaire.
- des prélèvements d'eaux et sols dans différents endroits et analyses bactériologiques réalisées au Laboratoire d'Hygiène, des Aliments et de l'Environnement à l'IPM.
- une description cartographique du site d'étude à l'aide d'outils cartographiques libres Open Street Map (OSM).

Les marqueurs de l'infection seront déterminés par des analyses sérologiques, bactériologiques et moléculaires pour la recherche d'anticorps (IgM et/ou IgG) anti-leptospire, de bactérie *Leptospira* et d'ADN des leptospire respectivement.

IV. Résultats et discussion

Le protocole d'étude a été élaboré et a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale auprès du MSanP (Autorisation Réf# 156MSANP/SG/AMM/CERBM du 02 nov. 2021).

V. Impact

La connaissance de l'importance de cette maladie dans la population de la zone ainsi que les risques d'exposition par rapport à leurs activités quotidiennes nous permettront d'émettre des recommandations pour la prévention et mieux informer les médecins de la situation.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-MedDx		Evaluation d'outil de diagnostic « 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	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Soloandry RAHAJANDRAIBE , Laboratoire Central Peste (LCP), soloandry@pasteur.mg - Lovaso RANDRIANTSEHENO , Unité Peste, lovasoanomena@pasteur.mg		Date de rédaction 26/01/2022 Lieux des travaux Foyers endémiques de peste, Madagascar Budget total 411,742 \$	
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 : 19/12/2019	Date fin : 19/12/2022		
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 sont présents en Afrique mais particulièrement à Madagascar qui est le pays notifiant 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 sont essentiels pour prévenir une mortalité importante. La disponibilité d'outils de diagnostic rapide 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 symptomatiques (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). Les tests ont été conçus pour détecter rapidement les infections dues à la peste à partir du sang total (capillaire et veineux) et d'autres échantillons biologiques (aspirat 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 en 15 à 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. Il sera réalisé dans les foyers endémiques de peste à Madagascar (hautes terres centrales) sur 2 saisons pesteuses (2020-2021 et 2021-2022). Deux types de prélèvements sanguins 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 bubon ou du 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 soient des cas confirmés (i.e. 50 à 100 pour la totalité de l'étude).

IV. Résultats et discussion

L'inclusion des patients suspects de peste s'est poursuivie pour la saison 2021-2022. Leur recrutement a été renforcé par des techniciens d'étude clinique (n= 31) d'un projet commun avec l'Unité EPI-RC qui ont été formés et déployés dans les Services de Santé du District (SSD) d'Ambositra, Manandriana, Ambohimahaso, Fianarantsoa, Ambalavao, Vohibato, Manjakandriana, Moramanga, Ankazobe, Anjozorobe et Arivonimamo à partir du 28 juillet 2021. Des responsables sanitaires d'autres SSD en zone pesteuse ont déjà été informés du projet. Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2021, **94** 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	Confirmée	Probable	Suspecte
Ambohimahaso	11	11	0	7	0	4
Ambositra	25	25	0	14	1	10
Anjozorobe	3	3	0	1	0	2
Ankazobe	1	1	0	1	0	0
Arivonimamo	21	3	18	15	1	5
Fianarantsoa	1	1	0	0	0	1
Manandriana	23	22	1	12	0	11
Manjakandriana	1	1	0	1	0	0
Moramanga	4	3	1	1	0	3
Tsiroanomandidy	3	3	0	2	0	1
Vohibato	1	1	0	0	0	1

*Nouvelle classification de l'OMS prise en compte à partir du mois d'août 2021 pour les patients inclus à partir de cette date.

Suite à l'ouverture des frontières, une réunion de projet avec les collaborateurs et le bailleur s'est tenue en présentiel au Northern Arizona University du 14 au 24 décembre 2021. Globalement, les résultats obtenus sont encourageants notamment l'utilisation du sang capillaire comme matrice biologique pour le diagnostic précoce de la peste. Néanmoins, des analyses plus approfondies sont encore nécessaires à la fin du projet.

V. Impact

Cette étude permettra de déterminer les caractéristiques de ces tests PoNs, afin de diagnostiquer de façon précise la peste humaine dans des endroits difficiles d'accès comme c'est le cas dans la plupart des foyers endémiques de peste à Madagascar. La disponibilité de tels outils permettra aux personnels médicaux de prendre en charge rapidement les cas suspects de peste et ainsi de réduire le taux de létalité liée à cette maladie. Par ailleurs, ces PoNs présentent un autre avantage majeur, celui de l'utilisation d'une matrice clinique moins invasive (le prélèvement capillaire) pour le diagnostic de la peste nécessitant 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	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Michel RANJALAHY , Unité Peste		Date de rédaction 15/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 2000€	
Co-investigateurs hors IPM : - Andoniaina RAHARISOLOFO , Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo - Pr Olivat RAKOTO , Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo - Rhodes Makundi , Sokoine University of Agriculture, Morogoro, Tanzanie			
Date début : 01/03/2021	Date fin : 28/02/2021		
Financements : Institut Pasteur de Madagascar, Sokoine University of Agriculture			
Mots-clés : Peste, réservoirs, lutte, contraceptifs, Madagascar			

I. Contexte et justification

Les rats sont réservoirs de plusieurs maladies, entre autres la peste et la leptospirose, et aussi ravageurs des cultures et des biens. A Madagascar, les moyens de lutte contre les rongeurs consistent à 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 leur capacité de reproduction. L'usage des hormones contraceptives a déjà été étudié en Chine et en Tanzanie. Les résultats ont montré 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 du 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 de 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

En 2021, les effets des hormones contraceptives sur la reproduction (gestation) des rats ont été évalués au laboratoire. Les deux hormones synthétiques quinestrol (à base d'œstrogène) et lévonorgestrel (à base de progestérone) ont été utilisées. Deux doses 10ppm et 50ppm incorporées dans un appât attractif pour les rats ont été distribuées pendant 14 jours.

Afin d'apprécier l'effet des hormones contraceptives sur la reproduction selon le sexe, 4 lots différents de reproduction (n=40) ont été constitués :

- Mâles traités accouplés avec femelles traitées (témoin positif)
- Mâles traités accouplés avec femelles non traitées (effet chez le mâle)
- Mâles non traités accouplés avec femelles traitées (effet chez la femelle)

- Mâles non traités accouplés avec femelles non traitées (témoin négatif)

Les rats ont été suivis pendant 2 mois puis disséqués. L'aspect des organes génitaux a été observé.

Les ratons issus de tous les lots de reproduction ont été comptés et pesés à la naissance.

IV. Résultats et discussion

Le taux de fertilité chez le lot composé de mâles et femelles traités par 10ppm est plus élevé (70%) par rapport au lot traité par 50ppm. Pourtant, si l'un des parents a été traité avec la dose 50ppm, le taux de fertilité a augmenté de 20%.

Toutefois, il est nécessaire de réaliser l'expérience avec d'autres ratio d'hormones contraceptives en augmentant le nombre des rats à tester.

Cette étude a permis d'évaluer les effets des deux concentrations 10ppm et 50ppm d'hormones contraceptives lévonorgestrel-quinestrol. Les deux concentrations avec ratio 1:1 sont insuffisantes pour inhiber la fertilité de *R. rattus* et la différence est moins évidente au niveau des organes génitaux et résultats de spermogramme chez les mâles.

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

- Thèse de Andoniaina RAHARISOLO, Médecine Vétérinaire-Université d'Antananarivo.

Peste-REDROZ		Développement de stratégies efficaces de lutte contre les rongeurs pour réduire le risque de maladie dans des paysages ruraux		
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72		
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité peste, mino@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie médicale (UEM), rgirod@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA , UEM, mireille@pasteur.mg		Date de rédaction 20/02/2022 Lieux des travaux Analavory, Madagascar Budget total 356 252€		
Co-investigateurs hors IPM : - Sandra TELFER , Université d'Aberdeen, United Kingdom (UK) - Voahangy SOARIMALALA , Association Vahatra, Antananarivo - Todisoa RADOVIMIANDRINIFARANY , Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo - Rhodes MAKUNDI , Sokoine University of Agriculture, Tanzanie - Steve BELMAIN , University of Greenwich, UK				
Date début : 01/01/2021	Date fin : 31/12/2025			Durée (mois) : 48
Financements : Institut Pasteur de Madagascar, Sokoine University of Agriculture				
Mots-clés : Réservoirs, lutte, zoonoses, rurale, Madagascar				

I. Contexte et justification

Ce projet se concentrera sur trois zoonoses, la peste, la leptospirose et les rickettsioses, dans deux pays, la Tanzanie et Madagascar, où le travail passé et présent ont fourni une bonne connaissance de base des contextes écologique, épidémiologique et socio-culturel liés à la lutte contre les rongeurs. A part la peste qui est endémique à Madagascar, une étude d'envergure nationale (ZORA) a montré la présence de la leptospirose et des rickettsioses du groupe typhus. Ces travaux ont également permis d'identifier certains facteurs de risque comme une séropositivité liée d'une part au travail dans les rizières pour la leptospirose et d'autre part à l'abondance de rats pour la rickettsiose. Peu de recherches ont exploré les points de vue des communautés rurales sur la menace holistique que représentent les rongeurs pour leur bien-être. Le projet StopRats mené par les collaborateurs de ce projet en Tanzanie et à Madagascar s'est penché sur les perceptions des problèmes et de la lutte contre les rongeurs. Une grande partie de la motivation pour un contrôle des rongeurs est liée à la sécurité alimentaire ; l'appréciation des problèmes de maladie causés par les rongeurs variait d'un endroit à l'autre, probablement en raison des différences dans l'historique des campagnes d'information. Les pratiques de lutte variaient à l'intérieur des pays et d'un pays à l'autre, notamment l'utilisation de « rodenticides » ou de produits chimiques toxiques/illégaux, le piégeage et le nettoyage environnemental. En raison de l'insatisfaction à l'égard des approches actuelles, plus de 85% des répondants issus de divers endroits ont indiqué qu'ils souhaitaient de nouvelles techniques de lutte contre les rongeurs.

II. Objectifs

L'objectif général de l'étude est d'élaborer des stratégies efficaces de gestion des rongeurs en zone rurale afin de réduire le risque de transmission des maladies véhiculées par les rongeurs et d'améliorer le bien-être de la population. Les objectifs spécifiques consistent à (1) développer un outil de modélisation pour explorer l'impact du contrôle sur l'abondance des rongeurs et sur leur infection à l'échelle du paysage ; outil qui peut facilement être adapté à différentes espèces, maladies et contextes ; (2) identifier les facteurs écologiques, épidémiologiques, sociaux et culturels qui affectent le risque de maladie et influencent les

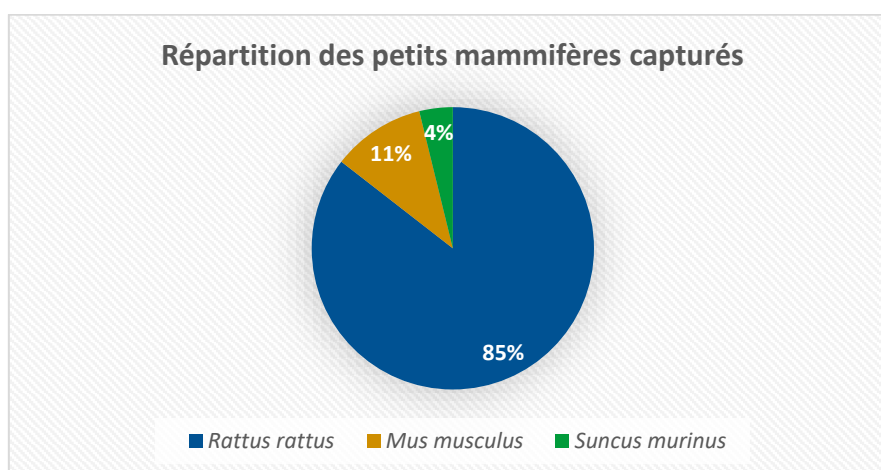
méthodes (l'impact, l'adoption et la durabilité des stratégies de lutte) ; (3) Renforcer les collaborations entre UK, Madagascar et la Tanzanie.

III. Méthodes

Pour explorer comment le contrôle à différents endroits et à différents moments de l'année influe sur les mouvements et l'abondance des rongeurs infectés, une mission de prospection a été effectuée à Analavory en juillet 2021 afin d'identifier les villages à inclure dans l'étude. La sélection des villages a été basée sur l'exploitation agricole pratiquée. Ensuite, une mission d'évaluation de l'abondance des rongeurs a été réalisée. Des pièges de capture des rongeurs vivants et des carreaux de suivi de leurs traces ont été posés à l'intérieur des maisons durant deux nuits. Aux alentours du village, des transects de pièges ont été déposés. Tous les animaux capturés ont été euthanasiés par dislocation cervicale, épucés et disséqués. Afin d'évaluer le risque de transmission des zoonoses, des prélèvements d'organes (rate, rein, poumon), de sang et de puces ont été effectués pour la recherche des zoonoses entre autres la peste, la leptospirose et la rickettsiose.

IV. Résultats et discussion

Au total 497 petits mammifères (rongeurs et musaraignes) ont été capturés avec 796 puces soit un index pulcicien de 1,6. Le rat noir *Rattus rattus* prédomine la population des petits mammifères. Les analyses biologiques et l'identification des puces sont en cours de traitement.



V. Impact

Cette étude nous permettra d'identifier les caractéristiques écologiques, épidémiologiques, sociales et culturelles qui déterminent l'adoption ou l'efficacité d'une stratégie pour lutter contre les réservoirs et atténuer les risques d'exposition à ces pathogènes.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-SCARIA		Vers une gestion communautaire plus efficace et durable des rats en milieu urbain et une réduction des risques des maladies liées aux rats	
Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA		Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité PESTE, mino@pasteur.mg			
Co-investigateur hors IPM : - Gauthier DOBIGNY , CBGP, Montpellier (France) - Voahangy SOARIMALALA , Association Vahatra, Antananarivo (Madagascar) - Mamy Gabriel RANDRIAMANANTSOA , Division Peste, MSANP Antananarivo (Madagascar) - Anjarasoa Maharavo RASOANOMENJANAHARY , BMH, Antananarivo (Madagascar)			
Date début : 01/10/2021	Date fin : 30/09/2023	Durée (mois) : 24	
Financements : Belmont Forum Institution : Belmont Forum			
Mots-clés : Peste, leptospirose, rickettsiose, EBRM, zone urbaine, Madagascar			

Date de rédaction
01/02/2022

Lieux des travaux
Antananarivo,
Madagascar

Budget total
149.000€
dont 15.000€ pour IPM

I. Contexte et justification

Le risque d'émergence zoonotique est fortement associé aux écosystèmes modifiés par l'homme. Dans les villes, on observe une forte augmentation de la proportion de réservoirs sauvages, notamment les rongeurs, compétents pour transmettre des agents infectieux. Compte tenu de l'urbanisation croissante, souvent dans des conditions socio-environnementales très dégradées qui favorisent la prolifération des rongeurs, il est nécessaire de mettre en œuvre de façon urgente des études interventionnelles sur la mitigation des risques zoonotiques dans les zones urbaines.

Les rongeurs sont responsables d'énormes dommages et sont impliqués dans le maintien, la circulation et la transmission à l'homme de plusieurs dizaines d'agents pathogènes zoonotiques comme ceux de la peste, la leptospirose, les rickettsioses et diverses fièvres hémorragiques.

Lors d'une récente réunion d'experts de l'OMS sur les problèmes de santé et d'agriculture associés aux rongeurs (OMS/PAHO, Lima, Pérou, 2019), il a été souligné que les connaissances sur des stratégies de lutte contre les rongeurs qui soient efficaces et durables dans les zones urbaines, faisaient sévèrement défaut. En conséquence, il a été recommandé que des projets de recherche interventionnelle soient menés de toute urgence dans les zones urbaines où la pauvreté et l'insalubrité sont répandues afin d'identifier et de tester des approches adaptées au contexte spécifique des villes.

La gestion environnementale des rongeurs « Ecologically-Based Rodent Management » (EBRM) a été mise en œuvre avec succès dans de vastes zones rurales d'Asie et elle est actuellement testée en Afrique australe, de l'Est et du Nord-Est ainsi que dans des villages des hauts plateaux du centre malgache. Cependant, une telle approche n'a jamais été expérimentée dans des habitats urbains où les risques zoonotiques associés aux rongeurs et le niveau de déprédation alimentaire sont pourtant extrêmement élevés.

A Madagascar, la plupart des enquêtes sur le rôle des rongeurs se sont concentrées sur les foyers ruraux alors qu'en 2017, les épidémies urbaines d'Antananarivo et de Toamasina ont fortement rappelé que l'émergence de la peste dans les villes représente un risque réel et important pour la santé publique malgache et internationale.

C'est l'objet du projet SCARIA « Sustainable Community-based mitigation of Rodent Issues in African cities », récemment financé par le Belmont forum (coordonné par Gauthier Dobigny, 2021-2023).

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'identifier les risques sanitaires et améliorer la santé des populations dans la zone précaire d'Antananarivo et coconstruire avec les communautés locales des stratégies de lutte contre les rats qui soient adaptées au contexte socio-environnemental local.

III. Méthodes

Le Fokontany d'Ankasina, district d'Antananarivo Renivohitra a été choisi comme site d'étude de ce projet. L'enquête porte sur la population générale avec collecte de prélèvements sanguins chez les habitants du quartier et les cas fébriles qui se présentent au moment de l'étude. En parallèle, une évaluation de la densité des micromammifères par collecte de traces de patte sur des carreaux et leur capture en utilisant des pièges BTS sera effectuée.

Une enquête va nous permettre de décrire le degré d'exposition des habitants aux risques sanitaires et économiques liés aux rongeurs, de compiler les connaissances, les attitudes et la perception des communautés locales associées, ainsi que de collecter les éléments et leviers socio-environnementaux locaux qui peuvent être ciblés dans le cadre d'une stratégie EBRM urbaine.

Une description cartographique du site d'étude sera réalisée à l'aide d'outils cartographiques libres Open Street Map (OSM).

Des analyses sérologiques, bactériologiques et moléculaires pour la recherche d'anticorps (IgM et/ou IgG) anti-leptospires, de bactérie *Leptospira* et d'ADN des leptospires respectivement seront réalisées.

L'échantillonnage sera programmé en février/mars 2022 et juin/juillet 2022.

IV. Résultats et discussion

Pour l'année d'exercice, le protocole d'étude a été élaboré et a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale auprès du Ministère de la Santé Publique (Autorisation Réf 097/MSANP/SG/AMM/CERBM-Aout 2021).

V. Impact

L'étude permettra de collecter des éléments pour l'élaboration des stratégies EBRM adaptées au contexte socio-environnemental en zone urbaine.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-SURV		Appui à la lutte, la riposte et l'évaluation des risques de diffusion de la peste à Miandrandra et dans les communes limitrophes	
Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA		Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg		Date de rédaction 28/01/2022 Lieu des travaux District d'Arivonimamo Budget total 30 667 €	
Investigateur hors IPM :			
Date début : sept 2021	Date fin : mars 2022		
Financement : - OMS : PA 14.69			
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, petits mammifères, puces, Makira, Madagascar			

I. Contexte et justification

La peste est une maladie zoonotique qui reste endémique à Madagascar malgré les efforts de prévention et de lutte déployés. Cette zoonose touche principalement les Hautes Terres Centrales à plus de 800m d'altitude. Après l'épidémie de peste pulmonaire urbaine de 2017, un projet d'essai clinique pour le traitement de la peste nommé « Imasoy » a été mis en place dans des districts connus pour héberger des foyers pesteux dont le District d'Arivonimamo. Dans le cadre de ce projet, une alerte a été lancée par le responsable de l'antenne Imasoy à Arivonimamo, suite à la présence de cas suspects de peste pulmonaire dans la commune de Miandrandra, district d'Arivonimamo, région Itasy le 30 août 2021. Une enquête épidémiologique a alors été initiée par le Ministère de la santé publique et l'Institut Pasteur de Madagascar afin de confirmer l'épidémie, de collecter des informations sur l'origine des cas et d'appuyer la riposte. Les analyses au laboratoire ont permis de confirmer la présence de peste pulmonaire dans la commune de Miandrandra. Cependant, les informations sur l'origine de cette épidémie restent incompréhensibles. Les premiers cas de peste pulmonaire ont pu apparaître à la suite de cas de peste bubonique non traités mais l'hypothèse de l'apparition de cas de peste pulmonaire primaire liée à des pratiques funéraires locales (retournement des morts par exemple) reste à vérifier. Cette situation constitue non seulement un risque pour les Fokontany de la commune de Miandrandra mais aussi pour les communes limitrophes. Devant les incertitudes concernant l'origine des cas et afin de réduire l'apparition de nouveaux cas de peste et la propagation de l'épidémie, il est pertinent de mettre en place une action de surveillance et de lutte rodento-entomologique à petite et moyenne échelle.

II. Objectifs spécifiques

- Renforcer la lutte et la riposte déjà entreprises en organisant une capture massive des rats et de leurs puces ;
- Déterminer la circulation du bacille *Yersinia pestis* au sein des populations de rongeurs du village du cas index, des villages des cas identifiés et des villages des communes limitrophes ;
- Déterminer également la circulation de *Y. pestis* dans les populations de puces ;
- Identifier le génotype des souches de *Y. pestis* qui circulent chez les rongeurs et les puces dans les localités cibles ;
- Evaluer la sensibilité/résistance des puces aux insecticides ;
- Emettre des recommandations pour prévenir l'extension de l'épidémie.

III. Méthodes

Le district d'Arivonimamo figure parmi les zones où la peste est endémique. Ainsi, afin de déterminer la circulation de *Y. pestis* dans ce district, des échantillonnages de réservoirs et de vecteurs ont été entrepris à petite (épicerie de l'épidémie) et moyenne échelle (fokontany et communes limitrophes). Ainsi, 20 sites du district ont été échantillonnés dans le cadre de la présente étude. Les petits mammifères ont été capturés à l'aide des pièges standards (BTS et Sherman) pendant trois nuits de capture. Par ailleurs, des pièges à bougies ont été installés pour collecter les puces libres.

IV. Résultats

Au total, 748 individus de quatre espèces ont été capturés dont *Rattus rattus* (85,6%), *Mus musculus* (13,6%), *Suncus murinus* (0,9%), *Setifer setosus* (0,2%). Les analyses biologiques ont permis d'isoler une souche de *Y. pestis* chez *R. rattus*. Par ailleurs, 65 sur les 634 individus de *R. rattus* déjà testés sont séropositifs, indiquant ainsi une infection antérieure à *Y. pestis*. Le reste des analyses au laboratoire est en cours.

Au total, plus de 1800 spécimens de puces ont été collectés sur les petits mammifères. Certains individus sont actuellement élevés en insectarium en vue de réaliser des tests insecticides. En utilisant les pièges à bougies, plus de 2700 spécimens de puces libres ont été collectés. Les analyses au laboratoire (identification spécifique et détection de *Y. pestis*) ainsi que les tests insecticides sont en cours.

V. Impact

Cette étude a permis d'obtenir des informations complètes notamment sur la diversité spécifique des réservoirs et vecteurs de la peste dans le district d'Arivonimamo. Par ailleurs, elle permettra non seulement de réduire les populations de rongeurs et de puces dans le district mais aussi de savoir leur statut sanitaire dans la commune de Miandrandra et dans les localités limitrophes.

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	
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 , unité EPI-RC, CIRAD-IPM, helene.guis@cirad.fr		Date de rédaction 28/01/2022 Lieux des travaux Parc Naturel de Makira Madagascar Budget total 23 000 €	
Investigateurs hors IPM : - Ferran JORRI , CIRAD, Montpellier, France - Pierre WALTER , Wildlife Conservation Society, Madagascar			
Date début : Août 2020	Date fin : Juillet 2022		
Financement : - CIRAD : PA 14.66			
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, zoonoses, 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 (Maroantsetra). 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 (PNAT) Makira, 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. L'objectif principal de l'étude est de déterminer si *Yersinia pestis* circule chez les micromammifères et leurs puces, afin 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

L'étude a été divisée en deux parties pour le secteur 1 et le secteur 3 (figure 1). La première partie des travaux de terrain a été entreprise du mois de novembre 2020 jusqu'au mois de mai 2021 pour le secteur 1. Pour ce faire, des pièges « Sherman » et « National » ont été 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 a fallu échantillonner au moins 300 petits mammifères. Les individus capturés ont fait 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 ont été également collectées pour une identification morphologique suivie de la détection moléculaire de *Y. pestis*.

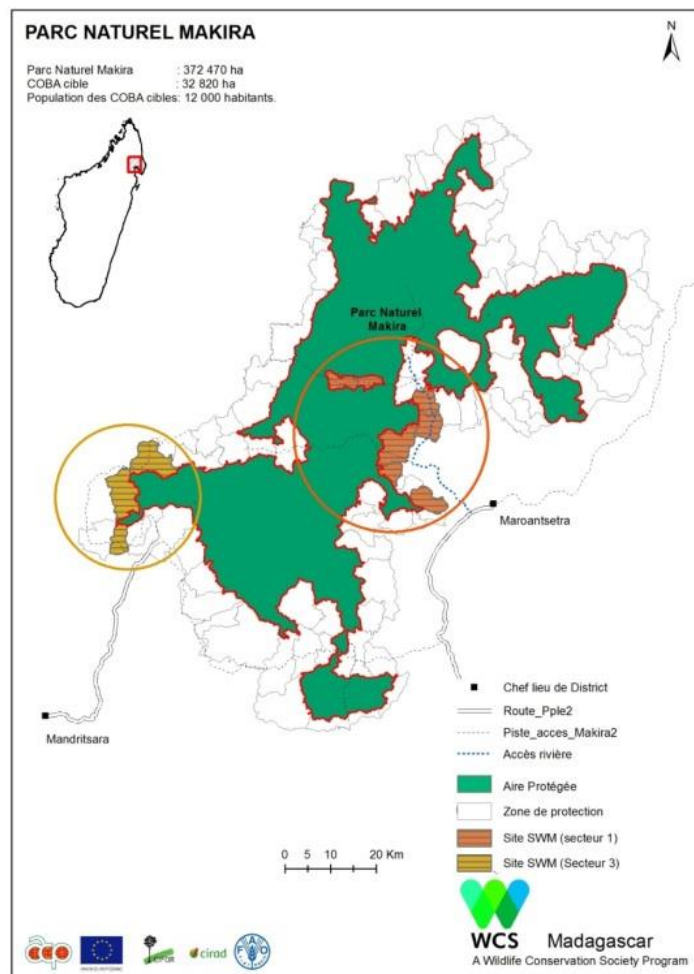


Figure 1 : Carte du Parc Naturel Makira, avec le noyau dur du Parc (vert) et la ceinture de protection (blanc) (Source : WCS 2019).

IV. Résultats

Au total, 191 individus appartenant à sept espèces (*Eliurus webbi*, *Microgale talazaci*, *Rattus*, *R. norvegicus*, *Setifer setosus*, *Suncus murinus* et *Tenrec ecaudatus*) ont été capturés. Les analyses au laboratoire ont révélé que les individus capturés sont tous négatifs à *Y. pestis*. Par ailleurs, 40 individus de puces appartenant à trois espèces (*Echidnophaga gallinacea*, *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla cheopis*) ont également été collectés sur les petits mammifères et testés négatifs à *Y. pestis*. Etant donné que les activités déjà entreprises sur ce projet concernent surtout le secteur 1 du Parc Naturel de Makira, des échantillonnages au niveau du secteur 3 seront planifiés à partir du mois d'avril 2022.

V. Impact

La première partie de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence la circulation de la peste dans le secteur 1 du PNAT Makira. Cependant, l'analyse ultérieure des prélèvements biologiques permettra de conduire un diagnostic multipathogène permettant de recenser les bactéries pathogènes hébergées par les petits mammifères et leurs puces. La présente étude nous permettra non seulement de savoir si *Y. pestis* circule chez les petits mammifères et les puces du PNAT Makira mais aussi, d'obtenir des informations sur les risques zoonotiques de cette région.

Peste-VIABILITE		Suivi de la viabilité de <i>Yersinia pestis</i> , agent de la peste, dans les cadavres pesteux : étude chez le rat	
Correspondant : Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA		Email : kekely@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Michel RANJALAHY , Unité Peste			
Co-investigateurs hors IPM : - Thomas BUTLER , The Ross University School of Medicine Portsmouth, Dominica, USA - Eric BERTHERAT , OMS, Genève, Suisse			
Date début : Février 2017	Date fin : Déc 2022	Durée (mois) : 70	
Financements : The Ross University School of Medicine Portsmouth, USA			
Mots-clés : peste, viabilité, cadavres pesteux, Madagascar			

Date de rédaction

16/02/2022

Lieux des travaux

Foyers des Hautes
Terres Centrales,
Madagascar

Budget total

20000 \$

I. Contexte et justification

Endémique à Madagascar depuis plus d'un siècle, la peste se cantonne essentiellement sur les Hautes Terres Centrales où la saison pesteuse s'étend de septembre à avril. Néanmoins, il n'est pas rare d'observer des cas sporadiques voire des cas cumulés de peste au sein d'une même famille ou d'un même village en dehors de cette période. Ces cas sont 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 pesteux humains d'où le modèle du rat.

II. Objectifs

L'objectif de ce projet est donc de (1) déterminer le temps de viabilité de *Yersinia pestis* dans des cadavres de rats morts de peste et aussi dans le sol où ils ont été enterrés suivant plusieurs conditions, (2) d'évaluer l'efficacité du traitement avec le chlorure de chaux, (3) suggérer une amélioration dans la lutte contre la propagation de la maladie en tenant compte des résultats obtenus.

III. Méthodes

- Un local dédié au projet sera construit près de l'Animalerie Peste ;
- Des captures de rongeurs seront effectuées suivies d'une 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 traitement 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 échantillon prélevé (rat et sol) sera testé sur TDR F1 et analysé en bactériologie.

IV. Résultats et discussion

- La procédure pour la vérification de l'efficacité du HTH sur *Y. pestis* a été rédigée et menée 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 PNL 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 mode opératoire du protocole d'étude sont en cours de préparation pour être validés par le Service HSQE.
- Une hotte bactériologique (vérifiée et conforme) a été déplacée dans le local pour permettre de mener à bien les prélèvements biologiques nécessaires à ce projet.

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 une 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 permettra 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 Marie Christine SOLOFOHARIVELO		Email : vrasolof@pasteur.mg , mcsolof@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 (jusqu'au 30/08/2021) - Marie Christine SOLOFOHARIVELO (à partir du 01/09/2021)		Date de rédaction 05/05/2022 Lieux des travaux Madagascar Budget total 7 500 000 USD	
Collaborateurs hors IPM : Ministère de la santé publique (PNLP, DVSSSE-R, DPEV, DSFa ...), Fondation Mérieux, Institut Pasteur (Paris), PMI, ACCESS, IMPACT, VectorLink, CIRAD, IRD, Epiconcept, Université d'Antananarivo, 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 au 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 est 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.

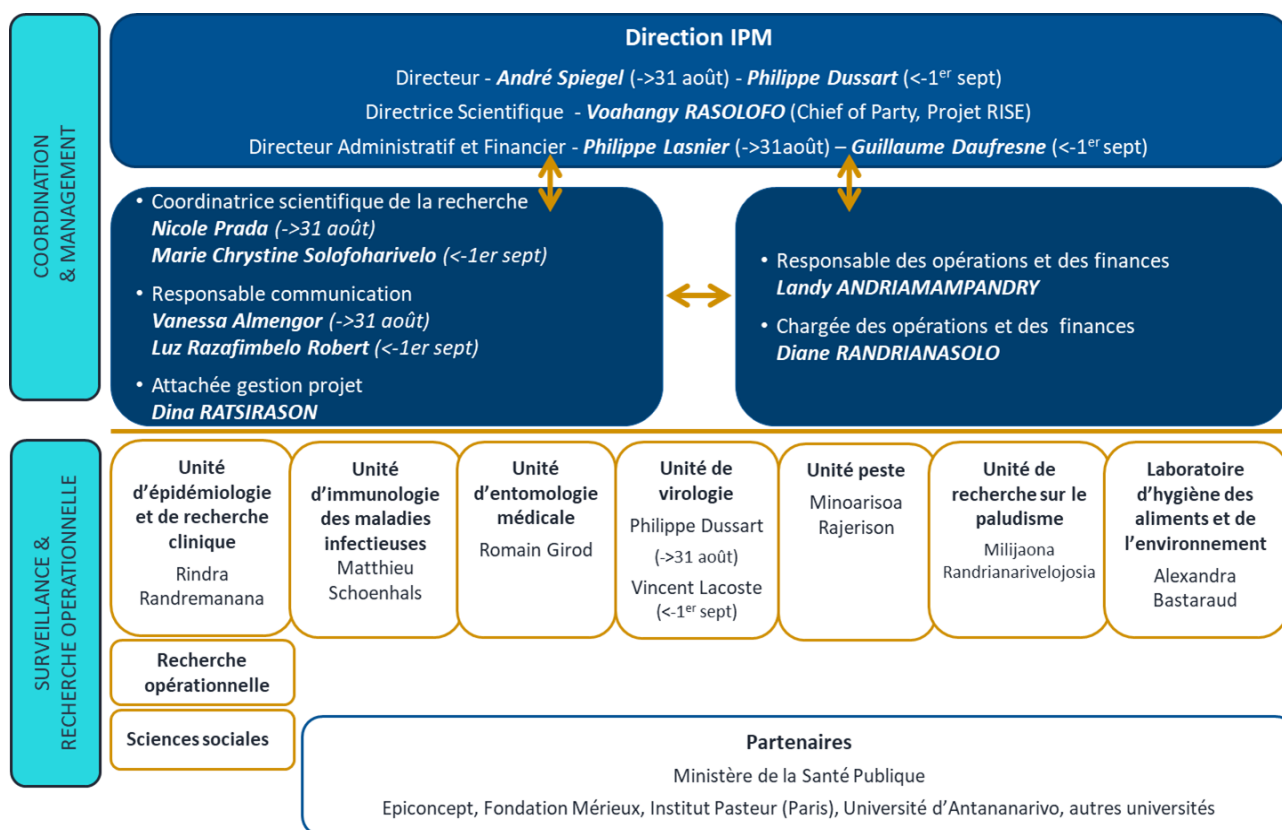


Figure 1 : Organigramme du projet RISE

II. Méthodes

Pour atteindre ces objectifs, différentes activités sont 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 programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) ;
- Partage des connaissances entre les parties prenantes (conférences, réunions virtuelles, webinaires, etc.).

III. Faits marquants de l'année

Les activités de formation

Au total, 9 formations ont été organisées en 2021 dans le cadre du projet RISE avec 172 personnes formées dont la majorité sont des professionnels de santé travaillant pour les différentes directions centrales et régionales du ministère de la santé publique.

- 6 formations associées à la gestion et analyse des données d'études épidémiologiques : initiation à l'utilisation de R-studios, outils informatiques pour l'analyse des données épidémiologiques, la Photovoice, éthique de la recherche biomédicale, investigation d'épidémies, méthodologie des essais cliniques ;
- Une formation sur la rédaction scientifique ;
- 2 formations associées à la peste : une formation de base pour les professionnels de santé travaillant dans les districts endémiques de la peste et une formation des formateurs dédiée à l'équipe de management en santé des 22 régions de Madagascar.

Les activités de recherche opérationnelle (RO) et de surveillance/riposte

● Thématique Paludisme

- mCCM (*malaria Community Case Management*) : évaluation de la faisabilité, efficacité et acceptabilité de l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme non compliqué à tout âge dans le district de Farafangana qui comprend 2 volets (quantitatif et qualitatif). L'enquête *endline* du projet a été achevée à la fin novembre 2021. L'enquête *baseline* qui s'est déroulée en 2019 a été publiée dans Malaria Journal (fiche **EPI-RC-mCCM**).
- LSM (*Larval Source Management*) : évaluation de l'impact du larvicide bactérien sur la prévalence et l'incidence du paludisme dans 2 districts (Ankazobe et Morombe). Cette activité est menée en collaboration avec le PNLP et VectorLink (un partenaire de mise en œuvre de l'USAID). Le protocole d'étude a été soumis au CERBM en décembre 2021 (fiche **EPI-RC-LSM**).
- *Malaria Remote Population* (MRP) : Paludisme chez les populations enclavées. Il s'agit de mettre à l'échelle des outils pour la modélisation de l'accessibilité géographique aux soins à l'échelle locale dans la région Sud-Est de Madagascar (fiche **EPI-RC-MRP**).
- TET: Test d'efficacité thérapeutique des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine (fiche **PALU-TET**).
- LLIN : Il s'agit d'évaluer la bioefficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées à Madagascar en 2018. En 2021, la bioefficacité des moustiquaires de marque DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0 a été testée après 24 et 36 mois d'utilisation (fiche **Entomo-Moustiquaires-Bioefficacité**).

● Thématique Santé Maternelle et Infantile (SMI)

- PREG-EVAL : Attentes et perceptions de la qualité des soins obstétricaux de base et d'urgence par les femmes. Cette étude est menée dans 3 zones appuyées par l'USAID. Les enquêtes anthropologiques sont achevées et les résultats ont été restitués aux différents partenaires en juin 2021. Des ateliers de co-formulation des recommandations ont eu lieu pour améliorer la qualité des soins obstétricaux (fiche **EPI-RC-Preg Eval**).
- PREMA : Etude qualitative des conditions de réussite de la Méthode Mère Kangourou (MMK) en milieu communautaire à Madagascar. Les collectes de données ont été réalisées dans 2 régions de Madagascar : Antananarivo et Mahajanga (fiche **EPI-RC-PREMA**).
- VACC : Etude qualitative sur la vaccination de routine des enfants de moins de 5 ans dans 2 zones à Madagascar (Antananarivo et Ampanihy). Les collectes de données ont été réalisées et les résultats ont été partagés aux différents partenaires (fiche **EPI-RC-VACC**).
- SARI : surveillance hospitalière du VRS associé aux SARI chez les enfants de moins de 5 ans (fiche **Viro-Surv-SARI-RSV**).

- **Thématique contrôle des maladies infectieuses**
 - COVID-19 : (i) appui au diagnostic à l'IPM, 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 la COVID-19 dans la population ; (iii) 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-Surv-COVID**, **EPI-RC-SENTFI BIO** et **IMI-CRTS-COVID-19**).
 - Peste : préparation et réponse à la saison pesteuse (fiches **Peste-EpiRC-Surveillance**, **Entomo-Surveillance-puces**).
 - BSS_INV : réseau de surveillance biologique référent (CSB_R) à Madagascar et participation aux investigations d'épidémies. Deux investigations d'épidémies ont été menées. La première concernait l'épidémie de la fièvre de la Vallée du Rift dans la région Vatovavy-Fitovinany. L'investigation était multidisciplinaire avec 3 volets : épidémiologique, entomologique et virologique (fiches **Entomo-Investigation-Rift**, **EPI-RC-SENTIFI BIO**, **Viro-Surv-Arbo**). La deuxième concerne l'investigation de peste pulmonaire dans la commune de Miandrandra, district d'Arivonimamo (fiches **Peste-EpiRC-Surveillance**, **Peste-SURV**).
- WASH-QUALITY : L'analyse de la qualité des eaux a été réalisée dans 10 régions de Madagascar avec 178 sur 235 sites visités. Les collectes d'échantillons sont effectuées durant la saison pluvieuse et la saison sèche (fiche **LHAE**).

Partage de connaissances

Les résultats de recherche sont disséminés le plus tôt possible aux partenaires et aux autorités de santé afin de susciter et aider à la prise de décision en santé publique basée sur des évidences scientifiques. Au total, dix conférences scientifiques mensuelles ont été organisées à l'IPM. Ces conférences ont permis des échanges entre les chercheurs de l'IPM et les chercheurs internationaux. En plus, les résultats préliminaires des activités de recherche ont été présentés à différentes réunions avec les partenaires : partage des résultats préliminaires de l'enquête *baseline* mCCM pendant la réunion des partenaires de mise en œuvre de l'USAID le 14 octobre 2021. Les résultats préliminaires des projets PREG-EVAL, PREMA et VACC ont été restitués aux différents partenaires de mise en œuvre. Les rapports d'investigations d'épidémies sont partagés au ministère de la santé et aux partenaires.

IV. Impact

- Les résultats du projet mCCM contribueront à la mise en œuvre du programme national pour étendre la prise en charge en communauté du paludisme non compliqué à Madagascar à tout âge.
- Les résultats du projet LSM, une étude pilote, contribueront à mettre en œuvre des nouvelles stratégies antivectorielles contre le paludisme à Madagascar.
- Les recommandations émanant des études PREG-EVAL, PREMA et VACC sont importantes pour améliorer la qualité des soins maternels et infantiles.
- Les activités de surveillance permettront d'identifier des événements anormaux à caractère épidémiologique, de monter une réponse rapide pour limiter l'épidémie.
- Les résultats d'analyse des différents points d'eaux dans le cadre de l'activité WASH-QUALITY permettront d'émettre des recommandations pour améliorer l'accès à l'eau potable surtout au niveau des centres de santé de base.
- Les activités de formation contribueront au renforcement des capacités du pays à mener des recherches opérationnelles et des investigations d'épidémies.

I. Productions scientifiques

I.1. Publications

- **Seroprevalence of ancestral and Beta SARS-CoV-2 antibodies in Malagasy blood donors.** Razafimahatratra SL, Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Dussart P, Sahondranirina PH, Randriamanantany ZA, Schoenhals M. *Lancet Glob Health*. 2021; 9(10):e1363-e1364. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00361-2. **IF: 26,763.**
- **SARS-CoV-2 antibody seroprevalence follow-up in Malagasy blood donors during the 2020 COVID-19 Epidemic.** Schoenhals M, Rabenindrina N, Rakotondramanga JM, Dussart P, Randremanana R, Heraud JM, Andriamandimby SF, Sahondraniaina PH, Vololoniaina MCA, Randriatsarafara FM, Rasolofo V, Randriamanantany ZA**, Spiegel A**. *EBioMedicine*. 2021; 68 :103419. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103419. **IF : 8,143.**
- **Baseline malaria prevalence and care-seeking behaviours in rural Madagascar prior to a trial to expand malaria community case management to all ages.** Sayre D, Steinhardt LC, Irinantenaina J, Dentinger C, Rasoanaivo TF, Kapesa L, Razafindrakoto J, Legrand A, Prada N, Gutman J, Lewis L, Mangahasimbola RT, Andriamananjara M, Ravaoarinosy AV, Ralemary N, Garchitorena A, Harimanana A. *Malar J*. 2021; 20(1):422. **IF: 2,979.**

TB-APRECIT		Evaluation de stratégies pour améliorer le dépistage et la prise en charge globale de l'infection tuberculeuse latente au Cameroun et Madagascar	
Correspondants : Rila RATOVOSON Niaina Rakotosamimanana		- Email : рила@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Mattieu SCHOENHALS , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses, schoenhals@pasteur.mg - Paulo Ranaivomanana , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON, CNRM , Unité des Mycobactéries - Crisca RAZAFIMAHATRATRA , Unité Epidémiologie et recherche clinique (EPI-RC), crisca@pasteur.mg - Mame Diarra Bousso NDIAYE , Unité des Mycobactéries, ndiayemame@pasteur.mg - Astrid Knoblauch , Unité des Mycobactéries, astrid.knoblauch@pasteur.mg		Date de rédaction 20/01/2022 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. - 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 (CHU) de Fenoarivo.			
Date début : 01/09/2019	Date fin : 31/04/2023		
Financements : L'Initiative Expertise France			
Mots-clés : Infection tuberculeuse, contacts intra-domiciliaires, 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. Cependant très peu de personnes bénéficient d'une prise en charge. Dans ses directives de 2018, l'OMS recommande, dans un contexte de forte incidence en tuberculose (TB), d'organiser le dépistage et le traitement préventif des ITL au niveau communautaire, sans préciser la stratégie du diagnostic dépendante du contexte du 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'évaluer les valeurs diagnostiques et pronostiques de tests utilisés pour l'ITL : les tests IGRA (Quantiferon et T-SpotTB) et HBHA en comparaison avec le test d'intra-dermoréaction 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.
- De mesurer l'impact de la COVID-19 dans une population spécifique de patients tuberculeux et de leurs contacts familiaux.

III. Méthodes

Le projet implique un suivi longitudinal sur deux cohortes par pays : une cohorte (A) composée d'individus atteints d'une TB pulmonaire confirmée et une cohorte (B) de sujets contacts intra-domiciliaires (CIDs) de patients identifiés dans la cohorte A. Trois tests immunologiques seront évalués : l'IDR, le QuantiFERON-TB Gold Plus et le T-Spot TB. Ces tests servent au dépistage de l'ITL et seront considérés comme outils prédictifs d'une progression de l'ITL vers une TB maladie. Par ailleurs, la valeur ajoutée d'un test utilisant l'antigène HBHA complémentaire au QuantiFERON-TB Gold Plus et des biomarqueurs transcriptomiques (RISK-6) seront évalués. Les personnes ayant une ITL qui progressent vers une TB maladie seront identifiées à partir de la population IDR et/ou IGRA positive au dépistage et de manière prospective et séquentielle sur 18 mois. L'efficacité du traitement préventif de l'ITL par l'isoniazide des populations à risque sera étudiée de manière prospective et séquentielle sur les 6 mois de traitement selon le résultat IDR/IGRA.

IV. Etats d'avancement

Depuis le démarrage du recrutement des participants en novembre 2020, 389 cas index ont été inclus à travers 5 centres de diagnostic et de traitement (CDTs) impliqués dans le projet. Au total, 1030 sujets CIDs de ces cas index ont été inclus dont 84 sont des enfants de moins de cinq ans et/ou des PvVIH classés comme population à risque de développer la TB maladie. Pour le volet COVID-19, un test basé sur la technologie Luminex a été développé pour cibler les anticorps IgM et IgG spécifiques du SARS-CoV-2. Une analyse des composantes principales de la séroprévalence COVID-19 parmi les patients de la cohorte APRECIT permettra de dater l'infection et de prédire la présentation clinique. La sérologie SARS-CoV-2 a été réalisée sur 858 patients de la cohorte APRECIT (82 cas index et 721 CIDs) recrutés entre décembre 2020 et septembre 2021.

V. Impact

Les données collectées permettront d'améliorer le dépistage de l'infection tuberculeuse latente. Les résultats de l'étude APRECIT fourniront des arguments pour la définition d'une stratégie pérenne et efficace de dépistage et de prise en charge de la TB au niveau communautaire. Les résultats permettront également d'avoir une meilleure connaissance de la prévalence de la co-infection TB/VIH et TB/COVID-19 afin de développer une stratégie de prise en charge de ces patients.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Development and evaluation of a multiplex assay for detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: a serological tool for Covid-19 surveillance in Madagascar.** Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Razafimahatratra SL, Rasolofo V, Raskine L, Hoffmann J, Rakotosamimanana N, Schoenhals M. 52th Union World Conference du 19 au 22 octobre 2021 (en ligne).
- **Development and evaluation of a multiplex assay for detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: a serological tool for Covid-19 surveillance in Madagascar.** Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Razafimahatratra SL, Rasolofo V, Raskine L, Hoffmann J, Rakotosamimanana N, Schoenhals M. 11^{ème} meeting du réseau GABRIEL du 8 au 10 novembre 2021, Center for Global Health, Veyrier-du-Lac, France.

TB-DROP2-GCC		Utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte. DROP-TB Phase 2 : mise à l'échelle à Madagascar	
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 - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Crisca RAZAFIMAHATRATRA , Unité EPI-RC, crisca@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM), rmamyserge@pasteur.mg		Date de rédaction 27/01/2022 Lieux des travaux 7 régions de Madagascar : Analamanga, Vakinankaratra Atsinanana, Haute Matsiatra, Atsimo Andrefana, Boeny, Betsiboka Budget total \$500.000 CAD	
Co-investigateurs hors IPM : - Julio RAKOTONIRINA , CHU de Soins et de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA), Antananarivo, Madagascar. - Jeffrey FREEMAN , National Center for Disaster Medicine and Public Health, Johns Hopkins University. - Cassidy RIST , Center for Public & Corporate Veterinary Medicine Virginia-Maryland College of Veterinary Medicine.			
Date début : 01/01/2021	Date fin : 30/06/2022		
Financements : Grand Challenges Canada			
Mots-clés : Tuberculose pulmonaire, femmes enceintes, papier buvard, Madagascar			

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 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 de 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 dans les centres de diagnostic et de traitement (CDT) de la TB de plusieurs régions de Madagascar.

II. Objectifs

- Valider le diagnostic de la TB chez la femme enceinte avec le test 3G-qPCR à partir de sang capillaire recueilli sur papier buvard au niveau des CDT de la TB de différentes régions de Madagascar.

III. Méthodes

III.1. Population d'étude et recrutement

Il s'agit d'une étude diagnostique réalisée sur des femmes enceintes présentant les signes d'une TB pulmonaire (n=1380), des femmes enceintes sans pathologie apparente (femmes enceintes contrôle), indemnes de TB et sans notion de contact tuberculeux (n=100). Aucun suivi ne sera réalisé pour chaque groupe de population. Les sites d'études sont constitués des CDT à Antananarivo Renivohitra, Antananarivo Atsimondrano, Antsirabe, Toamasina et Foulpointe, Mahajanga, Maevatanana, Fianarantsoa et Toliara. Des informations sur les antécédents relatifs à la TB, l'historique lié à la grossesse, les données

socio-démographiques et cliniques sont collectées pour les femmes enceintes qui acceptent de participer à l'étude.

III.2. Collecte des échantillons

Des prélèvements pulmonaires (crachat) et capillaires sont collectés pour chaque femme enceinte incluse. 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

L'inclusion a débuté le 27 octobre 2021 pour les CDT d'Antananarivo Renivohitra et Atsimondrano. Pour les régions hors Analamanga, la collecte des données a commencé par Vakinankaratra et Atsinanana respectivement en novembre et décembre. Les autres régions vont progressivement commencer la collecte en début d'année 2022.

V. Impact

Ce projet permettra d'élargir la portée du diagnostic de la TB en permettant un meilleur stockage et un acheminement minimal des prélèvements des centres de diagnostic vers le laboratoire de référence tout en améliorant le diagnostic de la TB chez les femmes enceintes.

VI. Productions scientifiques

- Néant

TB-FSPI		Surveillance des agents pathogènes respiratoires infectieux : Réseau de surveillance du virus syncytial et de la tuberculose	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs IPM : - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, IPM, rpaulo@pasteur.mg - Simon GRANDJEAN LAPIERRE , Unité des Mycobactéries, IPM; CHU de Montréal, Canada - Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA , Unité des Mycobactéries, IPM - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg		Date de rédaction 25/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo Budget total 491.000 € dont 105.000 € pour l'IPM	
Co-investigateurs hors IPM : - Prof Bavesh Kana , University of the Witwatersrand, Afrique du Sud - Prof Robin Warren , Stellenbosch University, Afrique du Sud - Prof. Michele A. Miller , Stellenbosch University, Afrique du Sud - Dr Tyler Thacker , USDA - Animal and Plant Health Inspection Service, USA - Dr Claudia Perea , ORISE National Veterinary Services Laboratories, USA			
Date début : 01/11/2020	Date fin : 30/11/2022		
Financement : Fonds Solidaire pour Projets Innovants (FSPI) "Santé"			
Mots clés : M. tuberculosis, renforcement de capacité, WGS, mono-résistance rifampicine, tuberculose bovine			

I. Contexte et justification

La technologie de séquençage de génome complet ou « *Whole genome sequencing* » (WGS) a permis de détecter des infections mycobactériennes telles que la tuberculose (TB) et pourrait fournir un diagnostic plus rapide et plus précis que ceux déjà disponibles. Ce projet (FSPI) vise à renforcer la collaboration entre les groupes sud-africains et ceux de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et de l'Institut Pasteur à Paris (IPP) pour une surveillance régionale de 2 agents infectieux respiratoires responsables d'épidémies en Afrique du Sud et Madagascar : le Virus Respiratoire Syncytial et *Mycobacterium tuberculosis*. Cette surveillance s'effectue en utilisant des approches de pointe en biologie moléculaire, séquençage de nouvelle génération et bioinformatique. Le volet TB de ce programme FSPI est en complémentarité avec un projet opérationnel en cours de mise en place du WGS à Madagascar. Ces partenaires aideront à identifier les souches résistantes, ils fourniront de nouvelles souches et aideront à la mise en œuvre de l'analyse des données de WGS à l'IPM.

II. Objectifs

- Renforcer les capacités de l'IPM pour l'utilisation d'outils de séquençage et d'interprétation du WGS pour la détection et l'étude de la transmission des souches *M. tuberculosis* multirésistantes (MDR-TB) et des souches bovines à Madagascar.

III. Méthodes

1. Activités d'enseignement et de formation théoriques et pratiques en biologie moléculaire et d'analyses bioinformatiques données par les chercheurs d'Afrique du Sud et de l'IPP aux chercheurs et étudiants de l'IPM.

2. Mise en pratique par l'étude de génomes de bacille de la tuberculose, l'évolution et la dynamique des mono-résistances à la rifampicine et de la TB bovine en Afrique du Sud et à Madagascar.

IV. Etat d'Avancement

- Des cours à distance ont été donnés pour comprendre les aspects liés à la génération de données WGS qui vont de la sécurité de base du laboratoire à l'analyse des fichiers WGS bruts, cours fournis par le Stellenbosch University au personnel de l'Unité des Mycobactéries de l'IPM.
- Un membre du staff de l'Unité a pu suivre le MOOC tuberculose proposé par l'IPP.
- Les procédures opérationnelles standardisées ont été partagées aux membres du staff de l'Unité pour le traitement d'échantillons et l'isolement de souches *M. bovis*. Ces souches et celles *M. tuberculosis* mono-résistantes à la rifampicine ont été sélectionnées et mises en culture au sein de la biobanque de l'Unité des mycobactéries. Une trentaine de souches *M. bovis* et *M. tuberculosis* isolées de bovins ont été isolées et envoyées pour séquençage aux partenaires américains du projet.

V. Perspectives

Des stages pratiques de maniement de NGS (*next generation sequencing*) dans les institutions Sud-Africaines partenaires pour le staff de l'IPM sont prévus. Le séquençage des souches de *M. bovis* isolées dans nos laboratoires avec le NGS et les outils bioinformatiques disponibles permettraient une étude approfondie de la dynamique et de l'évolution de la tuberculose bovine et de son impact potentiel non seulement à Madagascar mais aussi dans la sous-région où le pays exporte sa viande bovine. Une approche similaire va être adoptée pour étudier les mono-résistances à la rifampicine.

VI. Productions scientifiques

- 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			
Correspondants : Niaina Rakotosamimanana		Email : niaina@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM : - Paulo Ranaivomanana , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Mamy Serge Raheison , Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM), rmamyserge@pasteur.mg - Holy Andriamamonjisoa , Unité des Mycobactéries, aholy@pasteur.mg - Marie Sylvianne Raboboarivelo , Unité des Mycobactéries		Date de rédaction 22/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Fianarantsoa Madagascar Côte d'Ivoire, Afrique du Sud, Ouganda Budget total 9.255.810 € dont 440.414 € pour l'IPM			
Co-investigateurs hors IPM : - Dr Mihaja Raberahona , Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Madagascar - Dr José Miró , Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Spain - Dr Maryline Bonnet , Institut de Recherche pour le Développement (IRD), France - Prof Alexandra Calmy , Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Suisse - Dr Conrad Muzoora , Médecins Sans Frontières-Epicentre, Ouganda - Prof Robert Wilkinson , Université of Cape Town (UCT), South Africa - Professor 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 due à la 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 le 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 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 de la TBM, sur les schémas thérapeutiques standard et intensifiés, sur la mortalité par TBM chez les patients infectés ou non par le 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 multicentrique sera réalisé dans 4 pays d'Afrique (Côte d'Ivoire, Ouganda, Afrique du Sud et Madagascar). A Madagascar, deux sites cliniques (Antananarivo et Fianarantsoa) participeront aux essais cliniques. Les patients chez lesquels une TBM est suspectée seront randomisés 1: 1: 1: 1 selon (1) le traitement TBM standard de l'OMS, (2) le traitement intensifié INTENSE-TBM, (3) le traitement intensifié INTENSE-TBM + 150 mg d'aspirine par jour, (4) le traitement intensifié INTENSE-TBM + 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 TBM, et poursuivront avec la dexaméthasone. L'incidence et les facteurs de risque du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire grave seront déterminés ; et la pharmacocinétique des interactions médicamenteuses entre la rifampicine standard et la dose élevée avec le dolutégravir sera analysée.

IV. Etat d'avancement

En 2021, l'Unité des Mycobactéries de l'IPM a été chargée de mettre en place les procédures de laboratoire et a participé à la standardisation des procédures de diagnostic de la TBM dans les laboratoires participant à l'essai clinique aussi bien à Madagascar qu'en Ouganda et en Côte d'Ivoire. Pour Madagascar, l'IPM sert de centre de référence pour la détection de la résistance aux anti-TB lors des essais cliniques à Madagascar.

En 2021, l'IPM a assuré une formation pour le diagnostic de la TB au sein du CHU Tambohobe de Fianarantsoa participant à l'essai. Les visites d'initiation ainsi que les premiers recrutements de patients pour les essais cliniques ont été effectués en 2021.

V. Impact

Si la supériorité de ce bras expérimental est démontrée vis à vis de la réduction de la mortalité, INTENSE-TBM deviendra la première étude de phase III à démontrer les bénéfices en termes de survie d'un traitement par TBM intensifié.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **Capacity building in sub-Saharan Africa as part of the INTENSE-TBM project during the COVID-19 pandemic.** Ariza-Vioque E, Ello F, [Andriamamonjisoa H](#), Machault V, González-Martin J, Calvo-Cortes MC, Eholié S, Tchabert GA, Ouassa T, Raberahona M, Rakotoarivelo R, Razafindrakoto H, Rahajamanana L, Davis A, Maxebengula M, Abrahams F, Wilkinson RJ, Muzoora C, Nakigozi N, Nyehangane D, Nanjebe D, Mbega H, Kaitano R, Bonnet M, Debeaudrap P, Miró JM, Anglaret X, [Rakotosamimanana N](#), Calmy A, Bonnet F, Ambrosioni J, and the INTENSE-TBM group. GESIDA Spanish national AIDS congress (<https://congresogesida.es>), 29 Novembre au 2 Decembre 2021; Malaga, Espagne.

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 Saint-Louis, Sénégal		
Correspondants : Rila RATOVOSON Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : рила@pasteur.mg niaina@pasteur.mg		Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :			Date de rédaction 22/02/2022 Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Saint-Louis, Sénégal Budget total 5 537 092,87€ dont 375 444 € pour 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 - Rindra RANDEMANANA, Unité EPI-RC, rrendrem@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 : 01/01/2018	Date fin : 31/12/2020 étendu à 2022	Durée (mois) : 36 (avec extension de 16 mois)			
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, enfants, Moramanga					

I. Contexte et justification

La plupart des personnes vivant avec le VIH et des enfants de moins de 5 ans (groupes à risque) n'ont pas accès au traitement préventif de la tuberculose (TB). Il est important de connaître la portée des infections TB chez les enfants pour en déduire les besoins en vaccination et préparer les essais cliniques pour des vaccins plus efficaces. Dans le cadre du programme EDCTP – MTBVAC dont l'objectif final est le développement d'un nouveau vaccin pédiatrique contre la TB, deux des sites d'études éligibles pour des essais cliniques vaccinaux à Madagascar et au Sénégal bénéficieront d'un renforcement de capacité et d'une collecte de données épidémiologiques sur l'infection TB pédiatrique afin de préparer ces sites pour des essais cliniques vaccinaux. A Madagascar, ce projet de recherche a été mis en place à Moramanga, qui a été défini comme site de recherche de l'Institut Pasteur de Madagascar.

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 Cape Town (UCT) sur le QFT et les tests immunologiques (Intracellular 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'infection tuberculeuse latente (ITL) par le QFT chez des enfants de 1, 2, 5 et 12 ans dans le site de Moramanga.

IV. Etats d'avancement

Les capacités de l'IPM pour l'utilisation des tests immunologiques ont été validés par l'Université de Cape Town partenaire. 23/502 enfants âgés de 1, 2, 5 et 12 ans inclus ont été testés positifs au QFT lors de l'étude de prévalence. A partir de ces données, la prévalence de l'infection tuberculeuse latente à partir du QFT dans la population de Moramanga a été estimée à 4,6% (IC_{95%} : 2,9 – 6,8).

Parmi les 23 enfants positifs au QFT, des visites à domicile ont été effectuées en mars 2021 pour connaître leur état de santé ; 19 étaient apparemment sains (pas d'évolution clinique vers la TB maladie) et 4 ont été perdus de vue. Des analyses plus approfondies sont en cours.

V. Impact

Cette étude a permis de préparer la conduite d'un essai vaccinal de phase III. Elle a également servi à obtenir des informations plus actualisées sur les infections TB chez les enfants. Cette étude contribuera à l'amélioration globale des pratiques cliniques et de laboratoire pour l'évaluation de l'efficacité de nouveaux vaccins contre la TB chez les enfants. A long terme, les résultats de cette étude pourront aussi être utilisés pour la révision et l'amélioration des recommandations nationales pour le diagnostic de la TB chez les enfants.

VI. Productions scientifiques

- Néant

TB-MTBVACN3		Evaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin MTBVAC par rapport au BCG chez les nouveau-nés à Madagascar (MTBVACN3)	
Correspondants : Rila RATOVOSON Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : рила@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrendrem@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM : - José RANDRIAMAHENINA , Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie-Obstétrique Befelatanana, Antananarivo, Madagascar - Hery RAZANAPIERA , Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie-Obstétrique Befelatanana, Antananarivo, Madagascar - Rivomalala RAKOTONAVALONA , Direction du Programme Elargi de Vaccination, Antananarivo, Madagascar - Gilles RIVEAU , Centre de Recherche Biomédicale Espoir Pour la Santé (CRB-EPLS), Sénégal - Mark HATHERILL , South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI) University of Cape Town, Afrique du Sud - Ingrid MURILLO , Biofabri, Espagne			
Date début : 01/01/2021	Date fin : 31/12/2025 étendu à 2022	Durée (mois) : 60	
Financements : - European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) , Grant RIA2019S-2652-MTBVACN3			
Mots-clés : Infection tuberculeuse, QuantiFERON-TB Gold plus, enfant, Moramanga			

Date de rédaction
23/02/2022

Lieux des travaux
Antananarivo,
Madagascar

Saint-Louis, Sénégal

Budget total
5 537 092,87€ dont
1 174 000€ pour IPM

I. Contexte et justification

Depuis une décennie, plusieurs candidats vaccins contre la tuberculose (TB) sont en phase d'évaluation et sont soumis à des essais cliniques. Parmi eux, un vaccin vivant atténué fait actuellement l'objet d'essais cliniques de primo-vaccination basé sur *Mycobacterium tuberculosis* d'origine humaine atténué (*Mycobacterium tuberculosis* Vaccine ou MTBVAC). Ces vaccins peuvent probablement remplacer le BCG après démonstration de leur innocuité et d'une meilleure efficacité chez les nouveau-nés dans les pays à forte endémie de TB. Ce vaccin a montré une immunogénicité similaire à celle du BCG et a fourni une immunité plus durable par rapport au BCG seul dans un modèle animal. Le développement clinique prévoit d'utiliser MTBVAC en tant que stratégie de revaccination pour améliorer les effets du BCG chez les personnes déjà vaccinées ou de remplacement du BCG chez les nouveau-nés vivant dans des pays d'endémie TB.

II. Objectifs

Les objectifs principaux pour Madagascar seront d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du MTBVAC chez les nouveau-nés sains dans une cohorte non exposée au VIH par comparaison à l'administration du BCG.

L'objectif secondaire sera de constituer une biobanque d'échantillons pour des études ultérieures sur les biomarqueurs afin d'identifier les corrélats immunologiques de la protection induite par le vaccin et les biomarqueurs du risque de tuberculose.

III. Méthodes

Ce projet dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé, contrôlé en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité (phase 3III en Afrique du sud), l'innocuité et l'immunogénicité (phase IIb à Madagascar et au Sénégal) du MTBVAC administré à des nouveau-nés sains exposés au VIH et ceux non-exposés et non infectés par le VIH dans les régions d'Afrique subsaharienne où la tuberculose est endémique. Soixante nouveau-nés seront à inclure dans la cohorte pour Madagascar. Les participants recevront une dose unique de MTBVAC ou de BCG, administrée par voie intradermique à l'inclusion dans l'étude, dans les 7 jours après la naissance. Le temps estimé pour compléter le recrutement est de six à huit mois. Le suivi durera jusqu'à 365 jours qui sera réparti à J7, J28, J56, J84, J182, J270, J365 après la date d'inclusion.

IV. Etats d'avancement

Le protocole global du projet a été élaboré en 2021 par le promoteur (Biofabri S.L.U, Espagne). Il a été traduit en français pour une soumission au Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale du Ministère de la Santé Publique prévue début 2022.

V. Impact

Cette étude permettra de faire avancer la recherche de vaccins plus efficaces contre la TB.

VI. Productions scientifiques

- Néant

TB-ONRBarcode		Communauté bactérienne de l'oro-nasopharynx (ONP) : marqueurs bactériens pour prédire la complication de la COVID-19	
Correspondant Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs IPM :		Date de rédaction 25/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo Budget total 15.000 € pour l'IPM	
- Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, IPM			
- Marie Sylvianne RABODOARIVELO , Unité des Mycobactéries, IPM			
Co-investigateurs hors IPM :			
- Dr Frédéric Veyrier , Bacterial symbionts evolution, INRS-Centre Armand Frappier, Canada			
- Dr Marc Monot , BIOMICS Institut Pasteur de Paris, France			
Date début : 01/08/2020	Date fin : 30/11/2021* *Extension en cours	Durée (mois) : 24	
Financement : Réseau International des Instituts Pasteur			
Mots clés : COVID-19, tuberculose, communauté microbienne, nasopharynx, métagénomique			

I. Contexte et justification

Comme la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, le virus SARS-CoV-2 infecte les voies respiratoires. L'excrétion virale par le pharynx est très importante pendant la première semaine d'apparition des symptômes de la COVID-19. Ces compartiments sont exposés à l'environnement extérieur et constituent des habitats privilégiés pour les micro-organismes, collectivement appelés la communauté microbienne (ou flore) de l'oro-nasopharynx (ONP). L'ONP est une niche écologique pour de nombreuses bactéries incluant les bactéries pathogènes opportunistes. Si le portage bactérien est généralement asymptomatique, il peut parfois évoluer en maladie locale des voies respiratoires supérieures (pharyngite, laryngite, bronchite, sinusite et otite) ou en infection invasive entraînant des maladies mortelles, telles que la pneumonie, la septicémie et la méningite. Pour survivre dans cet environnement, les bactéries doivent répondre à la pression exercée non seulement par l'hôte mais aussi par les autres espèces du microbiote. Cet écosystème est utile pour comprendre ou étudier l'état de santé d'un patient et les maladies chroniques, et peut fournir un biomarqueur utile de la maladie. La composition de la population de l'ONP est également très dynamique, et tout changement subtil ou soudain (inflammation, fièvre) peut la modifier. La composition du microbiote de l'ONP sera affectée par la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2. Ces voies respiratoires supérieures peuvent aussi contenir les bactéries pathogènes qui peuvent contribuer à la complication de la COVID-19 et entraîner la mort des patients.

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de pouvoir utiliser le microbiote de l'ONP pour construire un algorithme qui permettra de prédire quels patients peuvent développer des complications dont la tuberculose (TB). Il s'agit de dresser une liste des microbiotes ONP chez les patients atteints du SARS-CoV-2 à Madagascar; trouver des marqueurs taxonomiques bactériens ONP permettant de prédire l'apparition des formes graves de la COVID-19 ; comparer nos résultats avec différentes populations (Canada).

III. Méthodes

Des prélèvements d'ONP seront collectés sur des cohortes de patients positifs et négatifs au SARS-CoV-2, avec ou sans TB à Antananarivo. L'ADN total sera ensuite extrait puis l'ADN bactérien sera

amplifié par PCR en utilisant des amorces bactériennes spécifiques ciblant le gène ARNr 16S. Les amplicons et les ADN seront par la suite envoyés à Paris pour le séquençage du gène ARNs 16s et la métagénomique sur une plateforme Illumina.

IV. Etat d'Avancement

- Le protocole de l'étude pour Madagascar est en cours de finalisation pour une soumission du projet auprès du comité d'éthique pour demande d'avis.

V. Perspectives

Une fois l'avis du CERBM obtenu, les prélèvements d'ONP collectés sur des projets de l'Unité (APRECIT notamment) pourront ensuite être exploitées pour le projet. Cette étude va nous apporter une réponse à notre question : comment la flore ONP affecte ou est affectée par l'infection par le SARS-CoV-2 et/ou la TB. Le fait de disposer d'un outil prédictif permettant de quantifier rapidement et précisément le risque de complications graves en cas de contamination par le virus du SARS-CoV-2 ou de la bactérie de la TB permettrait d'élaborer des stratégies de traitement plus précises ciblant uniquement les personnes les plus vulnérables. Cela s'apparenterait à une médecine personnalisée, où le profil génomique de chaque individu est pris en compte pour décider des soins à lui prodiguer. Nos travaux ouvriront la voie à des tests PCR bon marché, qui pourront être d'une grande utilité, notamment dans les pays à faible ou moyen revenu.

VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-BIRDY 2		Bacterial Infections and Antibiotic Resistant Diseases among Young children in Low Income Countries - BIRDY 2	
Correspondant : Tania CRUCITTI Jean-Marc COLLARD		Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 jean-marc.collard@pasteur	
Co-investigateurs de l'IPM:			
<ul style="list-style-type: none"> - Mamitina Alain Noah RABENANDRASANA, Unité Bactériologie Expérimentale, rnoah@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité d'Epidémiologie et Recherche clinique, aharim@pasteur.mg - 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:			
<ul style="list-style-type: none"> - Jean-Marc COLLARD, Experimental Bacteriology Labembedded 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 : 29/10/2018	Date fin : 28/10/2022	Durée (mois) : 48 mois	
Financement : Direction de la Coopération Internationale de Monaco, Monaco.			
Mots-clés : Infections pédiatriques, résistances aux antibiotiques, communautaire.			

Date de rédaction

15/02/2022

Lieux des travaux

Antananarivo,
Moramanga
Madagascar

Budget total

387 500 €

I. Contexte et justification

Plus de la moitié de la mortalité néonatale (soit des nouveau-nés âgés de 0 à 28 jours) dans le monde est attribuable à des infections sévères (26%) et/ou aux conséquences d'une prématurité (27%). Madagascar est un des pays où le taux de mortalité néonatale est très élevé (21,4‰ naissances vivantes (NV) (versus 2,3‰ NV en France)). La réduction de cette mortalité constitue l'un des Objectifs de Développement Durable (ODD4) des Nations Unies à atteindre d'ici 2030, et pour cela, il semble indispensable de cibler les infections sévères et le phénomène de la prématurité dans le contexte malgache. Les résultats du programme BIRDY1, 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 BIRDY1 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

- Estimer l'incidence des infections bactériennes résistantes ou non aux antibiotiques dans la période néonatale (0 à 28 jours) ;
- Comprendre la transmission des bactéries résistantes dans des foyers de l'étude via une approche «OneHealth » ;
- Évaluer la prévalence, les facteurs de risque et les conséquences de la prématurité sur la santé et le développement chez l'enfant.

III. Méthodes

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. Résultats et discussion

IV.1. Résumé des inclusions et des suivis

	Total	Antananarivo (%)	Moramanga (%)
Femmes enceintes			
Inclusion	627	318 (51)	309 (49)
Arrêt avant la fin des suivis	101	52 (51)	49 (49)
Bébés BIRDY2			
Inclusion	536	270 (50)	266 (50)
Nés avant 37S A	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 2022.

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 2022.

IV.3. Résultats des analyses microbiologiques des mères et des nouveau-nés

1. Estimation de l'incidence des infections bactériennes résistantes ou non aux antibiotiques dans la période néonatale (0 à 28 jours)

Au total, nous avons analysé 363 enfants dont 219 à Moramanga et 144 à Antananarivo. Nous avons obtenu 213 *E. coli*, 211 *K. pneumoniae*, 181 Complexe *A. baumannii*, 158 Complexe *E. cloacae*, 22 *Citrobacter* sp, 5 *Morganella* sp, 5 *Pantoea* sp, 5 *Stenotrophomonas maltophilia*, 4 *Escherichia hermanii*, 4 *Leclercia* sp, 4 *Burkholderia cepacia*, 2 *Aeromonas* sp, 2 *Pluralibacter gergoviae*, 2 *Burkholderia cenocepacia*, 1 *Ochrobactrum* sp, 1 *Burkholderia pyrrocinia*, 1 *Proteus* sp. Des analyses de détection des résistances aux antibiotiques et de la caractérisation génotypique des souches isolées seront réalisés pendant l'année 2022.

2. Evaluation médicale de la parturiente et du nouveau-né

Au total 759 analyses de microbiologie médicale ont été réalisées sur les nouveau-nés et les mères.

Pour les nouveau-nés, les analyses ont été prescrites suite à des syndromes observés par les enquêteurs lors des visites de suivi ; par contre pour les mères, elles ont été prescrites pour le dépistage de *Streptococcus agalactiae* et la recherche des Bactéries vaginaux à haut risque infectieux (BVHRI). Nous avons obtenu 32% (143/446) de positivité sur les BVHRI dont les principales bactéries isolées sont : *E. coli* (92/446), *S. agalactiae* (9/446), *Staphylococcus aureus* (6/446), *K. pneumoniae* (6/446) et *Citrobacter freundii* (6/446). Au niveau des phénotypes de résistances, nous avons détecté cinq souches d'entérobactéries productrices de BLSE et une bactérie gram négatif avec une sensibilité diminuée aux carbapénèmes. Des analyses de facteurs risques acquisition seront réalisés pendant l'année 2022.

V. Impact

Intérêt en santé publique :

- 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.

VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-Cowdriose		Développement et validation d'un test de diagnostic moléculaire pour l'identification d' <i>Ehrlichia ruminantium</i> (agent de la Cowdriose)	
Correspondant : Tania CRUCITTI		Email : tcrucitti@pasteur.mg Tel : 034 29 995 27	
Co-investigateurs de l'IPM : - Azimdine HABIB , Unité de Bactériologie expérimentale, a.habib@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Rindra V RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, rrandrem@pasteur.mg		Date de rédaction 15/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 4532,98€	
Co-investigateur hors IPM : - Néant			
Date début : 01/2022	Date fin : 31/12/2022		
Financements : USAID , Research, Innovation, Surveillance and Evaluation (RISE) Project (Cooperative Agreement N° 72068719CA00001)			
Mots-clés: <i>Ehrlichia ruminantium</i>, Cowdriose, PCR, tique, Mananjary			

I. Contexte et justification

Ehrlichia ruminantium est une bactérie intracellulaire obligatoire qui provoque la cowdriose, une maladie infectieuse, virulente, transmissible mais non contagieuse des ruminants. Son principal vecteur en Afrique subsaharienne et dans les îles de l'océan Indien et des Caraïbes est la tique *Amblyomma variegatum*. La présence de la tique *A. variegatum* à Madagascar a été signalée pour la première fois de manière formelle et écrite par Neumann en 1899. Actuellement, la tique *A. variegatum* est surtout distribuée dans le Moyen Ouest et le Moyen Est malgache et dans toute la région côtière. Sa présence sur la Côte Est a été confirmée lors d'une enquête épidémiologique sur les maladies transmises par les tiques (Raliniana et al, 2003) complétant ainsi les données sur la répartition géographique d'*A. variegatum* sur les côtes. Les protocoles actuellement utilisés pour détecter la cowdriose prennent plusieurs jours et ne sont pas toujours efficaces. Le développement d'une technique beaucoup plus sensible, spécifique et rapide permettrait de proposer des mesures de lutte efficaces contre la maladie.

II. Objectifs

Développer et valider une PCR en temps réel pour la détection d'*Ehrlichia ruminantium*, agent responsable de la cowdriose chez les ruminants.

III. Méthodes

488 tiques provenant du district de Mananjary ont été collectées en août 2021 afin de rechercher la bactérie, *Ehrlichia ruminantium*, suite à une épidémie décrite par les vétérinaires comme ressemblant à la cowdriose chez des bovins de cette zone.

Une PCR en temps réel ciblant le gène *pCS20* de la bactérie sera mise en place à l'Unité Bactériologie Expérimentale. Cette PCR sera développée à partir d'un témoin positif reçu de Guadeloupe, le Gardel passage 53 (GP53). Des dilutions en cascade au 10^{ème} allant de 10⁻¹ à 10⁻¹⁰ seront effectuées sur le témoin positif cible afin de déterminer l'efficacité et la limite de détection de la PCR.

IV. Résultats et discussion

La mise au point et la validation de la PCR en temps réelle est en cours.

V. Impact

Cette technique pourra être utilisée au niveau national en cas de suspicion de la cowdriose chez les ruminants et ainsi permettre une lutte plus efficace et rapide contre la maladie.

VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-GIFT		Un essai clinique observationnel multicentrique visant à comparer la faisabilité et la performance du test d'inflammation génitale GIFT	
Correspondant : Tania CRUCITTI		Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Tania CRUCITTI, tcrucitti@pasteur.mg, Unité de Bactériologie Expérimentale (UBE), - Lala RAFETRARIVONY, fetra@pasteur.mg, Unité de Bactériologie Expérimentale, - Rindra RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), rrendrem@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Jo-Ann PASSMORE, University of Cape town, South Africa - Lindi MASSON, Macfarlane Burnet Institute for Medical Research and Public Health Ltd, Australia - Katherine GILL, Desmond Tutu HIV Health Foundation, South Africa - Emma HARDING-ESCH, London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK - Janneke VAN DE WIJGERT, Utrecht University Medical Centre, the Netherlands - Bich-Tram HUYNH, Institut Pasteur, France - Chido Dziva CHIKWARI, Organization for Public Health Interventions and Development, Zimbabwe 			
Date début : 01/06/2021	Date fin : 31/10/2024	Durée (mois) : 40 mois	
Financements: EDCTP (European and Developing countries Clinical Trials Partnership)			
Mots-clés : Inflammation génital, infections sexuellement transmissibles, Madagascar, Afrique du Sud, Zimbabwe			

Date de rédaction
24/02/2022

Lieux des travaux
Cape-Town-Afrique du Sud
Harare-Zimbabwe,
Antananarivo – Madagascar

Budget total
€ 525 656

I. Contexte et justification

Bien qu'il existe déjà plusieurs tests rapides ou moléculaires pour dépister et diagnostiquer les infections sexuellement transmissibles (IST) et la vaginose bactérienne (VB), le dépistage et le diagnostic de ces affections ne sont pas proposés dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) en raison de leur coût élevé. Au lieu de cela, la plupart des PRFI ont adopté les directives de l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour la prise en charge syndromique des IST/VB basées sur les signes/symptômes cliniques de ces affections. Ainsi l'approche syndromique est la norme de soins actuelle en Afrique du Sud, au Zimbabwe et à Madagascar.

Cependant, la plupart des IST/VB pouvant causer des écoulements vaginaux ne sont pas signalés en raison de l'absence de symptômes. Par contre, les IST/VB asymptomatiques sont aussi inflammatoires que les infections symptomatiques. (Expression accrue des cytokines cervico-vaginales et Infiltration des cellules immunitaires) En plus, il a été démontré que l'inflammation génitale augmente le risque de VIH chez les femmes.

Passmore et Masson ont découvert que les cytokines cervico-vaginales (IL-1 α , IL-1 β et IP-10) pouvaient être utilisées pour prédire les IST inflammatoires asymptomatiques et la VB, et les ont validées dans plusieurs cohortes de femmes d'Afrique du Sud et du Kenya. Elles ont démontré la faisabilité et la rentabilité du déploiement d'un test rapide utilisant ces biomarqueurs de cytokines sur un dispositif à flux latéral pour identifier les femmes atteintes d'IST/VB qui subiraient ensuite des tests de diagnostic. Le premier prototype du test GIFT a été fabriqué. La prochaine étape consisterait à tester et à affiner le dispositif

GIFT dans des contextes cliniques de routine et à évaluer comment il serait le mieux intégré dans les algorithmes de santé publique. Ces tests seront menés sur trois sites d'essai en Afrique : Afrique du Sud, Zimbabwe et Madagascar.

Etude pilote PreviSTana :

Dans une méta-analyse cherchant à estimer les prévalences des IST et VB dans 18 pays d'Afrique subsaharienne, il a été montré que les prévalences variaient entre 0,2 et 20,6% pour *Chlamydia trachomatis*, entre 0,3 et 8,9% pour *Neisseria gonorrhoeae*, et entre 1,9 et 28,6% pour *Trichomonas vaginalis*. La prévalence de VB fluctuait entre 23,9 et 53,0% (Torrone *et al.* *PLOS Med.* **15**, e1002511 (2018)). A ce jour, les données les plus récentes sur les IST et la VB à Madagascar datent de 2011 et ne concernent que les travailleurs du sexe.

L'étude PreviSTana permettra de quantifier la présence de la chlamydie, des gonorrhées, de la trichomonase et de la VB chez les femmes en âge de procréer à Antananarivo. Afin de comprendre les conditions sociales, ou démographiques, les comportements et attitudes qui déterminent la probabilité d'acquérir une IST ou une VB, cette étude explorera également les facteurs de risque associés aux IST. Ainsi, les profils qui nécessiteraient un dépistage pourraient être ciblés prioritairement. Cela permettra de mieux dépister les IST et la VB, et de réduire des traitements antibiotiques empiriques lorsque des tests diagnostiques coûteux ne peuvent être réalisés. Cela pourrait permettre *in fine* de réduire le développement de complications et séquelles liées aux IST ainsi que le risque d'émergence d'antibiorésistance.

II. Objectifs

Les objectifs du projet principal GIFT sont :

- Evaluer la performance du dispositif GIFT chez les femmes âgées de 18 à 35 ans en Afrique du Sud, au Zimbabwe et à Madagascar ;
- Evaluer comment ce test rapide, GIFT, pourrait être intégré aux soins de routine.

Etude pilote PreviSTana :

Les objectifs principaux de cette étude consisteront à :

- Estimer la prévalence de la chlamydia, des gonorrhées, de la trichomonase et de la VB des femmes qui viennent en consultation au Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique Befelatanana à Antananarivo, Madagascar ;
- Déterminer les facteurs de risque qui leur sont associés.

Cette étude pilote permettra également d'évaluer la faisabilité de l'étude GIFT au Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique Befelatanana à Antananarivo et de la mettre en condition pour le projet GIFT.

III. Méthodes

Etude GIFT :

L'étude est un projet de recherche multicentrique et multidisciplinaire. Elle intègre la détermination de la performance diagnostique du dispositif GIFT avec le développement d'un algorithme de prise en charge en incluant le dispositif des IST et qui est acceptable et économiquement réalisable.

La partie sur la détermination de la performance du dispositif GIFT (étude diagnostique), évaluera les performances de ce dispositif dans le dépistage des IST, y compris *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* et la vaginose bactérienne, chez les femmes en Afrique du Sud, au Zimbabwe et à Madagascar. La performance du dispositif GIFT sera comparée à celle des tests de référence (qPCR pour *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* et Nugent score pour la vaginose bactérienne. Toutes les analyses qPCR de référence seront faites au laboratoire de

l'UBE avec des méthodes validées au préalable. Les éléments de recherche sur l'expérience de l'utilisateur, les préférences des patients et l'évaluation économique consistent en une combinaison de questionnaires structurés, d'entretiens ouverts et d'observations avec les prestataires de services au cours de l'étude diagnostique.

Etude pilote PreviSTana :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive conduite au Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique Befelatanana entre mars 2022 et août 2022. La population de l'étude est constituée de femmes âgées de 18 à 45 ans, ayant déjà été sexuellement active et qui effectuent une visite à l'hôpital dans le cadre d'une consultation externe ou du planning familial. Un total de 450 femmes sera recruté.

IV. Résultats et discussion

Etude GIFT

Le protocole d'étude est en voie d'élaboration et sera soumis aux comités d'éthique en Afrique du Sud, Zimbabwe, Madagascar et Royaume Uni mi-2022.

Etude pilote PreviSTana

Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique. Tous documents, procédures et formulaires ont été élaborés. L'équipe à l'hôpital est en cours de formation à l'étude.

L'étude est prévue de démarrer le 1^{er} mars 2022.

V. Impact

Un test rapide, fiable et abordable pour le dépistage des IST et VB contribuera significativement à une amélioration de la prise en charge des IST et VB chez les femmes.

La mesure de la prévalence des IST et VB et l'identification des facteurs de risque contribuera au développement de programme et activités de prévention de ces infections.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

Non-scientifique :

<https://theconversation.com/new-test-to-diagnose-vaginal-inflammation-could-help-reduce-risk-of-hiv-infection-166789>

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)	
Correspondants: Jean-Marc COLLARD Tania CRUCITTI		Email : jean-marc.collard@ips.ac.cn Email : tcrucitti@pasteur.mg Tel : 034 29 995 27	
Co-investigateurs de l'IPM : - Lova ANDRIANONIMIADANA et Azimdine HABIB , Unité de Bactériologie expérimentale, a.habib@pasteur.mg - Rindra V RANDEMANANA , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, rrendrem@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD , Iony RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, jmheraud@pasteur.mg - Inès VIGAN-WOMAS , Unité d'Immunologie des maladies infectieuses, ines@pasteur.mg		Date de rédaction 15/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Bangui, République Centrafricaine Budget total 2,300M°€ (425 822€ pour Madagascar)	
Co-investigateurs hors IPM : - Philippe SANSONETTI , Institut Pasteur, Paris (IPP) - Pascale VONAESCH , IPP - Brett FINLAY , University of British Columbia, Vancouver, Canada - Jean-Pierre LOMBART , Emmanuel NAKOUNE , Pierre-Alain RUBBO , Alain FARRA , Alexandre MANIRAKIZA , Institut Pasteur à Bangui, RCA.			
Date début : 11/2017	Date fin : 31/12/2021	Durée (mois) : 49	
Financements : - Fondation Total , Odyssey Re , Institut Pasteur , FNS NF , Fondation Pasteur Suisse , NRF			
Mots-clés: Malnutrition chronique, entéropathie environnementale pédiatrique, biomarqueurs, microbiote intestinal, portage asymptomatique, pathogènes			

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

II. Objectifs

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

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 à Antananarivo, ou venant en consultation au niveau du Centre hospitalier universitaire mère-enfant Tsaralalàna (CHUMET), au Service de chirurgie pédiatrique de l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HJRA) et au Centre de Santé Maternelle et infantile de Tsaralalana. L'objectif de recrutement pour Madagascar a été de 460 enfants : 200 malnutris chroniques et 260 normonutris, lesquels ont été appariés entre eux selon l'âge, le sexe et le quartier de résidence. Des échantillons de sang, de selles, d'urines et de liquide d'aspiration gastro-duodénale (uniquement chez les enfants malnutris) ont été collectés pour mesurer les biomarqueurs potentiels de l'EEP.

IV. Résultats et discussion

La collecte de données a duré 16 mois (nov 2016-mars 2018). Dans une première publication dans la revue PNAS en 2018, nous avons décrit la communauté microbienne présente dans le tractus gastro-intestinal supérieur des enfants présentant un retard de croissance de 2 à 5 ans et vivant en Afrique subsaharienne. La grande majorité des enfants présentant un retard de croissance (70%) avaient présenté une prolifération (ou surcroissance) bactérienne dans l'intestin grêle (SIBO), dominée par une bactérie résidant normalement dans la cavité oropharyngée. Il y avait une surreprésentation de bactéries buccales dans des échantillons de selles d'enfants présentant un retard de croissance, ouvrant la voie à la mise au point de marqueurs de diagnostic non invasifs. De plus, une approche métagénomique a montré que *Escherichia coli* / *Shigella* sp. et *Campylobacter* sp. avaient été trouvés plus fréquemment chez les enfants présentant un retard de croissance, tandis que les Clostridies, productrices de butyrate bien connu, étaient en concentration réduite. Nos données suggéraient que le retard de croissance est associé à un "déclouement" du microbiome du tractus gastro-intestinal caractérisé par une présence accrue de bactéries oropharyngées de l'estomac jusqu'au colon, remettant en cause la vision actuelle d'un retard de croissance résultant uniquement d'une surstimulation de l'intestin grêle causée par des crises récurrentes dues aux agents pathogènes entériques.

Nous avons également réalisé une analyse des parasites intestinaux par microscopie et un examen par PCR quantitative sur les ADN extraits des selles selon des procédures standardisées (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 parasite intestinal 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, Isotry d'Ankasina et d'Andranomanalina, $p > 0,05$). 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). 16 espèces de parasites ont été détectées et 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 entéropathogènes, 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 rhinopharyngites (HAdV E type4 ; HAdV D type 15, 69 ; HAdV D type 56, 29). Chez les

normonutris la proportion d'Adénovirus type 40/41 et de Rotavirus était 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 (normonutris et malnutris chroniques) des taux importants d'entéropathogènes sans réelle manifestation clinique.

V. Impact

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

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **High prevalence of intestinal parasite infestations among stunted and control children aged 2 to 5 years old in two neighborhoods of Antananarivo, Madagascar.** [Habib A](#), [Andrianonimiadana L](#), [Rakotondrainipiana M](#), [Andriantsalama P](#), [Randriamparany R](#), [Randremanana RV](#), [Rakotoarison R](#), [Vigan-Womas I](#), [Rafalimanantsoa A](#), [Vonaesch P](#), [Sansonetty PJ](#), [Collard J-M](#), Afribiota Investigators. *PloS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 20;15(4):e0009333. doi: 10.1371/journal.pntd.0009333. **IF : 4,411.**

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- **High prevalence of intestinal parasite infestations among stunted and control children aged 2 to 5 years old in two neighborhoods of Antananarivo, Madagascar.** [Habib A](#), [Andrianonimiadana L](#), [Rakotondrainipiana M](#), [Andriantsalama P](#), [Randriamparany R](#), [Randremanana RV](#), [Rakotoarison R](#), [Vigan-Womas I](#), [Rafalimanantsoa A](#), [Vonaesch P](#), [Sansonetty PJ](#), [Collard JM](#); Afribiota Investigators. Deuxième Journée Scientifique de Bangui « Pathologies tropicales émergentes et ré-émergentes : les défis de la science » du 08 – 09 novembre 2021, Institut Pasteur de Bangui, République Centrafricaine.

UBE-NeOLIC		Acquisition néonatale d'E-BLSE dans un pays à bas revenu	
Correspondant : Tania CRUCITTI		Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Tania CRUCITTI , tcrucitti@pasteur.mg , Unité de Bactériologie Expérimentale, - Lalainasoa Odile RIVOARILALA , odile@pasteur.mg , Unité de Bactériologie Expérimentale, - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), rrendrem@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Elliot RAKOTOMANANA , Unité EPI-RC, rako.elliott@pasteur.mg - Chiarella MATTERN , Unité EPI-RC, chiarellam@pasteur.mg		Date de rédaction 24/01/2022 Lieux des travaux Moramanga, Antananarivo - Madagascar Budget total 132 344 €	
Co-investigateurs hors IPM : - Bich-Tram HUYNH , Institut Pasteur, Paris (France) - Aina RAKOTONDRA SOA , Institut Pasteur de Bangui (République Centrafricaine)			
Date début : 01/02/2021	Date fin : 31/01/2023		
Financements : Institution : Programmes Transversaux de Recherche de l'Institut Pasteur			
Mots-clés : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, nouveau-né, communautaire, Madagascar, stratégies de contrôle, voies de transmission			

I. Contexte et justification

Les entérobactéries, plus spécifiquement les *Escherichia coli* et les *Klebsiella pneumoniae*, sont les bactéries le plus souvent responsables des infections néonatales dans les pays à bas revenus. Les infections causées par des entérobactéries multirésistantes : les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE), sont plus souvent associées à une issue défavorable de l'infection.

Les entérobactéries colonisent le tube digestif qui est la première étape pour développer une potentielle infection. Très peu d'études ont été menées au niveau communautaire. La colonisation de la mère par des E-BLSE est généralement considérée comme une voie d'acquisition majeure. Le portage d'E-BLSE par les autres membres de la famille et les autres sources potentielles de transmission (aliments, objets et surfaces en contact avec le nouveau-né) n'ont jamais été documentés.

De plus, dans la perspective de proposer une intervention adaptée au contexte local, les déterminants culturels qui régissent les interactions du nouveau-né avec son environnement sont importants à comprendre.

II. Objectifs

- Identifier les différentes voies d'acquisition d'E-BLSE chez le nouveau-né en communautaire, et de manière plus spécifique en intra-domiciliaire,
- Identifier les pratiques locales et les déterminants culturels qui régissent la transmission d'E-BLSE au nouveau-né.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective menée au niveau du district de Moramanga. L'étude vise à inclure 70 ménages où un nouveau-né vient de naître avec un suivi à J3, J7, J14, J21, J28 après

l'accouchement. Le jour de l'accouchement des prélèvements de selles sont collectés, ainsi qu'à chaque visite pour tous les individus du ménage. Pour toutes les visites après accouchement, des échantillons d'aliments et des écouvillons de surface au contact avec le nouveau-né sont collectés.

L'équipe de l'étude anthropologique, constituée d'un responsable du volet, d'une coordinatrice de projet, d'un assistant de coordination et d'un interprète, a été mise en place en novembre 2021. Cette étude mettra les données épidémiologiques et biologiques en perspective dans un contexte plus global, notamment sur les aspects socio-économiques et culturels. Pour ce faire, des entretiens semi-directifs vont être menés auprès d'environ 34 personnes, composées de 16 mères de famille (dans 16 foyers), 04 pères de famille, 04 enfants mineurs, 04 personnes jouant le rôle maternant, 01 chef de quartier, 01 sage-femme et 01 médecin du quartier, 01 matrone, 01 tradipraticien et 01 agent communautaire de santé entre janvier et avril 2022. Quatre foyers parmi les 16 sélectionnés vont par la suite faire l'objet d'une observation participante.

Une fois collectés, les prélèvements sont conservés au froid au laboratoire de l'unité Bactériologie expérimentale puis enregistrés et traités. Les selles et les surfaces sont soumises à un enrichissement et mises en culture sur chromagar, un milieu sélectif d'E-BLSE. Pour les aliments, le traitement (dénombrement et isolement) est effectué au Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement (LHAE).

Les souches sélectionnées ont été ré-isolées sur un milieu Luria Bertani puis identifiées sur MALDI-TOF. Les entérobactéries ont été testées par un antibiogramme. Les souches passeront à l'étape d'extraction d'ADN génomique et les produits seront envoyés à l'Institut Pasteur à Paris pour un séquençage métagénomique. Les souches non traitées sont conservées à -80°C. Les résultats seront obtenus après des analyses statistiques des données épidémiologiques et des analyses bioinformatiques des données génomiques.

IV. Résultats et discussion

L'inclusion du premier ménage était le 30 avril 2021. Parmi les 67 foyers inclus, 77,6% (52/67) ont terminé l'étude et 10,4% (7/67) ont eu un arrêt prématuré de l'étude.

Parmi les foyers inclus, 1991 prélèvements ont été collectés dont 1328 selles, 209 aliments et 454 surfaces. Aucun résultat spécifique ne peut être présenté jusqu'ici. L'inclusion de foyers ainsi que la collecte des échantillons sont encore en cours. La collecte de données pour la partie anthropologique commencera en janvier 2022.

V. Impact

Les résultats devraient permettre de proposer des stratégies visant à contrôler l'acquisition d'E-BLSE chez le nouveau-né et donc le développement potentiel d'infection néonatale.

VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-Parasitologie FSP MALINEA		Malnutrition et Infections parasitaires chez l'enfant en Afrique	
Correspondants : Jean-Marc Collard Tania Crucitti		jean-marc.collard@ips.ac.cn tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Azimidine Habib , Unité de Bactériologie expérimentale, a.habib@pasteur.mg - Rindra V Randremanana , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, rrendrem@pasteur.mg		Date de rédaction 15/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar BIOMICS, Institut Pasteur, Paris. Budget total 38 385 € (WP1 du FSP MALINEA)	
Co-investigateurs hors IPM : - Ronan Jambou , Institut Pasteur de Côte d'Ivoire - Catherine Dauga , Institut Pasteur de Paris - Muriel Vray , Institut Pasteur de 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 soit due principalement à une insuffisance alimentaire, divers facteurs de risque peuvent y contribuer, notamment l'exposition répétitive à des pathogènes intestinaux comme les parasites. 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 ce qui mène 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 proposer des moyens thérapeutiques efficaces contre la malnutrition.

II. Objectifs

- Déterminer les interactions entre la présence des parasites intestinaux, la composition du microbiote intestinal et la malnutrition.

III. Méthodes

L'étude porte sur les échantillons de selles des enfants inclus dans le projet FSP MALINEA qui est un essai thérapeutique multicentrique dont le but est de lutter contre la malnutrition aiguë modérée (MAM) en agissant sur la flore 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. 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. Tous les enfants de 12 mois et plus ont bénéficié d'un déparasitage systématique à l'inclusion 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 retrouvées : *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 à deux espèces.

A M3, 208 nouveaux échantillons de selles des enfants en suivi avaient été réceptionnés dont 143 ont pu être analysés (les autres ne contenaient pas suffisamment de matériel pour l'analyse microscopique).

Parmi les 143 échantillons de selles analysés, 59 soit 41,3% des échantillons étaient positifs à au moins un parasite. Des *A. lumbricoides* étaient retrouvés dans 30,1% (n=43) des échantillons, *T. 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 suivi avaient été réceptionnés dont 117 échantillons ont été analysés. Parmi les 117 échantillons de selles analysés, 69 (58,9%) étaient positifs à au moins un parasite et 18 (15,4%) à deux parasites. Les *A. lumbricoides* étaient retrouvés dans 39,1% (n=43) des échantillons analysés et *T. trichiura* dans 38,5% (n=45) et l'association *Ascaris+Trichuris* dans 15,4% (n=18) des cas.

Une analyse moléculaire (par qPCR) ciblant 7 espèces parasitaires (*A. lumbricoides*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Isospora belli*, *Cryptosporidium parvum*, *Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalitozoon* spp) a été réalisée sur un nombre réduit d'échantillons (130 dont 99 MAM ainsi que leur suivi M3-M6 et 31 NN) afin de pouvoir les apparier aux analyses métagénomiques.

A M0, sur les 99 MAM analysés, 85,9% (n=85) échantillons étaient positifs à au moins un parasite et 56,6% (n=56) à au moins deux parasites. Les espèces les plus fréquentes étaient *G. intestinalis* 71,7% (n=71), *E. bieneusi* 32,3% (n=32), *Ascaris lumbricoides* 32,3% (n=32) et *C. 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*, *E. bieneusi* et *C. 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) à au moins deux parasites. *Giardia*, *Ascaris*, *E. bieneusi* et *C. 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 *E. 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.

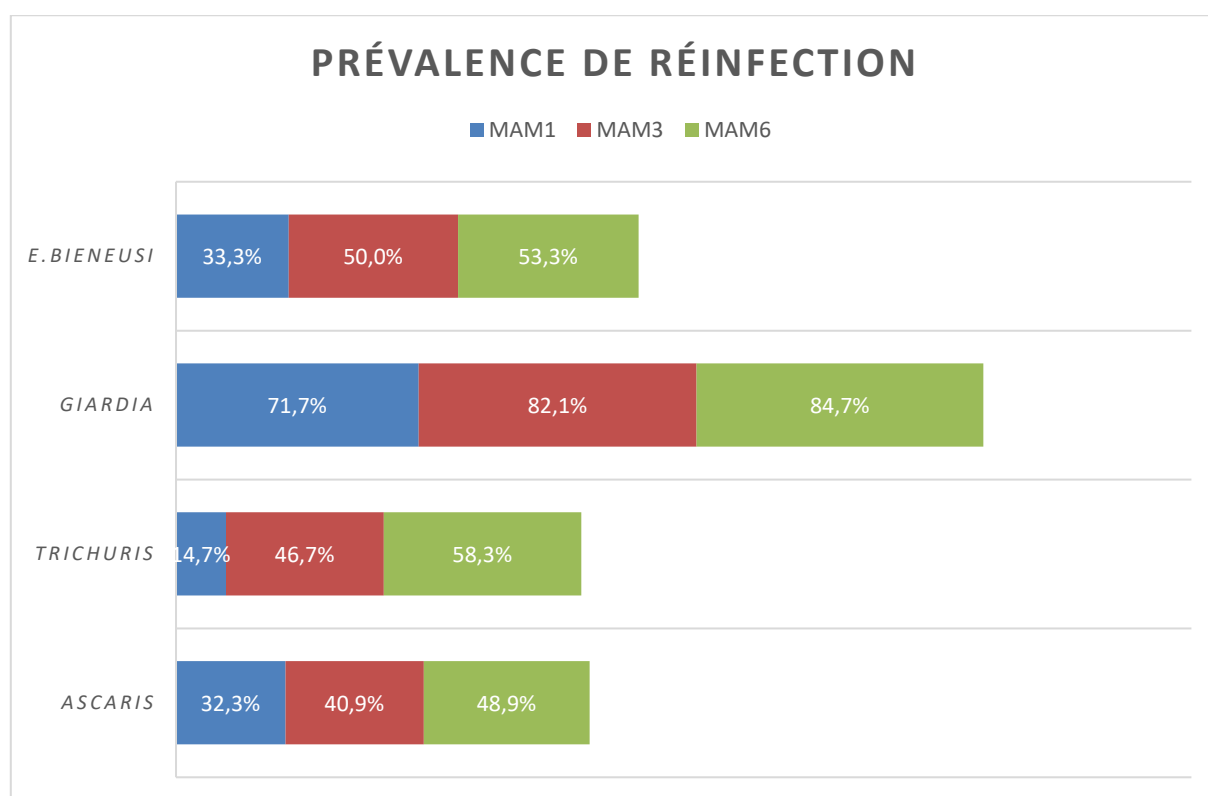


Figure 1: Prévalence de la réinfestation des espèces parasitaires chez les enfants MAM.

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 suite à 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 leurs suivis M3-M6 et 31 NN ont été séquencés (séquençage ARN_r 16S et 18S) à Biomics à l'Institut Pasteur à Paris. Les analyses bioinformatiques débuteront au courant de l'année 2022.

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-PERILIC		PERTussis Immunization programs in Low Income Countries (PERILIC)	
Correspondant : Tania CRUCITTI Jean-Marc COLLARD		Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 jean-marc.collard@pasteur	
Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), aharim@pasteur.mg - Lala RAFETRARIVONY , Unité de Bactériologie Expérimentale fetra@pasteur.mg - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), solohery@pasteur.mg		Date de rédaction 15/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 147 422 €	
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 - Annick ROBINSON , Directrice d'établissement, Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant de Tsaralalàna (CHUMET), Antananarivo, Madagascar - Mbola RAKOTOMAHEFA , Chef de Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatàna (CHUJRB), Antananarivo, Madagascar - Nicole GUISO , 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 : 18/04/2016	Date fin : 15/01/2023		
Financements : Fondation TOTAL , France, convention de Mécénat du 26 janvier 2015			
Mots-clés : Bordetella pertussis, diphtérie, séroprévalence, protection vaccinale, pays à faible et moyen revenu			

I. Contexte et justification

La coqueluche est une maladie très contagieuse (R_0 variant de 15 à 17). Vu l'absence d'une couverture vaccinale complète, et de rappels vaccinaux, un grand nombre d'adolescents et d'adultes ne sont plus immunisés vis-à-vis de *Bordetella pertussis* et par conséquent peuvent contracter une coqueluche. De plus, ces personnes constituent un réservoir de cet agent infectieux à partir duquel la dissémination vers les nourrissons non-immuns est possible, entraînant dans cette tranche d'âge une maladie sévère, voire mortelle (principalement chez les nourrissons).

II. Objectifs

- Evaluer la circulation de *Bordetella* dans les pays à faible revenu dont Madagascar ;
- Evaluer la protection vaccinale contre la coqueluche ;
- Caractériser par génotypage les principaux gènes (de virulence, de résistance aux macrolides) portés par *B. pertussis* dans les prélèvements nasopharyngés testés positifs dans l'étude 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	WP1	WP2	Génotypage	Sérologie diphtérie
Population d'étude	Nourrissons <6 mois d'âge ayant un tableau clinique de coqueluche ; Contacts des nourrissons ayant été testés positifs à <i>B. pertussis</i> (2017-2019)	Enfants de 3-15 ans recrutés dans des écoles à Antananarivo (2018)	Prélèvements des nourrissons et contacts testés positifs à <i>B. pertussis</i> par PCR avec une Ct≤35 (promoteur de la toxine pertussique)	Enfants âgés de 3 à 8 ans ayant une primo-vaccination contre la diphtérie complète
Type de prélèvements	Ecouvillons nasopharyngés (NP) + prélèvement capillaire chez les contacts	Prélèvement capillaire	Prélèvements nasopharyngés (PNP)	Prélèvement capillaire
Paramètres d'études	Données socio-démographiques, statut vaccinal, examen clinique, diagnostic moléculaire par PCR en temps réel, détection du taux d'IgG anti-toxine pertussique et diphtérique par la technique ELISA	Données socio-démographiques, statut vaccinal, examen clinique, détection du taux d'IgG anti-toxine pertussique et diphtérique par la technique ELISA	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

WP1 : enquête auprès des nourrissons et des contacts.

Au total, 199 nourrissons ont été inclus entre mars 2017 et avril 2019 dans deux hôpitaux pédiatriques d'Antananarivo. Les enfants ont majoritairement moins de 3 mois d'âge (76,7%), 62,2% sont non vaccinés ou ayant reçu seulement une seule dose de vaccin. Sur 172 échantillons testés par PCR temps réel, 15,7% contenaient *B. pertussis* dont un échantillon avait une co-infection à *B. parapertussis* ; 5,8% étaient positifs à *B. parapertussis* seule. Parmi les enfants testés positifs, un seul était vacciné complètement et 3 autres sont décédés. Une toux prolongée et une hyperlymphocytose étaient associées à une infection à *B. pertussis* ($p < 0.001$; $p < 0.014$ respectivement). Le respect de l'âge recommandé pour la 1^{ère} dose était de 96,2%, et 100% des nourrissons ayant reçu plus d'une dose ont respecté les intervalles entre les doses suivantes.

Des analyses biologiques ont pu être effectuées chez 184 contacts d'enfants-index testés positifs dont 166 avec des résultats interprétables. Parmi ces 166 contacts, 41% (68/166) avaient une infection à *B. pertussis* confirmée par qPCR (n=46) ou sérologie (n=6) ou les deux (n=16) dont 4 avaient une co-infection avec *B. parapertussis*. Une infection à *B. parapertussis* seule a été détectée chez 9% des sujets. Les contacts positifs à *B. pertussis* étaient surtout des adultes (52,9%) et des enfants de moins de 10 ans (36,8%). Trois contacts

positifs symptomatiques de trois cas-index différents étaient identifiés comme des potentiels contamineurs, présentant des toux >20 jours au moment du début de la toux des cas index.

WP2 : étude sérologique sur le statut immunitaire contre la coqueluche auprès des élèves des établissements scolaires de la région Analamanga.

Une séropositivité de ~60% a été observée chez 1033 enfants testés, variant de 45,6% à 63% selon les tranches d'âge. Une augmentation significative des titres d'anticorps a été observée chez les enfants ≥ 6 ans par rapport aux enfants de 3-5 ans. Le groupe d'âge de 6-8 ans enregistre le plus grand nombre d'enfants ayant été en contact récemment avec *B. pertussis* (IgG ≥ 40 IU/ml) avec un taux de 19% (39/206). Le respect du calendrier recommandé par le PEV, notamment l'intervalle entre deux doses, était de 89% chez les enfants présentant des cartes de vaccination (886/960). Plus de 30% des enfants n'ont reçu leur 1^{ère} dose de vaccin qu'à l'âge de ≥ 8 semaines.

Un diagnostic moléculaire est très utile dans l'identification des infections à *Bordetella* et devrait être implémenté à Madagascar pour une surveillance de la coqueluche au niveau national. Une dose de rappel chez les jeunes enfants mais aussi chez les femmes enceintes devrait être considérée.

Etudes ancillaires : Etude sérologique sur le statut immunitaire contre la diphtérie auprès des élèves des établissements scolaires de la région Analamanga ; génotypage de *B. pertussis*.

Basé sur la classification de l'OMS, sur 955 sera testés, 19 % (≥ 0,1 UI/mL) étaient protégés et 81 % (< 0,1 UI/mL) susceptibles à la diphtérie. Des taux de séropositivité les plus élevés étaient observés chez les enfants dans les classes d'âge de 12-13 et 7-8 ans ; tandis que le taux de séronégativité le plus élevé de 90% observé chez les jeunes âgés de 3-4 ans. Ces résultats 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.

Les résultats d'un typage moléculaire des souches de *B. pertussis* démontrent qu'aucune mutation sur le gène *ARNr23S* (responsable de la résistance des *B. pertussis* à l'érythromycine) n'a été détectée ; un seul profil d'allèles a été identifié *ptxP1/ptxA1/prn1/fim2-1/fim3-A*.

V. Impact

Intérêt en santé publique :

- Evaluation de l'efficacité des programmes de vaccination et éventuelles recommandations (Diphtérie_Tétanos_Coqueluche_Poliomyélite_HépatiteB_Haemophilus influenzae DTCP Hep Hib) ;
- Formation, transfert de technologie et extension du réseau de surveillance ;
- Possibilité de créer un Centre National de Référence pour Madagascar ;
- Recommandations sur l'importance de prendre en compte les cas contacts lors de la prise en charge de la coqueluche à Madagascar ;
- Possibilité de recherche d'autres agents pathogènes respiratoires sur les cas négatifs de la coqueluche ;
- 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.

VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-SARA		Surveillance de l'Antibio-Résistance en Afrique	
Correspondant : Tania CRUCITTI		Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :		Date de rédaction 17/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 255.000€	
- Elisoa RATSIMA HARINIAINA , Centre de Biologie Clinique (CBC), elisoa@pasteur.mg			
- Lala RAFETRARIVONY , Unité de Bactériologie Expérimentale fetra@pasteur.mg			
- Frédérique RANDRIANIRINA , CBC, frederique@pasteur.mg - Lovaso RAMPARANY , CBC, lova@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM :			
- Sylvain BRISSE , Institut Pasteur, Paris, sylvain.brisse@pasteur.fr			
- Bich-Tram HUYNH , Institut Pasteur, Paris, bich-tram.huynh@pasteur.fr			
- Luc Hervé SAMISON , Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), drsamison@yahoo.fr			
- Tahinamandranto RASAMOELINA , CICM, ninamandranto@gmail.com			
Sébastien BREUREC , Institut Pasteur de Guadeloupe, sbreurec@gmail.com			
Date début :	Date fin :	Durée (mois) :	
17/07/2021	15/01/2023	18 mois	
Financements :			
Fonds de Solidarité pour les Projets Innovants			
Mots-clés : AMR, Africa, Surveillance, One Health.			

I. Contexte et justification

À l'heure actuelle, la résistance aux antibiotiques est l'une des menaces les plus urgentes pour la santé publique dans le monde et serait responsable de plus de décès que le cancer en 2050 (soit 10 millions de décès par an). En Afrique, la consommation des antibiotiques est peu contrôlée et la résistance peut conduire à des impasses thérapeutiques potentiellement responsables d'une surmortalité. La résistance aux antibiotiques des bactéries de la famille des Entérobactéries qui sont des habitants naturels du tractus intestinal est un indicateur important de l'émergence de souches bactériennes dans la communauté. A Madagascar, plusieurs études démontrent une très forte circulation d'Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi autant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire ainsi que chez des animaux d'élevage. Cependant, les mécanismes moléculaires de résistance et les interactions homme - animal - alimentation - environnement sont mal connus. Ces données sont pourtant essentielles pour définir des politiques publiques de contrôle de l'antibiorésistance, ainsi qu'en clinique pour la prescription d'antibiotiques avant que le(s) germe(s) responsable(s) de l'infection et sa sensibilité soient connus. La diffusion de cette résistance entre l'homme, l'animal, l'aliment et l'environnement doit être prise en compte pour une vision globale sous-tendue par le concept « une seule santé » afin de définir des mesures de contrôle efficaces et cohérentes entre ces secteurs. Les pays à faible revenu sont ceux qui devraient le mieux se préparer pour lutter contre la menace que constitue la résistance aux antimicrobiens, y étant tout particulièrement exposés et vulnérables.

Des institutions membres ou partenaires du Pasteur Network, implantées dans 6 pays africains (Bénin, Cameroun, Madagascar, Maroc, République Centrafricaine et Sénégal) et impliquées dans la biologie médicale, la santé publique et la recherche en antibiorésistance, se sont réunies avec l'Institut Pasteur de Paris pour définir une stratégie commune de surveillance, ainsi qu'un renforcement de capacités visant à développer des activités de recherche sur cette thématique de santé publique prioritaire.

II. Objectifs

L'objectif principal du projet SARA est de créer un réseau de surveillance sur l'antibiorésistance dans 6 pays d'Afrique : Bénin, Cameroun, Madagascar, Maroc, République Centrafricaine, Sénégal. La création de ce réseau permettra de définir les taux de résistance aux antibiotiques de pathogènes d'intérêt majeur en santé publique (*Salmonella spp*, *Shigella sp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Neisseria gonorrhoeae*) détectés dans les prélèvements cliniques humains, et dans un contexte « Une Seule Santé » ('One Health'). Des objectifs de génomique et analyse des mécanismes de résistance, formation, renforcement de capacité et partage de données sont également inclus.

III. Méthodes

Type d'étude : Etude multicentrique, rétrospective et prospective.

Composante_1 : Isolats cliniques

Surveillance basée sur les données issues des laboratoires d'analyses médicales dans différents Instituts : Centre Pasteur Cameroun, Institut Pasteur de Dakar, Institut Pasteur de Maroc, Institut Pasteur de Bangui, Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Bénin et Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

Composante_2 : « One Health »

Surveillance trans-sectorielle de la résistance bactérienne aux antibiotiques avec une approche « Une Seule Santé » au niveau humain, animal et environnemental. Elle rejoint la surveillance Tricycle de l'OMS. L'IPM travaille en étroite collaboration avec le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) et le RESAMAD qui pilotent le projet Tricycle pour Madagascar.

	Composante_1	Composante_2
Type d'étude	Rétrospective et prospective	Prospective
	Isolats cliniques	One Health – Tricycle OMS
Prélèvements	Hémocultures Examens cyto bactériologiques d'urine Coprocultures Prélèvements génitaux	Ecouvillonnage rectal humain Caeca de volailles Prélèvements d'eau
Germes ciblés	<i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>K. pneumoniae</i> productrice de bêta-lactamase à spectre élargi
Données à collecter	Epidémiocliniques Données microbiologiques : germe + antibiogramme	Socio-démographiques Données microbiologiques
Activités	Inventaire des différents types d'analyses, sur les méthodologies utilisées en bactériologie Définition des données épidémiocliniques disponibles Extraction d'un jeu de données Demande d'autorisation auprès du CERBM	Discussion avec l'équipe du Tricycle-OMS (Fondation Mérieux, CICM) Dépôt du protocole d'étude pour une autorisation auprès du CERBM

IV. Résultats et discussion

La collecte des données pour les composantes 1 et 2 est prévue pour 2022.

V. Impact

- Meilleure prise en charge grâce à l'amélioration des techniques de diagnostic ainsi qu'une potentielle mise à jour des recommandations de l'antibiothérapie probabiliste.
- Les ministères de la santé et de l'Agriculture pourront disposer de données temporelles d'antibiorésistance fiables issues des différents compartiments (humain, animal, environnement) pour renforcer la lutte contre la résistance aux antimicrobiens.
- Les données issues du projet seront partagées à l'échelle de la communauté scientifique internationale favorisant ainsi la dissémination des connaissances.
- Renforcer les activités de surveillance dans les pays à faible revenu.
- Renforcement des capacités des scientifiques dans les pays à faible revenu.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-EDCTP-Labsuitcase		Evaluation de trois systèmes de détection rapide du SARS-CoV-2 (étude multisites de phase 2, en simple aveugle)			
Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM : - Vincent Lacoste , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Norosoa RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Tsiry Hasina RAMBOLAMANTSOA , Unité de Virologie, tsiry@pasteur.mg - Jean-Pierre RAVALOHERY , Unité de Virologie, jpierre@pasteur.mg - Théophile RAFISANDRATANTSOA , Unité de Virologie, theo@pasteur.mg - Claudio RAHARINANDRASANA , Unité de Virologie, claudio@pasteur.mg - Rondroharivelo RASOAHANITRALISOA , Unité de Virologie, rondroluca@pasteur.mg		Date de rédaction 21/02/2022 Lieux des travaux Soudan, DRC, Ouganda, Ghana, Madagascar, Nigéria, Sénégal Budget total 32 265 €			
Co-investigateur hors IPM : - Ahmed Abd El Wahed , University of Leipzig , Leipzig (Germany)					
Date début : 01/01/2021	Date fin : 31/12/2021			Durée (mois) : 12	
Financements : European & Developing Countries Clinical Trials European & Developing Countries Clinical Trials : Détails					
Mots-clés : SARS-CoV-2, Evaluation, Tests diagnostics					

I. Contexte et justification

En décembre 2019, un virus causant un syndrome respiratoire aigu sévère a été identifié pour la première fois chez des patients malades en Chine (ville de Wuhan, Province de Hubei). Le séquençage de son génome et l'analyse phylogénique ont permis d'identifier ce virus, depuis dénommé SARS-CoV-2, et la maladie COVID-19 dont il est responsable. Des tests moléculaires (RT-PCR) en temps réel sensibles et spécifiques ont rapidement été mis au point pour la détection du SARS-CoV-2. En conditions optimales, les résultats sont obtenus trois heures environ. Cependant, si les capacités locales de diagnostic ne sont pas disponibles, les échantillons prélevés sur les cas suspects doivent être transportés vers des laboratoires centraux de diagnostic. Dans la plupart des cas, les résultats des tests sont alors fournis dans un délai allant de 24 heures à plusieurs jours.

II. Objectifs

L'**objectif principal** est d'évaluer des systèmes de diagnostic rapide au chevet du malade (RPA, *peak*PCR et TDR) pour la détection du SARS-CoV-2 en termes de sensibilité et de spécificité. Les objectifs secondaires sont de i) Renforcer les capacités de diagnostic en Afrique en fournissant un système mobile et facile d'utilisation, ii) Initier et renforcer les collaborations scientifiques entre l'Europe et l'Afrique.

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude de phase 2 d'évaluation des tests de diagnostic rapide en simple aveugle, menée par plusieurs pays. Pour le site de Madagascar, 500 échantillons conservés et choisis aléatoirement dans la biobanque de l'Unité de Virologie ont été utilisés pour cette évaluation. Un fragment de deux gènes viraux (*RdRp* et *N*) est ciblé dans la technique RPA.

IV. Résultats et discussion

Seuls les résultats relatifs à l'évaluation de la technique RPA sont ici rapportés. Sur les 500 échantillons testés, 237 sont positifs par la technique de référence (RT-PCR TIB MOLBIOL). La sensibilité de la

technique RPA a été de 62,4% et de 54,4% et la spécificité de 93,5% et de 94,3% pour les gènes *RdRp* et *N*, respectivement. La sensibilité a été de 94,4% et de 82,5% pour les deux gènes quand les valeurs de Ct des échantillons étaient inférieures à 30.

V. Impact

La technique RPA est simple à réaliser et transportable en utilisant les valises laboratoires. Des recommandations pratiques telles que l'utilisation des réactifs de manière extemporanée pourraient améliorer la performance de la technique.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-EV in CA&M : PTR2019-161		Epidémiologie et diversité génétique des Entérovirus à Madagascar : Découverte de la partie cachée de l'écosystème des Entérovirus	
Correspondant : Jonhson RAHARINANTOANINA		Email : jonhson@pasteur.mg Tél : +261 34 59 178 69	
Co-investigateurs de l'IPM : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg		Date de rédaction 22/02/2022 Lieux des travaux Tous les Districts de Madagascar Budget total 48 500 €	
Co-investigateur hors IPM : - Maël BESSAUD , Institut Pasteur, Paris (France), mael.pasteur@pasteur.fr			
Date début : 01/04/2020	Date fin : 31/12/2022		
Financements : Direction Internationale (DI), Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC)			
Mots-clés : Entérovirus, diversité génétique, Madagascar, NGS, recombinaison génétique			

I. Contexte et justification

Les infections humaines à Entérovirus (EV) sont extrêmement fréquentes, particulièrement durant l'enfance. Les EV humains constituent de ce fait un véritable problème de santé publique. Ils peuvent provoquer divers types de symptômes allant d'une infection bénigne (rhume) jusqu'à des maladies mortelles (septicémie néonatale, encéphalite) surtout chez les enfants en bas-âge ou les nourrissons. En outre, certains sont responsables d'infections de type paralytique (poliovirus type 1, 2 et 3), respiratoire (EV-D68) ou cutanée (maladie pieds-mains-bouche ; EV-A71).

Alors que l'épidémiologie des EV est bien documentée dans les pays développés, cette thématique reste peu étudiée dans les pays en développement comme Madagascar. Par ailleurs, nos connaissances sur l'écosystème que constituent les entérovirus sont limitées par le fait que (i) l'identification est basée sur l'isolement en culture cellulaire, (ii) les systèmes de diagnostic moléculaire ne ciblent pas l'ensemble des EV, (iii) certains EV sont non cultivables et (iv) certains EV qui se répliquent dans le tractus respiratoire ont pu échapper à la surveillance de routine.

Cette étude se propose d'étudier les écosystèmes des EV par une approche de séquençage génomique en haut débit ou « *Next-generation sequencing* » (NGS) à partir de prélèvements issus de nos activités de surveillance des entérovirus et des virus respiratoires. Les études génétiques des séquences d'EV malagasy générées devraient ainsi permettre d'approfondir nos connaissances sur la plasticité de leurs génomes, leur diversité et leur évolution.

II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont de :

- Mettre en évidence et caractériser les entérovirus entériques, respiratoires et environnementaux qui sont généralement manqués par les approches de diagnostics classiques (isolement en cultures cellulaires) ;
- Détecter le poliovirus d'origine vaccinal dans les échantillons respiratoires afin d'en évaluer la fréquence dans ce type d'échantillon.

La capacité de reconnaître l'identité des types ou des souches d'EV inconnus permet de mieux comprendre leur évolution génétique et les manifestations cliniques associées.

Cette étude a pour but d'apporter de nouvelles informations au regard de la diversité, de l'épidémiologie et de l'évolution génétique des EV à Madagascar. Ces données permettront d'émettre de nouvelles hypothèses sur le mécanisme de fonctionnement des dérives génétiques et l'acquisition de pouvoir pathogène de ces virus.

III. Méthodes

C'est une étude rétrospective basée sur 750 échantillons collectés en 2018 et 2019 dans tous les districts de Madagascar :

- 500 échantillons naso-pharyngés (surveillance de la grippe et des syndromes respiratoires sévères) ;
- 150 surnageants de selles négatifs en EV (surveillance de paralysie flasque aigüe) ;
- 100 concentrât d'eaux usées (surveillance environnementale).

Les 500 échantillons naso-pharyngés ont été poolés par 10. Ceci nous a permis de faire les extractions d'ARN à partir de 300 « échantillons ». La détection des entérovirus a été faite par RT-PCR en ciblant la région (5'NC) conservée du génome.

Un test spécifique aux groupes d'EV (A, B, C et D) ciblant les parties structurale (capsidale) et non structurale sera utilisé pour rechercher la présence de ces EV. Les amplicons ainsi générés seront soumis au séquençage à haut-débit (« *Next-generation sequencing* » ou NGS).

IV. Résultats et discussion

L'extraction a été faite à partir de 300 échantillons. Le **tableau 1** résume le résultat du test de criblage dans la région 5'NC (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Résultats de la détection des entérovirus dans les prélèvements étudiés

Nature des prélèvements	Criblage 5'NC		Total
	Positif	Négatif	
Nasopharyngés	10 (20,0%)	40 (80%)	50 (100%)
Selles	35 (23,3%)	115 (76,7%)	150 (100%)
Concentrats d'eaux usées	21 (21,0%)	79 (79,0%)	100 (100%)
Total	66 (22,0%)	234 (78,0%)	300 (100%)

Les premiers tests spécifiques aux groupes d'entérovirus effectués ont permis d'identifier cinq isolats d'EV-C : un isolat à partir d'un prélèvement naso-pharyngé et quatre isolats à partir de prélèvements de selle.

Ces résultats préliminaires prouvent la présence des EV (particulièrement EV-C) au niveau des voies respiratoires et que certains virus échappent aux techniques d'isolement conventionnelles (inoculation cellulaire).

V. Impact

A partir d'échantillons cliniques et environnementaux négatifs par des approches de diagnostic conventionnelles, cette étude a permis d'identifier des EVs qui ont échappé à la surveillance de routine basée sur le protocole de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En fonction des résultats finaux, une recommandation à l'endroit de l'OMS pourra être émise.

Le génotypage des EV était précédemment basé sur l'amplification du gène *1D* codant pour la capsid virale (VP1). Le séquençage génomique offre à présent une nouvelle approche pour identifier tous les types d'EV. La recherche des EV dans ces échantillons va ainsi nous permettre de mieux appréhender leur diversité et leur plasticité génomique.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-FaniVir		Etudes des facteurs saisonniers dans la transmission des zoonoses virales des chauves-souris frugivores endémiques de Madagascar	
Correspondant :		Email : pdussart@pasteur.mg	
- Philippe DUSSART		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			
- Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg			
Co-investigateurs hors IPM :			
- Jean-Michel HERAUD , Institut Pasteur de Dakar			
- 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 :	Date fin :	Durée (mois) : 72	
01/06/2017	30/05/2023		
Financements :			
- National Institutes of Health (NIH), Bethesda, USA : 1R01AI129822-01			
Mots-clés : Chauves-souris, Zoonoses, Saisonnalité, Transmission, Sérologie, Madagascar			

Date de rédaction

28/02/2022

Lieux des travaux

Manjakandriana,
Moramanga,
Ambatondrazaka, Ambilobe,
Makira et Morondava ;
Madagascar

Budget total

686 986 USD

I. Contexte et justification

Les agents pathogènes zoonotiques représentent de 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 du fait de leur rôle de réservoir de nombreux pathogènes dont les filovirus (Ebola et Marburg), les hénipavirus (Hendra et Nipah) et les coronavirus (SARS-CoV), etc. Pour ces virus, des pics de transmission entre chauves-souris et des chauves-souris vers des hôtes secondaires ont pu être démontrés 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 ces modèles dynamiques pouvaient 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 excrété périodiquement. Une véritable compréhension de ces dynamiques est essentielle pour « prédire et prévenir » l'émergence de ces zoonoses virales et est d'une importance capitale en termes de santé publique dans des pays en 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 chauve-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 du modèle développé dans l'objectif 2 en utilisant les données sérologiques et moléculaires ;
- 4- L'identification moléculaire des éventuels agents pathogènes afin d'évaluer les risques que représentent les chauves-souris de Madagascar pour la population humaine et animale.

III. Méthodes

Les chauves-souris sont capturées à l'aide des filets de confection locale dans différents sites répartis dans six Districts de la grande île (Manjakandriana, Moramanga, Ambatondrazaka, Maroantsetra, Ambilobe et Morondava). Pour chaque individu capturé, des prélèvements de sang, des écouvillons de gorge, de fèces et d'urine ont été collectés 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 quatre familles de virus (Henipa/Filo/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 Nouvel 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 frugivore malgaches à différents pathogènes viraux. Ces animaux ont été testés séropositifs pour des hénipavirus (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 Nouvel Génération (NGS) a permis d'obtenir des séquences complètes de génomes de différents types de virus incluant des hénipavirus, confirmant ainsi leur présence chez ces chiroptères *Pteropodidae* de Madagascar. Des articles sur la découverte de ces virus sont sous presse ou 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 apporte 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'agents 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

- Néant

Viro-SPILOVER-MADA		Virome à haute résolution appliqué aux moustiques et identification de la circulation d'arbovirus chez l'homme	
Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY		Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Philippe DUSSART, Directeur, pdussart@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), rrendrem@pasteur.mg - Vincent LACOSTE, Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Romain GIROD, Unité d'Entomologie Médicale (UEM), rgirod@pasteur.mg - Michaël Luciano TANTELY, UEM, lucinambi@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS, Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, schoenhals@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Vaomalala RAHARIMANGA, EPI-RC, rvmalala@pasteur.mg 			
Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Lalâtiana HOASY, Direction Régionale de la Santé de Boeny, Ministère de la Santé Publique, Madagascar - Marc ELOIT, Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, France, marc.eloit@pasteur.fr - Sarah TEMMAM, Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, France, sarah.temmam@pasteur.fr 			
Date début : 01/10/2021	Date fin : 31/12/2023	Durée (mois) : 26	
Financements : Programmes Transversaux de Recherche - PTR 458-2021 Institution : Institut Pasteur, Paris			
Mots-clés : NGS* , Virome , Arbovirus , Séroprévalence , Nouveaux virus , Moustiques *Next Generation Sequencing			

Date de rédaction

10/02/2022

Lieux des travaux

Mahajanga I et II,
Madagascar

Budget total

249 631 €

I. Contexte et justification

Les arbovirus, virus transmis par les arthropodes, ont provoqué des épidémies dramatiques au cours des dernières décennies dont celles dues au virus Chikungunya dans l'Océan Indien en 2006, au virus Zika en Amérique du sud en 2015, ou encore du fait de l'expansion mondiale du virus de la dengue depuis le début des années 2000. A Madagascar, 64 espèces de moustiques potentiellement vecteurs d'arbovirus ont été recensées à ce jour et plus de 13 arbovirus ont déjà été identifiés sur le territoire. D'autres arbovirus actuellement inconnus/inattendus associés à une infection à manifestations frustrées ou inapparentes chez l'homme sont susceptibles d'y être présents.

II. Objectifs

L'**objectif principal** est d'identifier, par une approche viromique à haute résolution appliquée aux moustiques, des nouveaux arbovirus et de comprendre leur impact en santé publique par la mise en place de nouveaux outils sérologiques et moléculaires dédiés. Les objectifs spécifiques sont : i) d'identifier les espèces de moustiques susceptibles d'héberger et de transmettre ou non les nouveaux arbovirus, ii) de développer des techniques de détection moléculaire et sérologiques spécifiques des arbovirus identifiés, iii) de dépister les arbovirus dans des échantillons humains, et iv) d'étudier la séroprévalence des infections à ces nouveaux arbovirus.

III. Méthodes

Investigations entomologiques : Trois fokontany situés dans Mahajanga I et Mahajanga II ont été investigués. Des sessions de capture de 72 heures ont été effectuées en novembre 2021 en utilisant huit pièges lumineux (PL) (placés à l'extérieur et à l'intérieur des maisons), huit pièges BG-sentinel (BG) appâtés d'odeur artificielle humaine (placés à l'extérieur et à l'intérieur des maisons), huit puits de Muirhead Thomson (PMT) creusés à l'extérieur de quatre maisons et une moustiquaire placée autour d'une maison. Les identifications des moustiques ont été réalisées sur table froide sur site. Les moustiques ont été rassemblés en pool par espèce, sexe, état de gorgement des femelles, mode de capture, date et lieux de capture. Les moustiques ont été conservés en azote liquide le temps du transfert à l'IPM où ils ont été conservés à -80°C. Les pools de moustiques ont été broyés au Tissuelyser (Qiagen), puis les ARNs extraits au Trizol avant d'être envoyés à l'Institut Pasteur, Paris en vue de leur séquençage.

Dépistage des arbovirus chez l'homme : une étude observationnelle transversale et prospective à Mahajanga I et II est en cours pour collecter des échantillons de sang de patients présentant un syndrome fébrile. Ces échantillons sont ensuite testés par différentes approches sérologiques et moléculaires vis-à-vis de certains arbovirus. Les renseignements cliniques, socio-démographiques, les facteurs d'exposition aux moustiques et les connaissances-attitude et pratique pour la lutte contre les piqûres de moustiques ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire standard.

IV. Résultats et discussion

En neuf jours, 1 501 moustiques appartenant à six espèces et deux genres ont été collectés : *Aedes* (quatre espèces) et *Culex* (deux espèces). Au total 453 (30,2%) moustiques ont été collectés en centre-ville de Mahajanga, 779 (51,9%) à Ambalamainty et 269 (17,9%) à Belobaka. Les espèces *Cx. quinquefasciatus* et *Ae. albopictus* étaient communes aux trois sites. Les moustiques ont été essentiellement collectés dans les PL et les BG. L'espèce *Culex quinquefasciatus* constituait à elle seule 98,5% (1 479) des collectes, les cinq espèces restantes représentant 1,5% (22) de la collecte. A l'exception d'*Aedes albocephalus*, toutes les autres espèces collectées ont déjà été décrites comme vectrices d'arbovirus. Par ailleurs, *Cx. quinquefasciatus* est déjà considérée comme « vecteur pont » entre l'homme et les animaux domestiques.

Concernant l'étude prospective chez l'homme, celle-ci a commencé le 6 décembre 2021 à Mahajanga. Ainsi, au 31 décembre 2021, 124 patients fébriles ont été inclus dans l'étude. Le dépistage des arbovirus connus a montré que 1,6% (2/124) des individus présentaient une infection aiguë ou probable au virus de la dengue.

V. Impact

La poursuite des travaux moléculaires sur les moustiques devrait permettre d'identifier de nouveaux arbovirus non connus pour être présents sur le territoire, voire inconnus. Ceci permettra de développer de nouveaux outils moléculaires et sérologiques pour leur surveillance en populations humaines. L'ensemble des résultats obtenus permettra aux responsables de santé publique de se préparer au risque d'émergence d'arbovirus par la mise en place de prospections entomologiques autour des foyers déclarés, et d'évaluer leurs risques de dissémination afin d'en limiter l'impact sanitaire, social et économique.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-ViReSy		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 : - Philippe DUSSART , Unité de Virologie (jusqu'en août 2021), pdussart@pasteur.mg - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Tsiry H RANDRIAMBOLAMANANTSOA , Unité de Virologie, rtsiry@pasteur.mg		Date de rédaction 20/02/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 57 500 €	
Co-investigateur hors IPM :			
Date début : 01/05/2018	Date fin : 31/12/2022		
Financements : Centers for Disease Control and Prevention CDC , Atlanta, US, (Cooperative Agreement N° U51/IP000812) pour la collecte des échantillons jusqu'en août 2020. Fonds Solidaires pour Projets Innovants "Santé" , Ambassade de France en Afrique du Sud (à partir d'octobre 2020)			
Mots-clés : VRS, circulation, génétique, Madagascar			

I. Contexte et justification

A Madagascar, le virus respiratoire syncytial (VRS) représente la première cause d'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 de janvier à juin chaque année. Toutefois, aucune donnée n'est disponible pour expliquer l'origine de ces épidémies récurrentes à Madagascar.

II. Objectifs

Les objectifs de ce travail sont :

- Elucider les facteurs impliqués dans la circulation saisonnière du 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 2021 ont été inclus. Ces prélèvements provenaient de différentes zones de Madagascar. La présence du VRS a été recherchée par PCR en temps réel en ciblant le gène de matrice, *M*. Différents paramètres météorologiques ont été corrélés à la prévalence du VRS en utilisant une méthode statistique linéaire et une méthode appelée « *General Additive Measures* » (GAM). Le séquençage à haut débit (NGS, *Next Generation Sequencing*) utilisant la technologie Illumina a été mis en place afin de générer des séquences génomiques complètes du VRS. Des analyses phylogénétiques s'appuyant sur un modèle de maximum de vraisemblance ont été menées pour étudier la diversité génétique et caractériser les différents types et génotypes des souches circulantes tandis que des modèles bayésiens ont été utilisés pour étudier les voies d'introduction et de diffusion du VRS à travers le pays et leur temporalité. Pour cela, des séquences de VRS d'autres pays incluant ceux connectés à Madagascar ont été incluses dans l'analyse.

IV. Résultats et discussion

Entre 2011 et 2021, 3 771 échantillons nasopharyngés ont été testés. Le taux de positivité en VRS était de 38.3% (1 446/3 771). 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 ($p < 0.001$). Une analyse plus approfondie est en cours pour étudier l'effet synergique de ces paramètres sur la circulation du VRS.

L'analyse génétique est pour le moment basée sur les échantillons obtenus entre 2014 et 2021. Jusqu'ici, 25 séquences génomiques complètes ont pu être générées dont sept en collaboration avec l'Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN (Institut Pasteur, Paris) et 18 à l'IPM. Les résultats préliminaires ont montré la présence des deux types de VRS, A et B, et la prédominance des génotypes ON1 et BA9 dans les différentes zones de Madagascar. Ces deux génotypes sont caractérisés par la présence d'une duplication de petite portion de nucléotides au niveau de la région C-terminale du gène G. Selon les analyses bayésiennes, les souches de VRS A résulteraient de l'évolution de souches locales circulantes tandis que celles du VRS B semblent provenir de multiples introductions.

V. Impacts

Ces données pourront être exploitées par les cliniciens afin de prévoir l'apparition de nouvelles épidémies, prendre en charge rapidement les patients et ainsi réduire le nombre d'hospitalisations. Par ailleurs, Madagascar participe à la surveillance du VRS phase 2 coordonnée par l'OMS. Les données cumulées ici sont utiles dans le cadre d'une analyse comparative avec les souches mondiales pour concevoir des stratégies nationales de vaccination comprenant la formulation du meilleur moment pour la vaccination une fois qu'un vaccin approprié sera disponible.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Studying RSV genetic profile and circulation dynamic in Madagascar.** NICD RSV whole genome sequencing virtual training course (FSPI project). 23-24 novembre 2021.

VI.3. Communications affichées

- **Unravelling circulation dynamics of RSV based on 10 years of ARI surveillance in Madagascar (2011-2021).** 6th ResVINET virtual Conference. 10-12 novembre 2021.

3. Activités de Santé Publique

Entomo-investigation-Rift	Investigation entomologique de l'épizootie/épidémie de fièvre de la Vallée du Rift, avril 2021, district de Mananjary	
Correspondant : Romain GIROD	Email : rgirod@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 02/02/2022
Responsable(s) de l'activité : - Luciano TANTELY , Unité d'entomologie médicale, lucinambi@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Philippe DUSSART , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg , pdussart@pasteur.mg		Lieux des travaux Mananjary, Madagascar
Mots-clés: Surveillance entomologique, moustiques vecteurs, épidémie/épizootie, Fièvre de la Vallée du Rift, Madagascar		

I. Contexte et justification

La fièvre de la vallée du Rift (FVR) est une zoonose causée par un virus du genre Phlebovirus, qui affecte les bovins, les caprins et ovins. Le virus peut être transmis à l'homme par piqûres des moustiques infectés ou par contact direct avec du sang ou des organes d'animaux contaminés. La période d'incubation est de 2 à 6 jours. La létalité est estimée à moins de 1%. La plupart des décès se produisent chez les patients atteints de la forme ictéro-hémorragique. Des épizooties de FVR ont été observées dès le début de l'année 2021 dans le cheptel bovin d'au moins cinq régions de Madagascar (Atsimo-Andrefana, Vatovavy-Fitovinany, Diana, Atsimo Atsinanana et Alaotra Mangoro). La région de Vatovavy-Fitovinany était la plus touchée. Un cas humain suspect a été identifié par le responsable du CSB d'Antsenavolo (district de Mananjary) en avril 2021. La circulation du virus a alors été confirmée par l'Unité de virologie de l'IPM. Il est apparu essentiel de documenter la situation entomologique au niveau du district de Mananjary afin d'évaluer les risques de transmission à l'homme et de proposer des mesures de prévention et de lutte antivectorielle adaptées.

II. Faits marquants de l'année

Une mission d'investigation pluridisciplinaire a été organisée sur site du 22 avril au 6 mai 2021, comprenant un volet d'études entomologiques. Les travaux au retour au laboratoire ont été menés dans le cadre d'une collaboration entre l'Unité de virologie et l'Unité d'entomologie médicale qui a été l'occasion de partage d'expériences et de connaissances particulièrement bénéfiques.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Les travaux se sont organisés autour de trois volets complémentaires : la collecte et l'identification morphologique des espèces présentes autour de ruminants malades et/ou des cas humains suspects ou confirmés, la caractérisation de l'origine des repas de sang des femelles gorgées et enfin la détection du virus de la FVR chez l'ensemble des moustiques mâles et femelles collectés. Au total, 1 624, 440 et 742 moustiques ont été collectés respectivement dans les villages de Ambalamainty, Ambodiakatra et Madiolamba. Au moins 26 espèces ont été collectées. *Anopheles mascarensis* était la plus abondante (37,4%). *Anopheles squamosus/cydippis* et *An. coustani* représentaient chacune 10,6% du total capturé, *An. funestus* 9,6%, *Culex tritaeniorhynchus* 6,0% et *Cx. decens* 3,7%. Au total, 512 lots constitués de 2 806 moustiques ont été testés par RT-PCR pour la détection du virus de la FVR et 37 lots monospécifiques de moustiques ont été testés positifs impliquant dix espèces réparties en quatre genres : *Aedes albopictus* (1 lot), *Ae. argenteopunctatus* (3 lots), *An. coustani* (3 lots), *An. gambiae* sl (1 lot), *An. mascarensis* (9 lots), *An. squamosus/cydippis* (8 lots), *Cx. antennatus* (4 lots), *Cx. decens* (2 lots), *Cx. tritaeniorhynchus* (5 lots) et *Uranotaenia sp* (1 lot). *Aedes albopictus*, *Ae. argenteopunctatus*, *An. mascarensis* et *Uranotaenia sp* ont été trouvés positifs au virus de la FVR pour la première fois à Madagascar. Parmi les 450 femelles gorgées appartenant à 15 espèces testées, 96 femelles s'étaient gorgées uniquement sur zébu, 32 uniquement sur homme mais 322 s'étaient gorgées à la fois sur homme et sur zébu (Figure 1A).

Parmi les 59 femelles gorgées appartenant à six espèces qui constituaient les 12 lots positifs au virus de la FVR, cinq femelles s'étaient gorgées uniquement sur cheval, 10 uniquement sur homme et 44 s'étaient gorgées à la fois sur homme et sur zébu (Figure 1B). Les résultats entomologiques et virologiques étaient en faveur d'une transmission du virus de la FVR par les moustiques entre le cheptel et l'homme durant cet épisode épizootique/épidémique.

Tableau 1 : Moustiques collectés dans les villages de Ambalamainty, Ambodiakatra et Madiolamba, district de Mananjary, touchés par le virus de la FVR

Espèces	ABM	AKT	MDB	Total (lots+)
<i>Aedes albopictus</i> *** ^μ	7	11 (1)	11	29 (1)
<i>Aedes argenteopunctatus</i> *** ^μ	23	32 (3)	36	91 (3)
<i>Anopheles coustani</i> ** ^V	143 (2)	69 (1)	87	299 (3)
<i>Anopheles gambiae s.l</i> ** ^{E, V, μ}	14	9	11 (1)	34 (1)
<i>Anopheles mascarensis</i> ** ^μ	788 (3)	18 (1)	243 (5)	1049 (9)
<i>Anopheles squamosus/cydyppis</i> **	91 (3)	123 (4)	83 (1)	297 (8)
<i>Culex antennatus</i> ***	44 (2)	31 (2)	3	78 (4)
<i>Culex decens</i> **	64 (2)	12	28	104 (2)
<i>Culex tritaeniorhynchus</i> ***	65	10	93 (5)	168 (5)
<i>Uranotaenia sp</i> * ^μ	4 (1)	4	2	10 (1)
Autre espèces	381	121	145	647
Total (lots+)	1624 (13)	440 (12)	742 (12)	2806 (37)

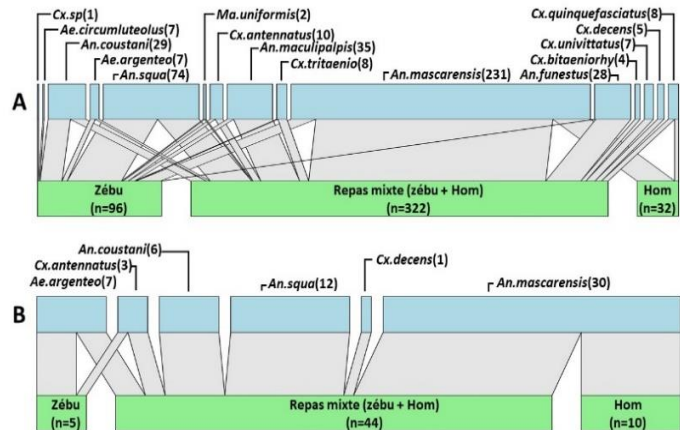


Figure 1 : Origine des repas de sang : **(A)** des 450 femelles gorgées testées et **(B)** des 59 femelles gorgées constituant les 12 lots de femelles gorgées positifs au virus de la FVR. *Ae. argenteo* : *Ae. argenteopunctatus*, *Cx. tritaenio* : *Cx. tritaeniorhynchus*, *An. squa* : *An. squamosus/cydyppis*, *Cx. bitaeniorhy* : *Cx. bitaeniorhynchus*.

IV. Impact

Cette investigation a permis d'identifier dix espèces de moustiques trouvées infectées naturellement par le virus de la FVR, de caractériser leurs préférences trophiques et ainsi de formuler des hypothèses fortes sur leur rôle vecteur prépondérant dans le contexte épizootique/épidémique observé. Les données recueillies suggéraient qu'une lutte antivectorielle ciblée soit mise en place afin de protéger les villageois contre les piqûres de moustiques. L'utilisation de moustiquaires imprégnées apparaissait pertinente, les moustiques impliqués piquant essentiellement la nuit, la pulvérisation d'insecticides ne paraissant pas opportune compte tenu des activités apicoles et la configuration des gîtes larvaires n'étant pas en faveur de la mise en œuvre d'une lutte antilarvaire.

V. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Moustiquaires- Bioefficacité		Evaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées à Madagascar	
Correspondant : Romain GIROD		Email : rgirod@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 29/01/2022
Responsable(s) de l'activité : - Thiery NEPOMICHENE , Unité d'entomologie médicale, jthiery@pasteur.mg		Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : Moustiquaires, bio-efficacité, anophèles, Madagascar			

I. Contexte et justification

Les principales méthodes de prévention et de lutte contre les anophèles vecteurs du paludisme 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 après 20 lavages standards et trois années d'utilisation en routine sur le terrain. L'IPM, en collaboration avec PSI Madagascar (Population Services International) réalise 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 et 24 mois d'utilisation sur le terrain (trois mêmes districts + district de Taolagnaro).

II. Faits marquants de l'année

En 2021, la bio-efficacité des moustiquaires DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0 a été testée après 24 et 36 mois d'utilisation sur le terrain dans les districts de Bekily, Maintirano, Farafangana et Taolagnaro.

En Août 2021, soit trois ans après la dernière campagne de distribution, une nouvelle campagne de distribution de MILD a été mise en œuvre sur le territoire malgache. Trois modèles de moustiquaires, Olyset Plus®, PermaNet® 3.0 et Yahe LN ont été testés avant leur distribution sur le terrain. Les moustiquaires de type PermaNet® 3.0 sont des moustiquaires dites de nouvelle génération contenant sur leur toit, en plus de l'insecticide, un synergiste tel que le Pipéronyl butoxide (PBO).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

La figure 1 montre l'évolution de la bio efficacité des moustiquaires de la campagne 2018. Les taux de mortalité observés avec les moustiquaires neuves étaient supérieurs au seuil d'efficacité établi par l'OMS ($\geq 80\%$). De même, après un mois d'utilisation, les taux de mortalité étaient encore supérieurs au seuil de l'OMS dans tous les districts. Par contre, après 12, 24 et 36 mois d'utilisation, les mortalités observées étaient en dessous du seuil de l'OMS.

Le tableau 1 montre les mortalités observées sur les moustiquaires neuves de la campagne 2021. Les taux de mortalité observés étaient supérieurs au seuil d'efficacité établi par l'OMS.

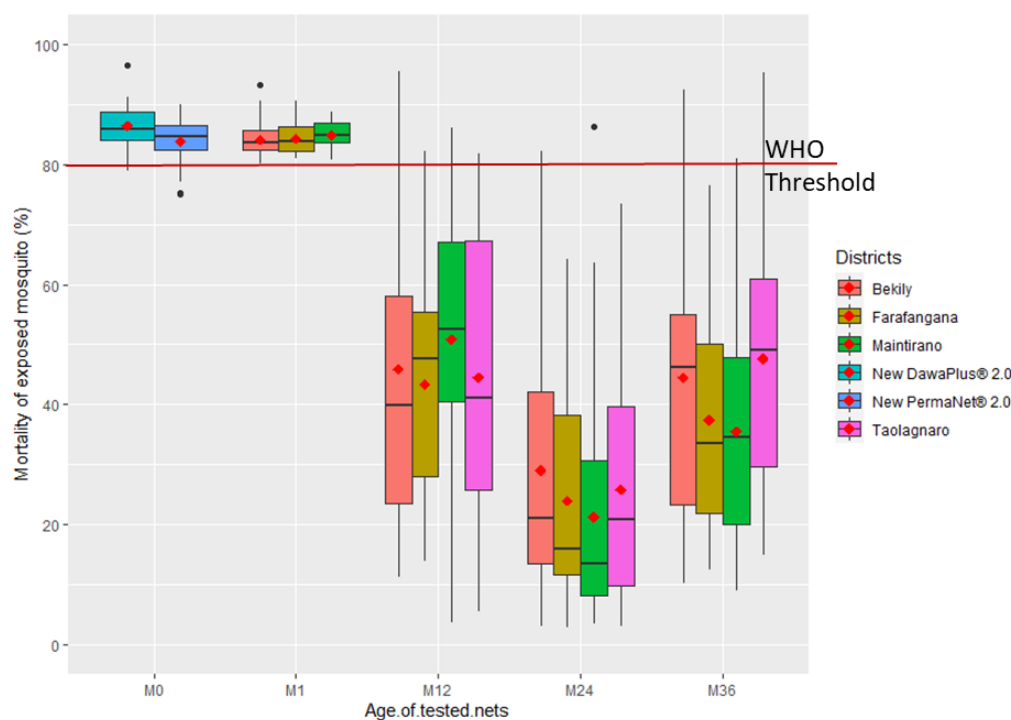


Figure1 : Mortalité des moustiques de la souche sensible de laboratoire *An. arabiensis* mis en contact avec les moustiquaires DawaPlus® 2.0 et PermaNet® 2.0 neuves et après 1, 12, 24 et 36 mois d'utilisation sur le terrain.

Tableau 1 : Mortalité des moustiques de la souche sensible de laboratoire *An. arabiensis* mis en contact avec les moustiquaires Olyset Plus®2.0, PermaNet® 3.0 et Yahe LN neuves.

Marque des moustiquaires	Effectif	Mortalité moyenne (%)	Erreur standard
Olyset Plus®	30	87,2	10,8
PermaNet® 3.0 côtés	30	88,5	10,1
PermaNet® 3.0 toit (PBO)		99,6	2,7
Yahe LN	30	94,6	11,1

IV. Impact

Les résultats 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. En effet, les modèles de moustiquaires distribués en 2018 n'ont plus été choisis durant la campagne de 2021.

V. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Surveillance-puces		Surveillance entomologique et risque de transmission de la peste dans cinq districts endémiques de Madagascar	
Correspondant : Mireille HARIMALALA		Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 09/02/2022
Responsable(s) de l'activité : - Romain GIROD , Unité d'entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg , mino@pasteur.mg		Lieux des travaux Tsiroanomandidy, Toamasina, Manandriana, Ambositra, Madagascar	
Mots-clés: puces, rongeurs, peste, surveillance			

I. Contexte et justification

La peste est à l'origine une zoonose des rongeurs transmise par la piqûre des puces infectées par le bacille pesteux. La phase zoonotique est rompue quand certains rongeurs sont sensibles et meurent de l'infection. A ce moment, les puces infectées cherchent un nouvel hôte disponible et en conséquence, l'homme est atteint. Ainsi, la surveillance sentinelle chez les rongeurs et leurs puces constitue un moyen de détecter à un stade précoce le risque de transmission à l'homme. Aussi, l'évaluation régulière des outils et méthodes de lutte anti-vectorielle est importante afin de déterminer leur efficacité.

II. Faits marquants de l'année

Les faits marquants de l'année ont été :

- La finalisation des activités d'échantillonnage sur le terrain dans neuf sites appartenant à cinq districts (Toamasina, Tsiroanomandidy, Ambositra, Ambohimahaso, Manandriana) pour la période 2020-2021 du projet ;
- La finalisation des activités de laboratoire pour la période 2020-2021 notamment l'identification spécifique des échantillons de puces, l'extraction d'ADN suivie par la détection du bacille pesteux et les tests de résistance aux insecticides ;
- Le démarrage des activités d'échantillonnage sur le terrain et d'analyses au laboratoire pour la période 2021-2022.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au total, 1 083 puces ont été collectées sur les petits mammifères capturés dans les neuf sites des cinq districts d'échantillonnage. Certaines ont été conservées vivantes afin de pouvoir réaliser des tests insecticides tandis que d'autres ont été utilisées pour la détection du portage du bacille pesteux. Elles ont été identifiées appartenant aux espèces *Xenopsylla cheopis* (N=673), *Synopsyllus fonquerniei* (N=28), *Ctenocephalides felis* (N=1), *Dinopsyllus* sp. (N=2) et *Echidnophaga gallinacea* (N=77). Certains individus n'ont pas pu être identifiés (N=302).

Par ailleurs, 4 649 puces libres ont été collectées en utilisant les pièges lumineux. Elles appartiennent aux espèces *Pulex irritans* (N=4 612), *C. felis* (N=35), *X. cheopis* (N=1) et *Tunga penetrans* (N=1).

Des échantillons de puces de petits mammifères et des puces libres au nombre de 598 ont été utilisées pour la détection du portage du bacille pesteux. Aucun échantillon n'a été trouvé positif.

Vingt-trois tests insecticides ont été effectués sur les puces de l'espèce *X. cheopis* collectées dans sept sites et qui ont pu être élevées en insectarium (Tableau 1).

Tableau 1 : Tests insecticides effectués et statut des souches de *X. cheopis* testées

Insecticides	Nombre de tests	Statut des souches testées		
		Sensible	Tolérante	Résistante
Fénitrothion 1%	9	4	1	4
Perméthrine 0,75%	7	-	1	6
Deltaméthrine 0,05%	7	-	-	7
TOTAUX	23	4	2	17

Toutes les souches de *X. cheopis* testées étaient résistantes à la deltaméthrine alors que 85,7% étaient résistantes à la perméthrine et 44,4% étaient résistantes au fénitrothion. Quatre souches se sont révélées sensibles au fénitrothion qui reste l'insecticide utilisé en routine pour lutter contre les puces lors des opérations de lutte antivectorielle mis en œuvre à l'occasion de l'émergence de cas de peste.

IV. Impact

Les activités de surveillance permettent de déterminer la possible circulation du bacille chez les puces (et leurs hôtes) et d'identifier les risques de transmission à l'homme. L'évaluation du statut de résistance/sensibilité des vecteurs donnent un aperçu de l'efficacité des méthodes de lutte anti-vectorielle utilisées et permet de soutenir le choix des insecticides les plus efficaces.

V. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-SENTFI BIO		Réseau de surveillance sentinelle biologique par les CSB_R à Madagascar	
Correspondant : Laurence RANDRIANASOLO		Email : laurence@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (Poste 363)	Date de rédaction 18/01/2022
Responsable(s) de l'activité : - Rindra RANDREMANANA , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), rrandrem@pasteur.mg - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Philippe DUSSART , Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg - Léa RANDRIAMAMPIONONA , DVSSER, Ministère de la Santé Publique, ralea5b@gmail.com - Antso RAHERINANDRASANA , DVSSER, Ministère de la Santé Publique, rantsohasina@yahoo.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 : CSB_R, 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 nationaux pour le diagnostic, le contrôle qualité et la formation des techniciens. Le principe de la surveillance sentinelle repose sur la collecte d'échantillons biologiques appropriés chez des patients présentant des signes d'infections respiratoires ou de syndrome grippal, de diarrhée fébrile, de suspicion d'arbovirose, de paludisme (préalablement confirmé par le test de diagnostic rapide (TDR) au niveau des CSB_R), de paralysie flasque aiguë (PFA) ou de suspicion de rougeole au niveau des centres de santé de base dénommés « centres de surveillance biologique référents, CSB_R ».

En cas d'alerte ou d'identification d'un agent pathogène circulant, une/des investigations épidémiques sont réalisées par l'équipe du Ministère de la Santé Publique. L'appui de l'équipe de l'IPM aux investigations épidémiques dépend de la sollicitation par l'équipe de la DVSSER.

II. Faits marquants de l'année

- Epidémie de fièvre de la Vallée du Rift (FVR) à Madagascar du 23/03/2021 au 27/04/2021 (S12 à S21) ;
- Ré-émergence de la dengue à Nosy Be du 04/01/2021 au 11/07/2021 (S02 à S27) et à Mahajanga I du 18/01/2021 au 11/07/2021 (S03 à S27) ;
- Réapparition de la circulation des virus grippaux saisonniers A (depuis le 01/11/2021 ou S44) et B (depuis le 26/07/2021 ou S30) à Madagascar depuis le début de la pandémie de la COVID-19 ;
- *Verocytotoxin-producing E.coli* (57,2%), *Shigella spp* (48,6%) et *Rotavirus* (39,1%) ont été les principaux agents pathogènes responsables de diarrhées fébriles chez les enfants âgés de moins de 5 ans identifiés en 2021 ;
- Deux cas positifs au polio virus vaccinal ont été identifiés à Toamasina I : PV1SL le 28/06/2021 (S26) et PV3SL le 04/08/2021 (S31) ;
- Aucun cas de paludisme autochtone n'a été déclaré par les CSB_R qui se trouvent dans les districts en phase d'élimination du paludisme ;
- Transfert effectif des résultats des analyses biologiques effectuées à l'IPM dans la base de données de surveillance du Ministère de la Santé Publique (DHIS2 de la DVSSER) à partir du 06/12/2021 (mise en interopérabilité des 2 systèmes).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au cours de l'année 2021, les données épidémiologiques des 11 CSB_R ont été transmises à la DVSSER en étant colligées avec les données des autres formations sanitaires du district sanitaire de rattachement. Le nombre de consultations externes a été de 1 772 887. Parmi les consultants, 18,0% avaient des syndromes grippaux, 5,3% étaient des enfants de moins de 5ans atteints de diarrhées, 1,3% avaient un paludisme préalablement confirmé par un TDR au niveau des CSB_R, 0,1% présentaient des signes cliniques compatibles avec une arbovirose, 0,02% de rougeole et 0,01% de PFA. Le TDR a été réalisé pour 81,9% (151 187/184 600) des syndromes fébriles et le taux de positivité du test était de 15,5% (23 434/151 187).

Au total, 3 673 échantillons biologiques ont été collectés par les CSB_R et les districts sanitaires de rattachement de ces CSB_R dont :

- 2 876 échantillons naso-pharyngés de patients présentant un syndrome grippal ou suspects de la COVID-19 : 28,3% se sont révélés positifs au SARS-CoV2-, 5,0% à FLUB et 3,8% à FLUA (figure 1) ;
- 298 échantillons de sang de patients suspects d'arboviroses dont 22,8% (68/298) positifs à la DENV-1. Le virus de la dengue a circulé dans les villes de Mahajanga I et Nosy Be durant la période de S02 à S27/2021. Onze échantillons de sang « tardifs » (ou prélèvement de sang réalisé entre J7 et J21) ont été reçus et analysés, représentant 3,7% (11/298) des patients suspects d'arboviroses. Ils étaient tous négatifs permettant de confirmer le statut négatif ou une absence d'infection récente aux arbovirus testés pour ces patients. Pour les autres patients (219/287 ; n=73,6%) seul un échantillon de sang précoce a été collecté. Faute d'un second prélèvement, le statut « indéterminé » leur a été attribué (figure 2) ;
- 243 échantillons de selles d'enfants âgés de moins de 5 ans fébriles présentant une diarrhée aiguë dont les trois principaux entéropathogènes identifiés étaient *Verocytotoxin-producing E.coli* (57,2%), *Shigella spp* (48,6%) et *Rotavirus* (39,1%) ;
- 174 échantillons de sang de patients suspects de rougeole dont 9 séropositifs en IgM rougeole et 20 en IgM rubeole. Aucun échantillon gingival n'a été reçu au cours de l'année 2021 ;
- 82 échantillons de selles de cas de PFA dont 2 positifs au polio virus vaccinal (type PV1SL et PV3SL) et 12 échantillons de selles positifs à des enterovirus non polio. Les deux cas positifs ont été identifiés à Toamasina I à S26/2021 et S3/20211.

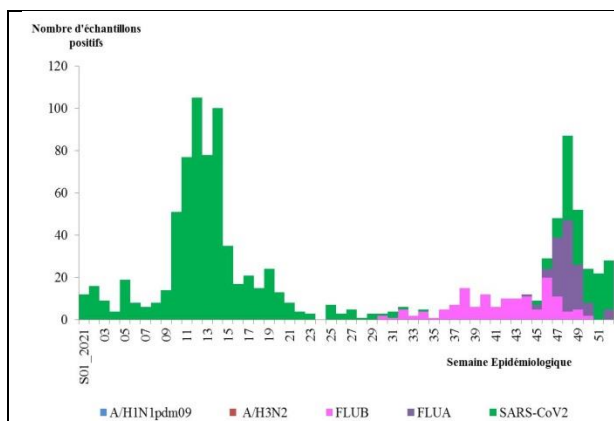


Figure 1 : Cas confirmés de grippe et de COVID-19, n= 1069, Madagascar, 2021

Source: Centre National de Référence pour la Grippe-IPM

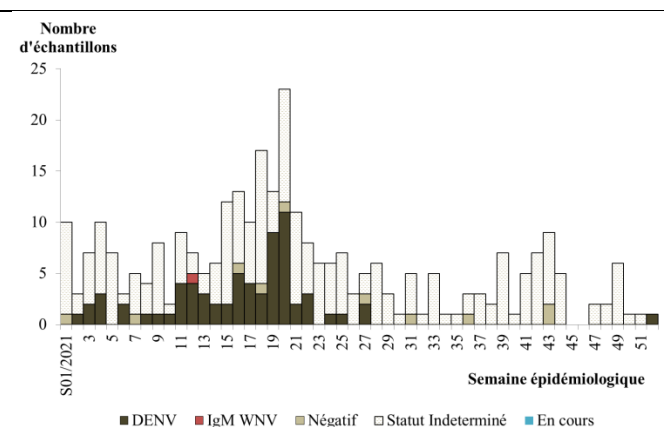


Figure 2 : Résultats des analyses des échantillons de sang pour la surveillance des arboviroses, Madagascar, n = 298, 2021

Source : Centre National de Référence pour les Arboviroses- IPM

Une équipe constituée d'épidémiologistes, d'entomologistes, de virologues et de chercheurs de l'unité peste de l'IPM a participé auprès du Ministère de la Santé Publique à l'investigation multidisciplinaire de l'épidémie

de Fièvre de la Vallée de Rift à Mananjary (22/04 au 06/05/2021) et à l'épidémie de peste pulmonaire à Arivonimamo (31/08 au 09/09/2021).

IV. Impact

Plusieurs maladies ou affections présentent des signes et des symptômes identiques ou similaires, la confirmation biologique du diagnostic clinique est donc nécessaire. Ce réseau de surveillance sentinelle biologique a pour objectif de suppléer la surveillance syndromique des maladies à potentiel épidémique à Madagascar.

V. Productions scientifiques

- Néant

PALU-Babesia		Détection de l'infection par <i>Babesia</i> chez <i>Bos indicus</i> à Mananjary	
Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA	Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 10/03/2022	
Responsable(s) de l'activité : - Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité Paludisme, seheno@pasteur.mg - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , Unité Paludisme, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Elie Noro RAHOLIMALALA , Unité Paludisme, elienoro@pasteur.mg - Harisoa TSEHENO , Unité Paludisme, harisoa@pasteur.mg		Lieux des travaux : Mananjary, Madagascar Coût de réalisation (IPM) : 5 000 USD	
Financements : Institution : Institut Pasteur de Madagascar			
Mots-clés : <i>Plasmodium</i> , <i>Babesia</i> , zébu, Mananjary			

I. Contexte et justification

En avril et mai 2021, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et le Ministère de la Santé Publique ont mené une mission conjointe d'investigation des cas de Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) à Mananjary afin de rechercher des cas de FVR au sein de la population humaine et bovine. L'URP a apporté son appui pour la détection de l'infection plasmodiale chez les villageois. Comme peu de données sont disponibles sur les hémoparasites des zébus (*Bos indicus*) à Madagascar, nous avons saisi cette occasion pour effectuer la recherche de *Babesia*.

II. Objectif

- Mettre en évidence la circulation de *Babesia sp* chez les bovins à Mananjary.

III. Méthodes et résultats

Des frottis sanguins ont été confectionnés pour 38 zébus et des échantillons de sang sur papier buvard ont été collectés. Ces matières biologiques ont été acheminées à l'URP pour des tests de microscopie et de PCR afin de détecter *Babesia sp*. Nous avons standardisé des procédures opératoires à cet effet à l'issue de plusieurs essais avec différentes paires d'amorces. Un échantillon contenant *Babesia* auprès de l'Unité de Virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar a été utilisé comme contrôle positif de PCR lors de la mise au point. Des primers spécifiques de *B. bovis* ont été utilisés pour la PCR nichée pour la suite des analyses. Des produits de PCR ont été envoyés pour séquençage à Genoscreen (Lille, France).

La présence d'hématozoaires a été mise en évidence chez six zébus [15,8%, IC95% : 6,6 – 32%]. Par contre 26 PCR nichées [68,4%, IC95% : 51,2 – 82%] ont été positives pour la détection de *B. bovis*. Sur ces 26 échantillons, 24 ont été envoyés pour séquençage. En prenant des séquences de référence disponibles dans GenBank, 23 cas d'infection par *B. bovis* ont été confirmés.

IV. Impact

Ces résultats démontrent une forte prévalence d'infection par *B. bovis* chez les *Bos indicus* à Mananjary. Avec la procédure opératoire mise en place, nous pouvons envisager l'étude de babésiose à Madagascar avec une vision « One Health ».

V. Production scientifique

- Néant

PALU-Urbain		Etude préliminaire du paludisme urbain à Toliara	
Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA	Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 10/03/2022	Lieux des travaux Toliara
Co-investigateurs de l'IPM : - Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité Paludisme, seheno@pasteur.mg - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , Unité Paludisme, dinanyaintsoa@pasteur.mg		Coût de réalisation (IPM) : 9 000 USD	
Co-investigateurs hors l'IPM : - ALPHA , Université de Toliara, seheno@pasteur.mg - Arsène INDRIAMBELO , Université de Toliara, seheno@pasteur.mg			
Financements : Institution : Institut Pasteur de Madagascar			
Mots-clés : Paludisme, élimination, Plasmodium, urbain, Toliara			

I. Contexte et justification

Les zones urbaines figurent parmi les zones de faible transmission de paludisme où l'on peut envisager l'élimination de cette maladie à Madagascar. En milieu côtier, en plus des cas de paludisme importés (associés à la mobilité humaine), la transmission autochtone peut se faire dans les villes. Ces deux notions sont à prendre en compte pour asseoir une stratégie d'élimination progressive du paludisme. Ainsi, en collaboration avec l'Université de Toliara, la Clinique catholique Betela Andaboly et le Centre de santé de base Sanfily, nous collectons des informations sur le paludisme urbain dans la ville de Toliara, une ville dans la zone subaride de Madagascar avec une précipitation annuelle en moyenne de 300 mm.

II. Objectifs

- Détecter la présence de cas autochtones de paludisme dans la ville de Toliara.

III. Méthodes

En routine, le test de diagnostic rapide (malaria RDT) est effectué pour chaque malade suspect de paludisme, vu en consultation à la clinique catholique et au Centre de Santé de Base. Les cas de paludisme confirmés sont traités selon la recommandation de la politique nationale de lutte contre le paludisme en vigueur. Des frottis sanguins sont confectionnés dans ces centres de santé avec l'appui d'une étudiante et d'un enseignant de la faculté des sciences de l'Université de Toliara. Ces frottis sanguins sont envoyés à l'Institut Pasteur de Madagascar avec des informations sur les malades incluant la notion de voyage récent. Nous réalisons l'examen microscopique des gouttes épaisses colorées au Giemsa pour la recherche des hématozoaires.

IV. Résultats et discussion

Au total, 805 patients suspects de paludisme ont été vus en consultation de janvier à décembre 2021. Le paludisme est confirmé par TDR chez 19,1% (IC95% : 16,5 – 22,1% ; n=154) de ces patients contre 16,7% (IC95% : 14,3 – 19,6% ; n=135) en microscopie.

En tenant compte des résultats de la microscopie, 60% (81/135) des patients impaludés étaient âgés de 15 ans et plus. Parmi les patients avec microscopie positive, 40% (54/135) n'ont pas quitté la ville de Toliara au cours des 3 derniers mois précédant l'enquête. Ces résultats montrent la persistance de la transmission autochtone du paludisme dans cette ville et reflètent la circulation de *P. falciparum* (espèce prédominante) et des rares cas de *P. vivax* (2/135) et de *P. ovale* (1/135) dans le Sud de Madagascar. Les cas de paludisme

importés ont été observés de la zone rizicole de Toliara II et des communes rurales de Sakaraha et de Morombe.

V. Impact

Ces données sont à prendre en compte pour assoir de nouvelles stratégies (dont la détection et le traitement des cas de paludisme autour des cas vus en consultation) afin de rendre réelle l'élimination progressive du paludisme en milieu urbain à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-CCOMS		Centre collaborateur OMS pour la lutte contre la peste et la recherche	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : mino@pasteur.mg	Date de rédaction 01/03/2022
Directeur du Centre : André SPIEGEL , aspiegel@pasteur.mg		Tél : +261 20 22 412 72	
Responsables de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - 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 (jusqu'en avril 2021) - 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 désignée cinq fois Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste. Le premier mandat de 4 ans CCOMS 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.

Les termes de références (TOR) pour ce mandat en cours 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).

II. Faits marquants de l'année

L'année 2021 a été marquée par l'appui offert par l'OMS - Bureau Pays au CCOMS (Unité Peste de l'IPM) pour la réalisation de certaines activités définies dans le TOR du mandat en cours.

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, ou LFI) sur des cas suspects de peste ;
- Amélioration de l'isolement de *Y. pestis* par la bactériologie utilisant un nouveau milieu de culture.

Investigation et contrôle d'épidémies

Apport d'expertises en diagnostic de laboratoire, épidémiologie, entomologie et mammalogie pendant l'épisode épidémique de peste pulmonaire à Miandrandra-Arivotimamo : investigation rodento-entomologique et évaluation des risques, investigation de la peste humaine et appui à la riposte.

D'autres missions (n= 20) ont été réalisées par le CCOMS (cf. fiche **Peste-EpiRC-Surveillance**).

Production et fourniture de TDR

Au total, 8000 tests de diagnostic rapide pour la détection d'antigène F1 (TDR-F1) de la peste ont été produits par le CCOMS en 2021.

Au niveau national, 826 TDR-F1 avec leurs kits de prélèvement ont été distribués au niveau des Services de Santé du Districts (16 SSD) de janvier à décembre 2021.

Au niveau régional, le CCOMS a mis à la disposition de Malteser International pour le diagnostic de la peste en République Démocratique du Congo (RDC), 300 tests avec leurs kits de prélèvement.

Révision des guides OMS

Le Responsable du CCOMS a été impliqué dans la révision du guide peste de l'OMS « WHO guidance for plague surveillance, diagnosis, prevention and control ».

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-F1) produits par le CCOMS

Utilisation	TDR	Kit de prélèvement	Remarques
A Madagascar	826	788	Surveillance, Diagnostic
Régional	300	300	République Démocratique du Congo
Total	1126	1088	

IV. Impact

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

V. Productions scientifiques

- Néant

Peste-EpiRC- Surveillance		Laboratoire Central de la Peste : Surveillance de la peste humaine à Madagascar, 2021	
Correspondant : Minoarisoa RAJERISON		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 27/01/2022
Responsables 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 - Hantalalao RAMAMIARISOA, Laboratoire Central de la Peste (LCP), rhantalalao@pasteur.mg - Andrianiana Parfait RAKOTONINDRAINY, LCP, rparfait@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 - Jean Marius RAKOTONDRAMANGA, Unité EPI-RC, rjmarius@pasteur.mg - Soloandry RAHAJANDRAINBE, LCP, soloandry@pasteur.mg 		Lieux des travaux Foyers des Hautes Terres Centrales, Toamasina, Madagascar	
Mots-clés: Yersinia pestis, Peste humaine, Madagascar, surveillance, 2021			

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, faisant partie du Programme National de Lutte contre la Peste (PNLP), est assurée par le Laboratoire Central de la Peste (LCP) sous la supervision technique de l'Unité Peste de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et s'inscrit plus largement dans la surveillance internationale prescrite par le Règlement Sanitaire International (RSI). Tous les cas suspects de peste observés dans les centres sanitaires périphériques doivent être prélevés et envoyés au LCP pour confirmation. Toutes les informations de la fiche de déclaration de cas de peste humaine sont saisies dans une base de données informatisées 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 2021 a connu quelques semaines de dépassement de la limite historique définie par la moyenne historique + 1,64ET : en semaine 34 et 35. Ils correspondaient à l'épisode de peste pulmonaire survenue à Miandrandra du district d'Arivonimamo faisant état de 24 cas dont 23 ont été confirmés au laboratoire. A part ces faits marquants, une tendance à la baisse du nombre des cas enregistrés au niveau national a été observée après l'épidémie de 2017.

Pendant l'année 2021, 191 notifications émanant de 20 districts (SSD) ont été reçues au LCP. La forme pulmonaire (PP) a été représentée par 23,0% et la forme bubonique (PB) par 75,4%. Le taux de létalité a été de 19,7% pour toutes formes confondues, 36,7% pour la PP et 12,5% pour la PB. La proportion des cas confirmés et probables a été de 61,4% pour la PP et de 54,9% pour la PB (Tableau 1). Soixante souches ont été isolées durant l'année 2021, et aucune souche résistante aux antibiotiques testés (Streptomycine, Sulfamides, Tétracycline, Ciprofloxacine et Chloramphénicol) n'a été détectée.

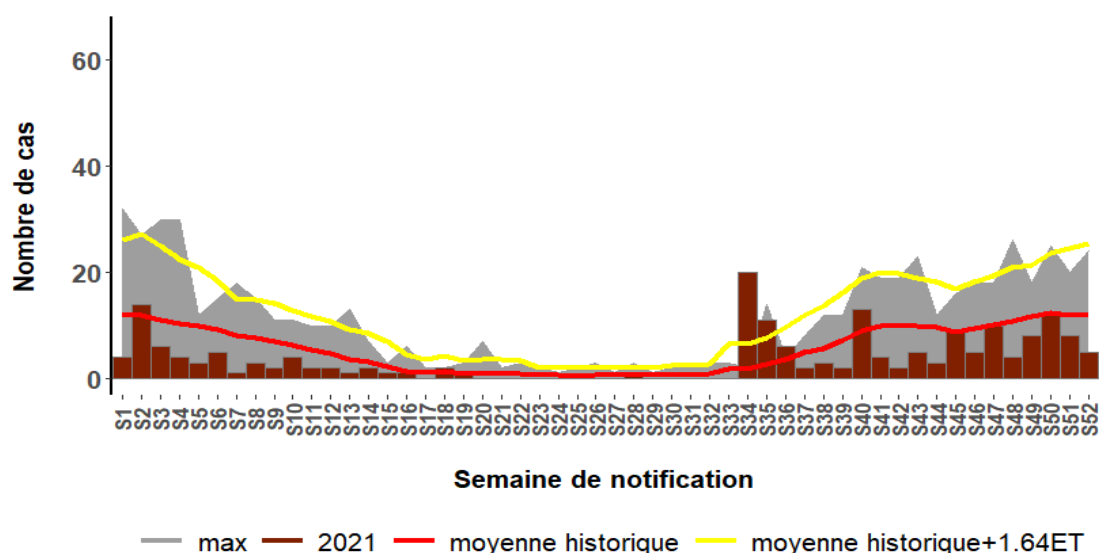


Figure 1 : Evolution hebdomadaire du nombre total de cas de peste en 2021 et comparaison avec le seuil épidémique (moyenne des données historiques sur 5 ans (2014 à 2016 et 2018 à 2019) + 1,64 ET).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Parmi les 191 cas notifiés, 106 sont des cas confirmés et/ou probables provenant de 16 SSD (Tableau 1 et Figure 2).

Tableau 1 : Cas notifiés du 01/01 au 31/12/2021 selon la forme clinique et la définition des cas (N=191)

	P Pulmonaire		P Bubonique		Non-précisé		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Confirmés	26	59,1	76	52,8	0	0,0	102	53,4
Probables	1	2,3	3	2,1	0	0,0	4	2,1
Suspects	17	38,6	65	45,1	3	100,0	85	44,5
Total	44	100	144	100	3	100	191	100

La restriction sanitaire liée à l'épidémie de la COVID-19 sur le territoire national a restreint les missions de supervision et d'investigation des épidémies de 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 2021

Lieu	Date	Nature de l'intervention
Tsiroanomandidy	12/07/2021 – 31/07/2021 12/12/2021 – 23/12/2021	Capture et collecte d'échantillons biologiques dans le cadre la surveillance sentinelle
Ambohimahasoa	27/09/2021 – 02/10/2021	Capture et collecte d'échantillons biologiques dans le cadre de la surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs
Miandrandra (Arivonimamo)		Investigation d'épidémie, appuis à la riposte et Surveillance des réservoirs et vecteurs

Ambositra	Capture et collecte d'échantillons biologiques dans le cadre la surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs
Manandriana	Capture et collecte d'échantillons biologiques dans le cadre la surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs
Toamasina	Capture et collecte d'échantillons biologiques dans le la surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs

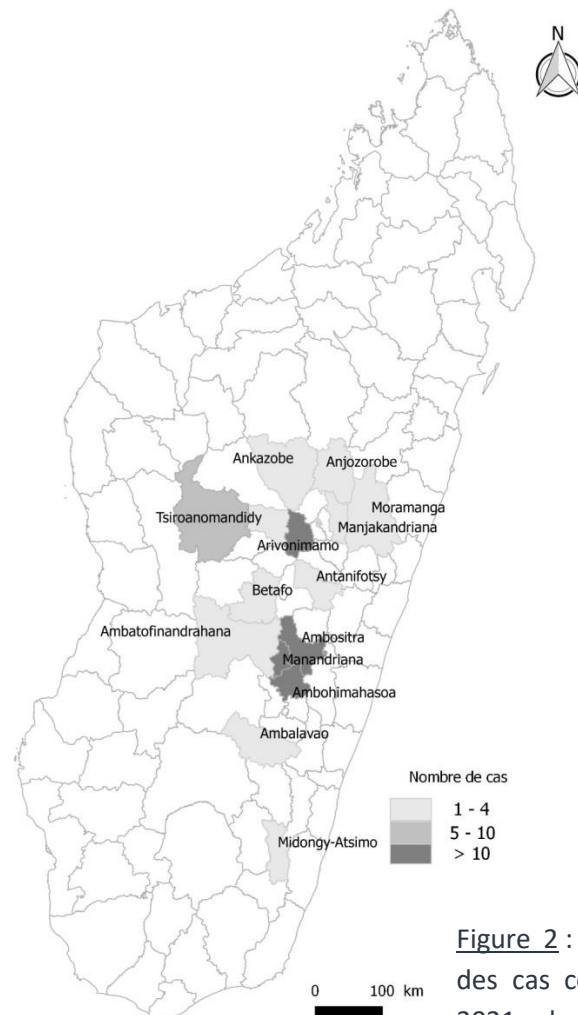


Figure 2 : Répartition géographique des cas confirmés et probables en 2021 selon les districts de résidence.

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 28/02/2022	
Responsable(s) de l'activité : - Prisca ANDRIANTSALAMA , Service Médical, pandriatsalama@pasteur.mg - Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA , Service Médical, rmirado@pasteur.mg - Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY , Service Médical, andrymamy@pasteur.mg - Rova Safidy FIFALIANISOA , Service Médical rovasafidy@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 de 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 hausse de 4,5% (5 244 patients en 2021 vs 5 018 patients en 2020). Une hausse de 4,8% est à noter pour la fourniture de flacons de vaccin antirabique aux 30 autres CTAR de Madagascar (17 950 en 2021 vs 17 124 en 2020).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le protocole vaccinal de prophylaxie post-exposition reposant sur « 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	<u>1 946</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1 947</u>
Sans sérothérapie	<u>3 242</u>	<u>0</u>	<u>55</u>	<u>3 297</u>
Total	<u>5 188</u>	<u>1</u>	<u>55</u>	<u>5 244</u>

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques des animaux mordeurs

Caractéristique de l'animal mordeur	Nombre	%
Sauvage	22	0,4
Errant ou disparu	2 248	42,9
Domestique propriétaire connu	2 690	51,4
Domestique abattu ou mort par « maladie »	278	5,3
Total	5 238	100

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

Centres de traitement anti-rabique	2020	2021
IPM	7 080	7 326
Autres CTAR	17 124	17 950
Total	24 204	25 276

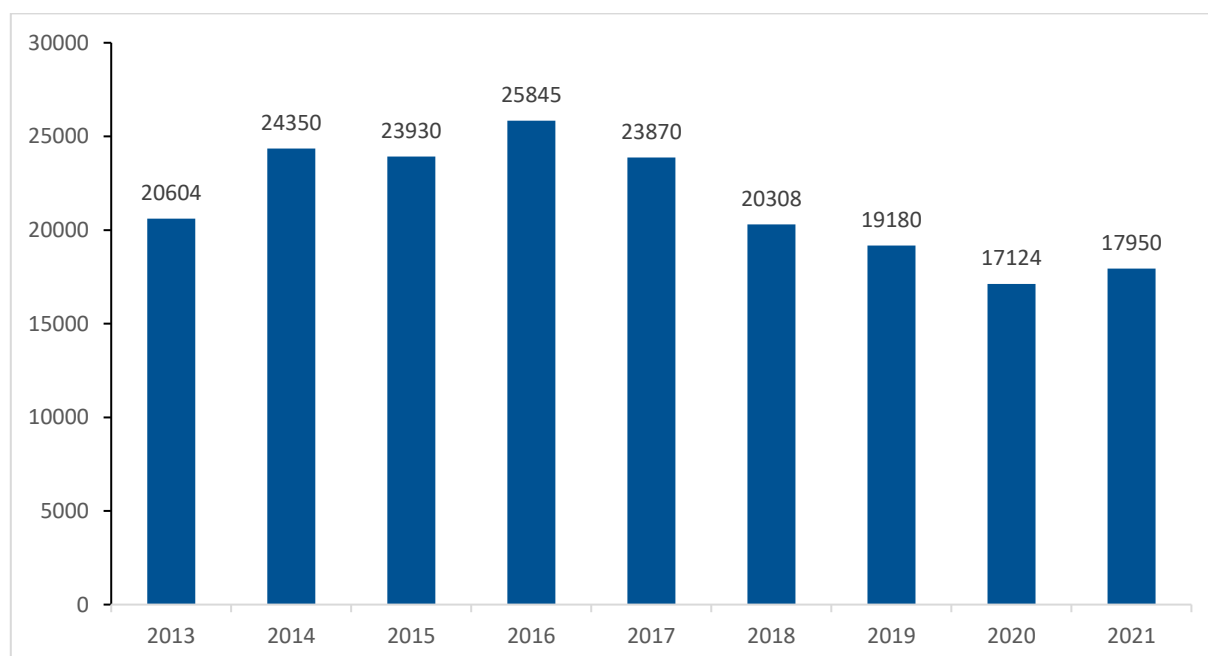


Figure 1 : Nombre de flacons de vaccin anti-rabique fournis par l'IPM aux centres de traitement anti-rabique du MSP (2013 - 2021) Madagascar.

TB-CNRM		Centre National de Référence des Mycobactéries	
Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA		Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/022022
Responsable(s) de l'activité : - Mamy Serge RAHERISON , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Holy Andriamamonjisoa , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, aholy@pasteur.mg - Pascaline Ravololonandriana , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, pasca@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés: Tuberculose, diagnostic, mycobactériologie, tests moléculaires, antibiogramme			

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. Le CNRM est certifié annuellement par deux laboratoires indépendants du réseau des laboratoires supranationaux de l'OMS, celui de Kampala en Ouganda (microscopie, GenXpert, culture et résistance aux antituberculeux) et celui d'Anvers en Belgique (résistance aux antituberculeux).

Les chiffres de 2020 indiquent 37151 cas de tuberculose (TB) notifiés dans tout Madagascar (Organisation Mondiale de la Santé, 2020). Au CNRM, le diagnostic de la TB est réalisé par biologie moléculaire utilisant le GenexPert 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 extra-pulmonaire et de projets de recherche spécifiques à la TB (souvent à la demande du 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 à 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

- Malgré la pandémie de la COVID-19 en 2021, le nombre et le pourcentage des échantillons envoyés pour les tests de sensibilités aux antituberculeux n'ont pas été impacté voire ont augmenté par rapport à l'année précédente suite à une nette augmentation des demandes de tests TB par le PNLT en 2021.
- Validation de l'automate BACTEC-MGIT pour la culture bactérienne en milieu liquide.
- A cause de la fermeture des frontières due à la COVID-19, il y a eu un retard de la qualification et mise à l'arrêt de certains PSM de l'Unité ce qui a ralenti les capacités du CNRM entre 2020 et 2021.
- Signature d'un contrat de prestation avec le Catholic Relief Services (CRS) pour le remboursement des tests TB demandés par le PNLT et dans le cadre du programme de surveillance TB-MR du PNLT

- Utilisation du séquençage de génome complet à haut débit disponible dans le laboratoire pour identifier les isolats et les résistances aux anti-tuberculeux.
- Finalisation et soumission au CRS du protocole de l'Enquête nationale sur la pharmaco-résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Madagascar pour le PNLT.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2021, le CNRM a réalisé au total 5322 tests de diagnostic de la TB, soit une augmentation globale de 59,63% comparé à 2020 (Figure 1 et tableau 1).

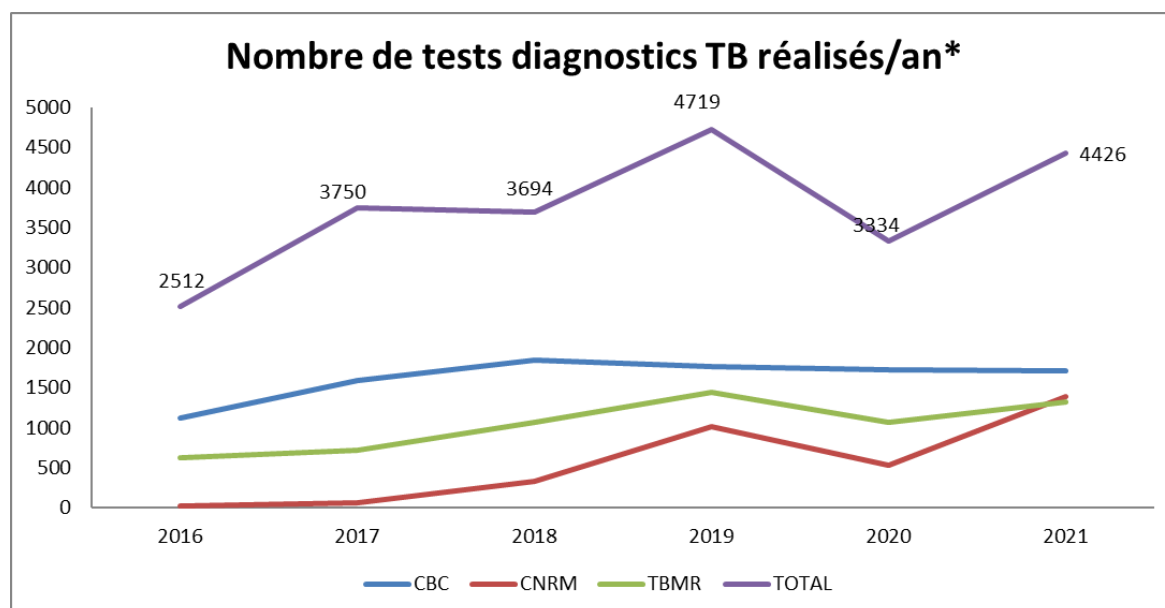


Figure 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB de 2016 à 2021 (*n'incluant pas les activités de recherche).

Tableau 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB en 2021

Organisme demandeur	Nombre	Proportion	Différence % 2020	
CBC (IPM)	1707	32,07%	-0,8%	
PNLT	CNRM	1392	26,16%	+ 159,22%
	TB-MR*†	1327	24,93%	+24,25%
	APRECIT	387	7,27%	na
	DROP TB	60	1,13%	na
RECHERCHE	TB-DIGITAL	287	5,39%	na
	INTENTSE TBM	81	1,52%	na
	MIARINA	81	1,52%	na
Total	5322		+59,63%	

*Voir fiches correspondantes

† incluant nouveaux cas et Suivis

IV. Tableaux de résultats annuels

Le tableau 2 donne les résultats des tests GeneXpert TB RIF-ULTRA selon le site clinique de prélèvements. Ce test moléculaire est appliqué pour tous les prélèvements issus du CBC et sur demande du PNLT. La microscopie est réalisée uniquement pour les prélèvements rentrant dans le programme TB-MR et certains projets de recherche.

Parmi les 5322 prélèvements reçus au laboratoire, 4842 ont été traités par le GeneXpert, 3292 ont été mis en culture sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) ou sur MGIT, dont à la date de ce rapport, 1226 (37,24%) ont une culture positive. Toutes les souches isolées ont été identifiées comme Complexe *Mycobacterium tuberculosis* (tableau 3). La comparaison des résultats de la microscopie avec ceux de la culture (échantillons du programme TB-MR) est donnée dans le tableau 4, donnant une sensibilité de 83,9%% et une spécificité de 91% 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 GeneXpert RIF-ULTRA effectués en 2021 selon le type de prélèvement

Type d'échantillons	Négative	Positive	Total
Extra-pulmonaire	609	145	754
Pulmonaire	2103	1985	4088
Total	2712	2130	4842

Tableau 3 : Cultures réalisées sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) ou en milieu liquide (MGIT) selon le type de prélèvement

Type d'échantillons	Négative	Positive ¹	CJ ²	En cours	Non faite	Total
Extra-pulmonaire	542	67	2	107	64	782
Pulmonaire	1043	1159	8	364	1966	4540
Total	1585	1226	10	471	2030	5322

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 2021)

²CJ : Cultures contaminées/Jetées-refates.

Tableau 4 : Résultats de microscopie comparés à ceux des cultures

Microscopie	Culture		
	Négative	Positive	TOTAL
Négative	1437	213	1650
Positive	145	1112	1257
TOTAL	1582	1325	2907

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

- **An end-to-end heterogeneous graph attention network for *Mycobacterium tuberculosis* Drug-Resistance prediction.** Yang Y, Walker TM, Kouchaki S, Wang C, Peto TEA, Crook DW, CRyPTIC Consortium [Grandjean Lapierre S, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N], Clifton DA*. (2021). *Briefings in Bioinformatics*. 2021 Nov 5;22(6):bbab299. doi: 10.1093/bib/bbab299. **IF : 11,622.**
- **Local adaptation in populations of *Mycobacterium tuberculosis* endemic to the Indian Ocean Rim.** Menardo F, Rutaihwa LK, Zwyer M, Borrell S, Comas I, Conceição EC, Coscolla M, Cox H, Joloba M, Dou HY, Feldmann J, Fenner L, Fyfe J, Gao Q, García de Viedma D, Garcia-Basteiro AL, Gygli SM, Hella J, Hiza H, Jugheli L, Kamwela L, Kato-Maeda M, Liu Q, Ley SD, Loiseau C, Mahasirimongkol S, Malla B, Palittapongarnpim P, Rakotosamimanana N, Rasolofo V, Reinhard M, Reither K, Sasamalo M, Silva Duarte R, Sola C, Suffys P, Batista Lima KV, Yeboah-Manu D, Beisel C, Brites D, Gagneux S. *F1000Res*. 2021 Feb 1;10:60. doi: 10.12688/f1000research.28318.2. **IF : 0.**
- **Drug-Resistant Tuberculosis in Pet Ring-Tailed Lemur, Madagascar.** LaFleur M, Reuter KE, Hall MB, Rasoanaivo HH, McKernan S, Ranaivomanana P, Michel A, Rabodoarivelo MS, Iqbal Z, Lapierre SG, Rakotosamimanana N. *Emerg Infect Dis*. 2021 Mar;27(3):977-979. doi: 10.3201/eid2703.202924. **IF: 6,883.**

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 24/02/2022
Responsable(s) de l'activité : - Mamy Serge RAHERISON , Unité des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Astrid KNOBLAUCH , Unité des Mycobactéries, astrid.knoblauch@pasteur.mg - Simon GRANDJEAN LAPIERRE , Unité des Mycobactéries, simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca - Programme National de Lutte contre la Tuberculose , Ministère de la santé publique de 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 PNLT de Madagascar afin de dépister la résistance aux antituberculeux chez les personnes à risque d'une tuberculose (TB) multirésistante (MDR-TB) incluant les patients déjà traités contre la TB, ceux avec un échec thérapeutique ou les contacts d'un cas confirmé de MDR-TB.

Des sites collaborateurs sélectionnés par le PNLT parmi les centres de diagnostic et de traitement de la TB (CDTs) dans tout Madagascar incluent les patients éligibles dans le programme TB-MR, réalisent un diagnostic de TB par la microscopie et envoient les prélèvements des patients inclus aux CDTs dotés d'un GeneXpert ainsi qu'au centre national de référence pour les mycobactéries (CNRM) pour la culture sur milieux spécifiques et les tests de sensibilité aux antituberculeux de première et de seconde ligne.

II. Faits marquants de l'année

- **La pandémie de la COVID-19 a impacté une partie des activités du programme TB-MR au début de l'année 2021.** Le nombre et le pourcentage des échantillons envoyés pour les tests de sensibilités aux antituberculeux n'ont cependant pas été trop impactés par rapport à l'année précédente.
- Validation de l'automate BACTEC-MGIT pour la culture bactérienne en milieu liquide.
- A cause de la fermeture des frontières due à la COVID-19, il y a eu défaut de qualification et mise à l'arrêt d'un PSM dans le laboratoire P3 ce qui a ralenti les capacités du CNRM un certain temps. Le PSM de l'Unité de Virologie dans le P3 a été utilisé comme back-up.
- Contrat de prestation avec le CRS pour le remboursement des tests TB demandés par le PNLT et dans le cadre du programme de surveillance TB-MR du PNLT.
- Utilisation du séquençage de génome complet à haut débit disponible dans le laboratoire pour identifier les isolats et les résistances aux antituberculeux.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2021, 1125 prélèvements provenant de patients nouvellement inclus ont été envoyés par les sites collaborateurs de tout Madagascar pour le programme TB-MR, ce qui représente une augmentation de 19% par rapport à l'année 2020 ([Figure 1](#)).

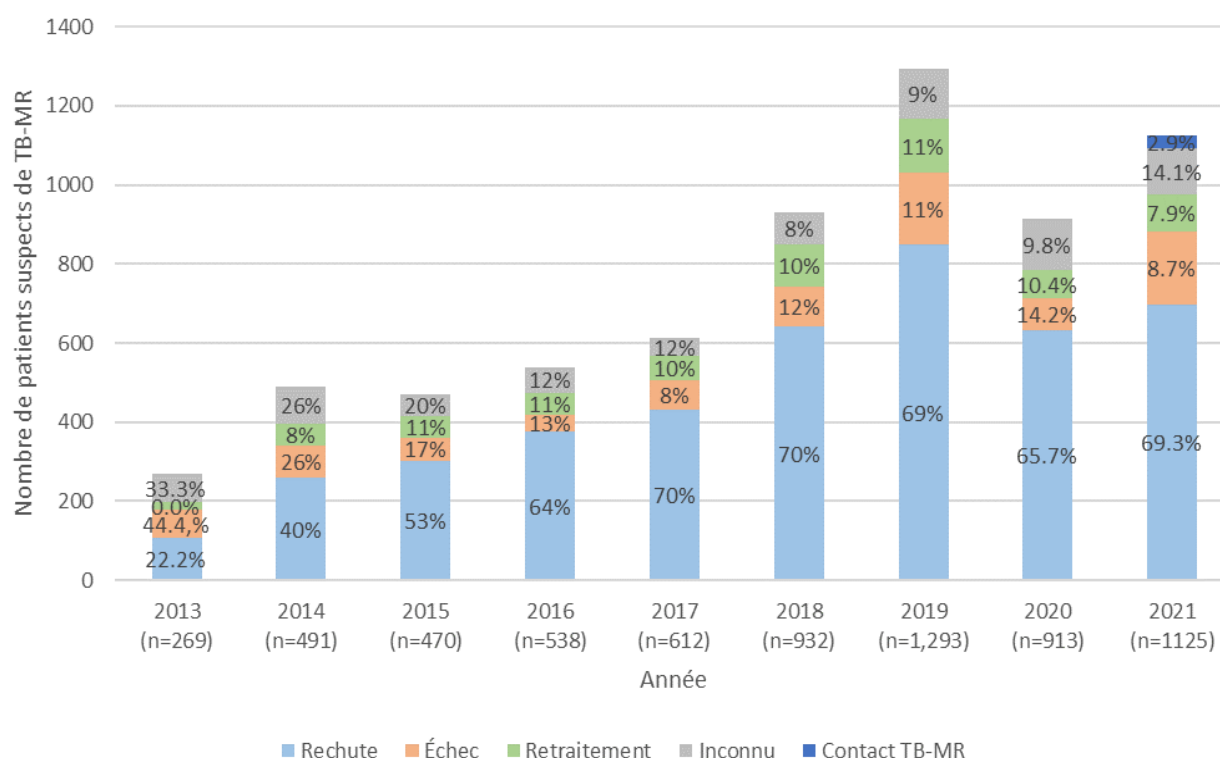


Figure 1: Distribution annuelle des inclusions dans le programme TB-MR depuis son lancement

Le Tableau représente les résultats de l'identification bactérienne en 2021 lorsque la culture bactérienne était positive (n=521) et/ou lorsqu'un résultat de test moléculaire (GeneXpert™ (n=1123) ou HAIN (n=73)) était disponible, respectivement.

Tableau 1: Identification microbienne à l'aide de la culture et des tests moléculaires, 2021

	LJ (n=521)	HAIN2 (n=73)	GeneXpert™ (n=1123)
	n (%)	n (%)	n (%)
MTBC	513 (98,08%)	72 (98,63%)	859 (76,40%)
Atypique	0 (0,0)	-	-
MTBC négatif	8 (1,92%)	1 (1,37%)	264 (23,60%)
Absence de résultat	0 (0,0)	-	0 (0,0)

MTBC : Complexe Mycobacterium tuberculosis, LJ: lowenstain-Jensen

Le Tableau 2 montre le profil de résistance observé pour tous les isolats de MTBC (n=782). En 2021, 75,2% des isolats étaient RIF-sensibles au GeneXpert. Des monorésistances ont été retrouvées associées à la RIF (n=3 souches) et à l'INH (n=3 souches). 13 isolats (1,7%) étaient MDR, ce qui semble assez stable. Le taux global de pan-susceptibilité est resté relativement stable entre 2018 et 2021. Le taux de résistance à la RIF a augmenté en 2021 par rapport aux années précédentes. Sur la même période, le taux de résistance à l'INH semble stable. Ainsi, dans l'ensemble, le taux de MDR-TB semble avoir diminué en 2021 par rapport aux deux précédentes années 2019 et 2020.

Tableau 2: Profils de résistance pour 2018-2021

Profil de résistance	2018 (n=747)	2019 (n=913)	2020 (n=573)	2021 (n=782)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Susceptible-RIF GeneXpert	450 (60,2)	420 (46,0)	330 (57,6)	588 (75,2)
Résistance-RIF GeneXpert	9 (1,2)	35 (3,8)	33 (5,8)	79 (10,1)
Pan-susceptible ATB*	228 (30,5)	402 (44,0)	179 (31,2)	89 (11,4)
Mono-INH[†]	36 (4,8)	3 (0,3)	2 (0,3)	3 (0,4)
Mono-RIF[†]	5 (0,7)	23 (2,5)	8 (1,4)	3 (0,4)
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)	1 (0,1)
Mono-AMK [†]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mono-KAN [†]	3 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
Mono-CAP [†]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RMultipl-INH/RIF/EMB [‡]	4 (0,5)	10 (1,1)	3 (0,5)	0 (0,0)
RMultipl-OFX/KAN/MOX [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
RMultipl-OFX/MOX [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
RMultipl-AMK/MOX [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)
RMultipl-RIF/EMB [‡]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)
RMultipl-SM/EMB [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
RMultipl-SM/INH [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
RMultipl-SM/INH/RIF/EMB [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
RMultipl-SM/INH/RIF [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)
RMultipl-SM/RIF [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
RMultipl-KAN/AMK/CAP/VIO [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)
MDR	14 (1,9)	20 (2,2)	16 (2,8)	13 (1,7)

* antibiogrammes réalisées sur culture MGIT et/ou Lowenstein-Jensen

[†] Monorésistances sur antibiogrammes MGIT et/ou Lowenstein-Jensen

[‡] Résistances multiples sur antibiogrammes MGIT et/ou Lowenstein-Jensen

INH : isoniazide, RIF : rifampicine, EMB : éthambutol, OFX : ofloxacine, AMK: amikacine, KAN: kanamicine, CAP: capréomicine, MOX : moxifloxacine, SM : streptomycine, VIO : viomicine, MDR : multirésistance

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

- Néant

Viro-Surv-Arbo		Surveillance des arboviroses à Madagascar	
Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY Philippe DUSSART (→Août 2021) Vincent LACOSTE		Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 08/02/2021
Co-investigateurs de l'IPM : - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), laurence@apsteur.mg - Rindra RANDREMANANA , EPI-RC, rrendrem@pasteur.mg		Lieux des travaux Toamasina I, Fianarantsoa, Mahajanga I, Antsiranana I, Nosy Be, Antsohihy et Morondava; Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : - Antso Hasina RAHERINANDRASANA , DVSSER, Ministère de la Santé Publique, rantsohasina@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. Une des principales activités du CNRA est d'assurer la surveillance biologique des arboviroses qui repose sur le réseau de surveillance biologique géré par le Ministère de la santé Publique (MSP).

II. Faits marquants de l'année

Malgré la circulation épidémique de la COVID-19, les activités de surveillance laboratoire des arboviroses ont pu être maintenues.

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 de manière hebdomadaire au CNRA un prélèvement sanguin des cinq premiers cas 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.

D'autre part, le CNRA peut recevoir éventuellement des demandes en cas de suspicion d'arbovirose hors site sentinelle.

Enfin, le CNRA appuie le MSP dans les éventuelles investigations épidémiques.

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

Au cours de l'année 2021, le CNRA a reçu et analysé 277 échantillons de sang de cas suspects d'arbovirose en provenance des CSB_R (Tableau 1). Parmi ceux-ci, 263 échantillons (94,9%) étaient des

échantillons précoces. Les 14 prélèvements tardifs provenaient de Nosy-Be (n=4), Toamasina (n=3), Fianarantsoa (n=1), Morondava (n=5) et d'Antsohihy (n=1).

Tableau 1 : Nombre total d'échantillons reçus par site sentinelle biologique en 2021

Site Sentinelle Biologique	Nb échantillons	%
Nosy Be	125	47,3
Morondava	69	26,1
Fianarantsoa	22	8,3
Mahajanga	25	9,5
Antsiranana	8	3,0
Toamasina	8	3,0
Antsohihy	5	1,9
Toliary	1	0,4

La surveillance sentinelle par les sept CSB_R a permis de détecter la circulation de la dengue dans trois grandes villes : Antsiranana (de S19-2021 à S21-2021), Mahajanga (de S17-2021 à S26-2021) et Nosy-Be (de S3-2021 à S29-2021) (Figure 1).

A Antsiranana, le sérotype DENV-2 a été mis en évidence. A Nosy-Be et Mahajanga, les sérotypes DENV-1 et DENV-2 ont tous les deux été identifiés. La recherche d'autres arbovirus s'est révélée négative.

D'autre part, 43 échantillons ont été reçus hors site sentinelle (42 précoces et 1 tardif : cas suspects hospitaliers, projets de recherche sur les arboviroses), **31 cas d'infection par le virus de la dengue ont été confirmés.**

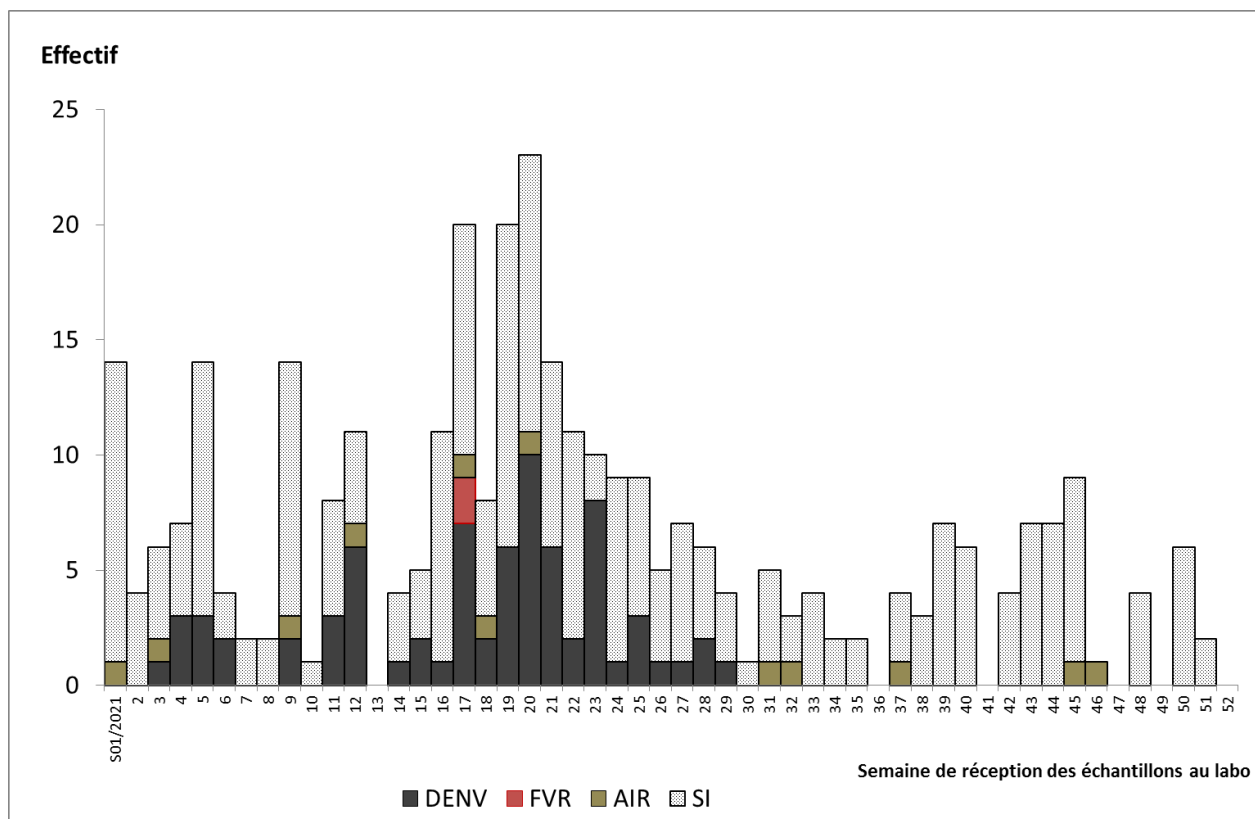


Figure 1 : Surveillance et investigation des cas suspects d'arboviroses à Madagascar, 2021 (n=303). DENV : infection aiguë par le virus de la dengue ; FVR : infection aiguë par le virus de la fièvre de la vallée du Rift ; AIR : absence d'infection récente aux arbovirus testés ; SI : statut indéterminé.

III.3. Activités d'investigation

Le CNRA a reçu deux échantillons humains collectés dans le cadre d'une investigation d'une épizootie de Fièvre de la Vallée de Rift à Mananjary (**Résultats Positifs en RVFV**) (Figure 1), et huit échantillons humains collectés dans le cadre d'une épidémie éruptive fébrile chez des individus adultes à Ambilobe (**Infection par les arbovirus recherchés non confirmée**).

IV. Impact

La surveillance laboratoire à Madagascar a montré une circulation de la dengue de Janvier à Juillet 2021 à Nosy Be et à Mahajanga.

V. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-COVID		Surveillance laboratoire de la COVID-19 à Madagascar	
Correspondant : Philippe DUSSART (→ Août 2021) Vincent LACOSTE	Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 09/02/2022	
Responsable(s) de l'activité : - Philippe DUSSART , Unité de Virologie (jusqu'en août 2021) - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Norosoa RAZANAJATOVO , 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). Depuis le début de la pandémie, le diagnostic de la COVID-19 a été réalisé au sein de l'Unité de Virologie par le Centre National de Référence pour la Grippe (CRNG) et les virus respiratoires, reconnu par l'OMS et le Ministère de la Santé Publique (MSP).

II. Faits marquants de l'année

Pour Madagascar, l'année 2021 a été marquée par la survenue de deux vagues épidémiques correspondant à la deuxième et troisième vague, la première vague étant survenue de mars à novembre 2020.

En 2021, 18 255 prélèvements ont été reçus et testés au CNRG pour le diagnostic par RT-PCR du SARS-CoV-2. Au-delà de son activité diagnostique, le CNRG effectue, depuis mars 2021, la surveillance génomique des souches de SARS-CoV-2 circulantes par séquençage à haut débit à l'aide des technologies Illumina (ISeq100) et Nanopore (MinION). Les échantillons séquencés provenaient d'une part des prélèvements reçus à l'IPM et d'autre part du Laboratoire d'Analyses Médicales Malagasy (LA2M) dans le cadre d'une collaboration entre ce dernier et l'Unité de Virologie. Le CNRG a également participé à trois contrôles qualités GenExpert organisés par SmartSpot Quality Proficiency Testing et un contrôle qualité PCR organisé par l'OMS et le Centre for Health Protection (Department of Health of the Hong Kong Special Administrative Region). D'autre part, l'IPM a octroyé un appareil GeneXpert au MSP (financement USAID) qui a été placé au CHU Manarapenitra de Mahajanga.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Les échantillons biologiques (prélèvements naso et oropharyngés) et les fiches de renseignement correspondantes sont transmis au CNRG de l'Unité de Virologie par différentes structures sanitaires de la Grande Ile. Les informations incluses dans les fiches sont saisies dans une base de données REDCap cogérée avec l'Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique.

Les échantillons ont été collectés suite à une suspicion d'infection à la COVID-19. Quelques individus ont été prélevés plus d'une fois dans le cadre d'un suivi ou bien d'une réinfection.

Au total, du 01/01/2021 au 31/12/2021 :

- 18 255 prélèvements ont été reçus et traités.
- 5 329 échantillons (29,2%) ont été testés positifs (Figure 1), dont 5 025 étaient des nouveaux cas.

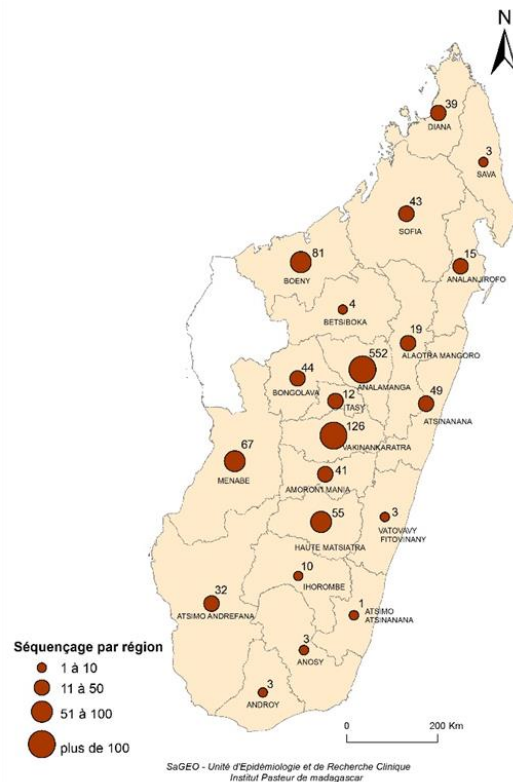


Figure 2 : Localisation par région des souches de SARS-CoV-2 dont les séquences génomiques complètes sont disponibles (Données IPM de mars 2020 au 20 décembre 2021).

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Cross-sectional cycle threshold values reflect epidemic dynamics of COVID-19 in Madagascar.** [Andriamandimby SF*](#), [Brook CE*](#), [Razanajatovo N](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), [Rakotondramanga JM](#), [Rasambainarivo F](#), [Raharimanga V](#), [Razanajatovo IM](#), [Mangahasimbola R](#), [Razafindratsimandresy R](#), [Randrianarisoa S](#), [Bernardson B](#), [Rabarison JH](#), [Randrianarisoa M](#), [Nasolo FS](#), [Rabetombosoa RM](#), [Ratsimbazafy AM](#), [Raharinosy V](#), [Rabemananjara AH](#), [Ranaivoson CH](#), [Razafimanjato H](#), [Randremanana R**](#), [Héraud JM**](#), [Dussart P**](#). *Epidemics*. 2021 Nov 29;38:100533. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100533. **IF : 4,396**.
- **A year of genomic surveillance reveals how the SARS-CoV-2 pandemic unfolded in Africa.** [Wilkinson E](#), [Giovanetti M](#), [Tegally H](#), [San JE](#), [Lessells R](#), [Cuadros D](#), [Martin DP](#), [Rasmussen DA](#), [Zekri ARN](#), [Sangare AK](#), [Ouedraogo AS](#), [Sesay AK](#), [Priscilla A](#), [Kemi AS](#), [Olubusuyi AM](#), [Oluwapelumi AOO](#), [Hammami A](#), [Amuri AA](#), [Sayed A](#), [Ouma AEO](#), [Elargoubi A](#), [Ajayi NA](#), [Victoria AF](#), [Kazeem A](#), [George A](#), [Trotter AJ](#), [Yahaya AA](#), [Keita AK](#), [Diallo A](#), [Kone A](#), [Souissi A](#), [Chtourou A](#), [Gutierrez AV](#), [Page AJ](#), [Vinze A](#), [Iranzadeh A](#), [Lambisia A](#), [Ismail A](#), [Rosemary A](#), [Sylverken A](#), [Femi A](#), [Ibrahimi A](#), [Marycelin B](#), [Oderinde BS](#), [Bolajoko B](#), [Dhaala B](#), [Herring BL](#), [Njanpop-Lafourcade BM](#), [Kleinhans B](#), [McInnis B](#), [Tegomoh B](#), [Brook C](#), [Pratt CB](#), [Scheepers C](#), [Akoua-Koffi CG](#), [Agoti CN](#), [Peyrefitte C](#), [Daubenberger C](#), [Morang'a CM](#), [Nokes DJ](#), [Amoako DG](#), [Bugembe DL](#), [Park D](#), [Baker D](#), [Doolabh D](#), [Ssemwanga D](#), [Tshiabuila D](#), [Bassirou D](#), [Amuzu DSY](#), [Goedhals D](#), [Omuoyo DO](#), [Maruapula D](#), [Foster-Nyarko E](#), [Lusamaki EK](#), [Simulundu E](#), [Ong'era EM](#), [Ngabana EN](#), [Shumba E](#), [El Fahime E](#), [Lokilo E](#), [Mukantwari E](#), [Philomena E](#), [Belarbi E](#), [Simon-Lorriere E](#), [Anoh EA](#), [Leendertz F](#), [Ajili F](#), [Enoch FO](#), [Wasfi F](#), [Abdelmoula F](#), [Mosha FS](#), [Takawira FT](#), [Derrar F](#), [Bouid F](#), [Onikepe F](#), [Adeola F](#), [Muyembe FM](#), [Tanser F](#), [Dratibi FA](#), [Mbunsu GK](#), [Thilliez G](#), [Kay GL](#), [Githinji G](#), [Zyl G](#), [Awandare GA](#), [Schubert G](#), [Maphalala GP](#),

Ranaivoson HC, Lemriss H, Anise H, Abe H, Karray HH, Nansumba H, Elgahzaly HA, Gumbo H, Smeti I, Ayed IB, Odia I, Boubaker IBB, Gaaloul I, Gazy I, Mudau I, Ssewanyana I, Konstantinus I, Lekana-Douk JB, Makangara JCC, Tamfum JJM, Heraud JM, Shaffer JG, Giandhari J, Li J, Yasuda J, Mends JQ, Kiconco J, Morobe JM, Gyapong JO, Okolie JC, Kayiwa JT, Edwards JA, Gyamfi J, Farah J, Nakaseegu J, Ngoi JM, Namulondo J, Andeko JC, Lutwama JL, O'Grady J, Siddle K, Adeyemi KT, Tumedi KA, Said KM, Hae-Young K, Duedu KO, Belyamani L, Fki-Berrajah LF, Singh L, Martins LDO, Tyers L, Ramuth M, Mastouri M, Aouni M, Hefnawi ME, Matsheka MI, Kebabonye M, Diop M, Turki M, Paye M, Nyaga MM, Mareka M, Damaris MM, Mburu MW, Mpina M, Nwando M, Owusu M, Wiley MR, Youtchou MT, Ayekaba MO, Abouelhoda M, Seadawy MG, Khalifa MK, Sekhele M, Ouadghiri M, Diagne MM, Mwenda M, Allam M, Phan MVT, Abid N, Touil N, Rueni N, Kharrat N, Ismael N, Dia N, Mabunda N, Hsiao NY, Silochi NB, Nsenga N, Gumede N, Mulder N, Ndodo N, Razanajatovo N, Iguosadolo N, Judith O, Kingsley OC, Sylvanus O, Peter O, Femi O, Idowu O, Testimony O, Chukwuma OE, Ogah OE, Onwuamah CK, Cyril O, Faye O, Tomori O, Ondo P, Combe P, Semanda P, Oluniyi PE, Arnaldo P, Quashie PK, Dussart P, Bester PA, Mbala PK, Ayivor-Djanie R, Njouom R, Phillips RO, Gorman R, Kingsley RA, Carr RAA, Kabbaj SE, Gargourri S, Masmoudi S, Sankhe S, Lawal SB, Kassim S, Trabelsi S, Metha S, Kammoun S, Lemriss S, Agwa SHA, Calvignac-Spencer S, Schaffner SF, Doumbia S, Mandanda SM, Aryeetey S, Ahmed SS, Elhamoumi S, Andriamandimby S, Tope S, Lekana-Douki S, Prosolek S, Ouangraoua S, Mundeke SA, Rudder S, Panji S, Pillay S, Engelbrecht S, Nabadda S, Behillil S, Budiaki SL, Van der Welf S, Mashe T, Aanniz T, Mohale T, Le-Viet T, Schindler T, Anyaneji UJ, Chinedu U, Ramphal U, Jessica U, George U, Fonseca V, Enouf V, Gorova V, Roshdy WH, Ampofo WK, Preiser W, Choga WT, Bediako Y, Naidoo Y, Butera Y, de Laurent ZR, Sall AA, Rebai A, von Gottberg A, Kouriba B, Williamson C, Bridges DJ, Chikwe I, Bhiman JN, Mine M, Cotton M, Moyo S, Gaseitsiwe S, Saasa N, Sabeti PC, Kaleebu P, Tebeje YK, Tessema SK, Happi C, Nkengasong J, de Oliveira T. *Science*. 2021 Oct 22;374(6566):423-431. doi: 10.1126/science.abj4336. IF: 47,728.

- **The COVID-19 Epidemic in Madagascar: clinical description and laboratory results of the first wave, March-September 2020.** Randremanana R, Andriamandimby SF, Rakotondramanga JM, Razanajatovo N, Mangahasimbola R, Randriambolamanantsoa T, Ranaivoson H, Rabemananjara H, Razanajatovo I, Razafindratsimandresy R, Rabarison J, Brook C, Rakotomanana F, Rabetombosoa R, Razafimanjato H, Ahyong V, Raharinosy V, Raharimanga V, Raharinantoanina S, Randrianarisoa M, Bernardson B, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Tato C, Derisi J, Dussart P, Vololoniaina M, Randriatsarafara F, Randriamanantany Z, Heraud JM. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 Jan 15(4):457-468. doi : 10.1111/irv.12845. IF : 4,380.

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 15/02/2022
Responsable(s) de l'activité : - Phillipe DUSSART , Unité de Virologie, (jusqu'en août 2021) - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@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 pandémiques), 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 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. A noter que les décès enregistrés au niveau de cette direction incluent seulement ceux survenant dans les cinq premiers arrondissements d'Antananarivo qui en compte six. 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

Au cours de l'année 2021, les données ont été directement saisies par les médecins du DEAH via l'utilisation d'une tablette vers une base de données REDCap hébergée sur le serveur de l'IPM. Cette nouvelle organisation permet un accès et une analyse des données en temps réel. Une application web a ensuite été conçue cette année pour permettre à la DEAH et à la commune d'avoir accès à l'analyse de ces données en temps réel et pouvoir ainsi orienter les décisions à prendre en fonction de la situation sanitaire à Antananarivo. Le contrôle des données a également été renforcé en utilisant une autre base de données à partir du registre des décès pour permettre un contrôle par double saisie de certaines données pouvant influencer sur les statistiques de mortalité. Ces données regroupent l'état civil, la date de naissance, la date du décès, les principaux symptômes présentés pendant la maladie si maladie, la cause de décès et les comorbidités.

III. Résultats synthétiques

Le nettoyage des données et leur analyse sont en cours, néanmoins du 1^{er} janvier au 31 décembre 2021, nous avons recensé 11 640 décès (toutes causes confondues, décès à l'hôpital ou à domicile) au niveau des 5 arrondissements (1^{er} au 5^{ème} arrondissement) de la commune urbaine d'Antananarivo sous la responsabilité du DEAH. L'ensemble de ces décès (n=11 640) 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=534). Les résultats bruts ont montré que parmi tous les décès, la première cause de mortalité dans la commune urbaine d'Antananarivo en 2021 était l'infection respiratoire aiguë (14,5% ; n=1 689) suivie de l'insuffisance cardiaque (14,3% ; n=1 668) puis les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (13,6% ; n=1 585) (Tableau 1). Les années précédentes, les AVC étaient la première

cause de décès à Antananarivo alors que les infections respiratoires aiguës en étaient la troisième cause. Toutefois, Antananarivo Renivohitra a connu deux vagues épidémiques de la COVID-19 en 2021, ce qui peut expliquer cette évolution.

IV. Impact

La surveillance des décès permet ainsi d'avoir un aperçu de l'impact d'une pathologie donnée en termes de mortalité au sein de la communauté d'Antananarivo. Ces données permettent également de mettre en évidence les caractéristiques et évolutions dans le temps des décès liés à ces pathologies. Par ailleurs, la DEAH et la commune peuvent désormais tenir compte de la situation sanitaire à partir d'une web application de la surveillance des décès et alerter les responsables pour orienter les décisions à prendre.

Enfin, associées 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 la mortalité associées 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, 2021
[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	6	2	3	6	334	337	897	1 585
IC	12	4	9	33	317	261	1 032	1 668
IRA	118	5	9	35	288	290	944	1 689
Autres	927	104	92	409	1 975	933	2 258	6 698
Toutes causes	1 063	115	113	483	2 914	1 821	5 131	11 640

AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : insuffisance cardiaque ; IRA : infection respiratoire aiguë.

V. Production scientifique

- Néant

Viro-Surv-Diarrhées		Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins de 5 ans à Madagascar	
Correspondant : Iony Manitra RAZANAJATOVO		Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 19/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Philippe DUSSART , Unité de Virologie, (jusqu'août 2021) - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@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		Lieux des travaux Antananarivo, Antsirabe, Mahajanga, Toliara, Fianarantsoa, Morondava; Madagascar	
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 les 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 de cette surveillance est d'établir un profil des pathogènes circulants responsables de diarrhées – virus, bactéries ou parasites – et d'identifier les saisonnalités. Cette surveillance contribue aux alertes et à l'investigation d'agents pathogènes circulants, permettant aux autorités sanitaires de mettre en place une riposte adaptée en cas d'épidémie. Dans un premier temps, quatre centres de surveillance biologique référents (CSB_R) ont été identifiés à Antananarivo, Antsirabe, Mahajanga et Toliara pour y participer.

II. Faits marquants de l'année

- Une baisse de l'activité a été observée pendant les périodes correspondants à la deuxième et troisième vague de la COVID-19, soit de janvier à avril puis en décembre 2021, pour Antsirabe et Mahajanga en particulier ;
- Deux nouveaux CSB_R ont participé aux activités de surveillance : CSBII Salfa Ivory de Fianarantsoa et CSBII de Morondava ;
- Notification aux autorités de la hausse du taux de positivité pour les Rotavirus, signe d'une baisse de la couverture vaccinale.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au cours de l'année 2021, 252 échantillons de selles d'enfants âgés de moins de 5 ans présentant des symptômes diarrhéiques fébriles ou aiguës ont été collectés. L'âge médian des cas inclus était de 1,3 an et 94,4% (238/252) étaient positifs à un ou à plusieurs entéropathogènes testés. Les infections virales représentaient 52,3% (132/252) des cas, les infections bactériennes 80,5% (203/252), les infections parasitaires 13,4% (34/252). Pour 45,6% (115/252) des cas, des infections multiples ont été identifiées.

La surveillance des diarrhées est marquée par la détection prédominante de bactéries entéropathogènes *Escherichia coli* (ETEC, EPEC, EAEC) à 55,9%, de *Shigella* spp. à 47,2% et des *Campylobacter coli/jejuni/lari* à 23,8%, suivis des Rotavirus détectés dans 38,1% des cas et des Adénovirus dans 18,6% des cas. Le principal parasite détecté est *Giardia intestinalis* qui représente 9,9% des diagnostics de diarrhées (Figure 1).

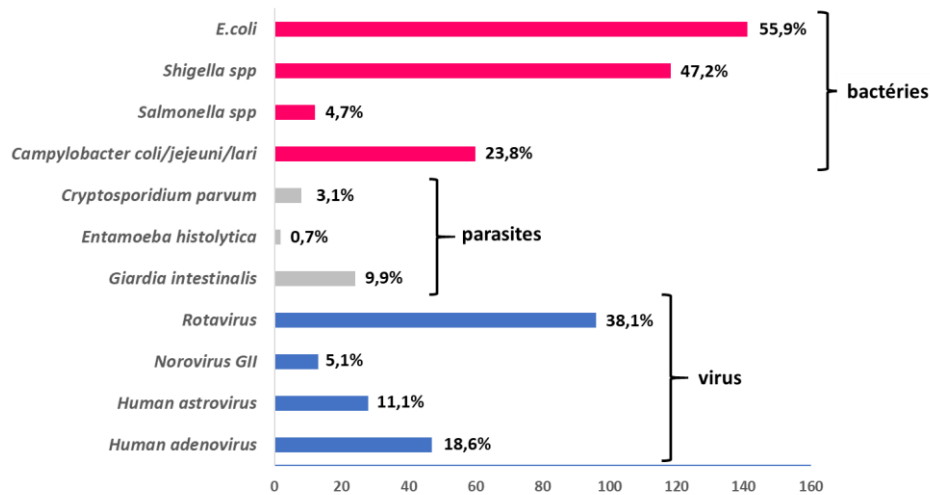


Figure 1 : Prévalence des pathogènes circulants détectés de janvier à décembre 2021 (n=252).

La contribution des CSB_R à cette surveillance est illustrée dans la Figure 2, avec Antsirabe, Toliara et Mahajanga les plus participatifs.

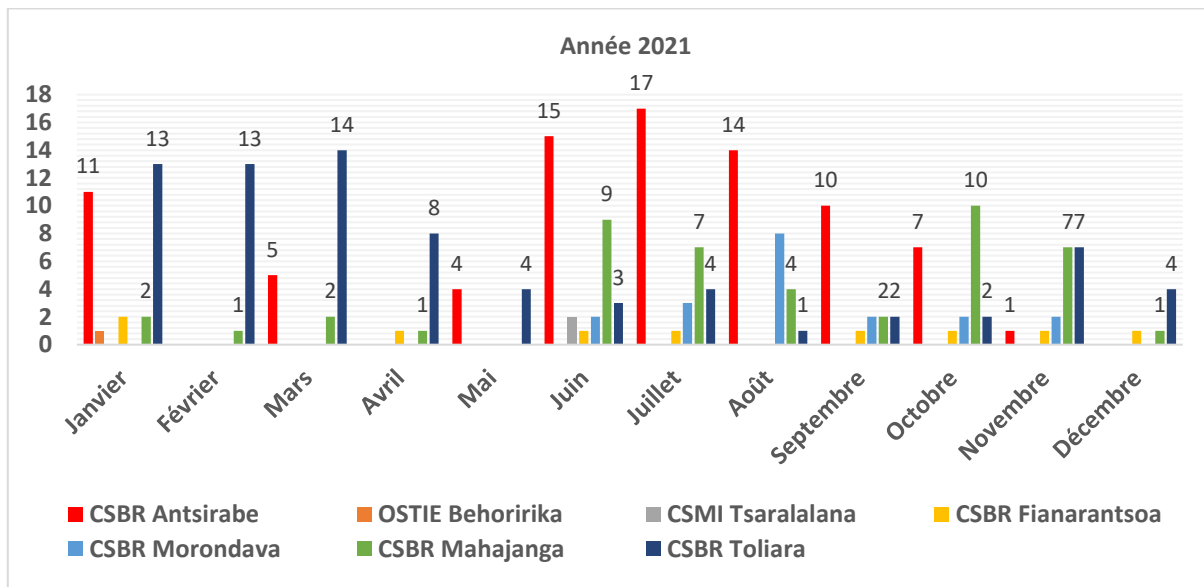


Figure 2 : Participation des CSB_R à la surveillance des diarrhées en 2021

IV. Impact

La collaboration avec les CSB_R du réseau de surveillance a permis d'intégrer Fianarantsoa et Morondava dans les activités de surveillance des diarrhées en 2021. Cependant, pour certains CSB_R, le nombre de prélèvements réceptionnés n'a pas répondu aux objectifs de 5 prélèvements par semaine. Afin d'atteindre nos objectifs et de pouvoir déterminer la périodicité de la circulation des pathogènes entériques, il faudra mettre l'accent sur les efforts d'animation des CSB_R pour qu'ils soient plus proactifs à cette activité de surveillance.

V. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-GIR		Surveillance intégrée de la grippe et des infections respiratoires aiguës à Madagascar	
Correspondant : Vincent LACOSTE		Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 20/02/2022
Responsable(s) de l'activité : - Philippe DUSSART , Unité de Virologie (jusqu'en août 2021), pdussart@pasteur.mg - Norosoa RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Joelinotahiana RABARISON , Unité de Virologie, riely@pasteur.mg - Arvé RATSIMBAZAFY , Unité de Virologie, arve@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, laurence@pasteur.mg		Lieu des travaux Madagascar	
Mots-clés: surveillance, grippe, infection respiratoire aigüe, Madagascar			

I. Contexte et justification

La surveillance sentinelle de la grippe à Madagascar se base sur la surveillance des syndromes pseudogrippaux (ILI) et des infections respiratoires aiguës sévères (SARI). A ce jour, 11 CSB-R et 3 hôpitaux participent à la surveillance de la grippe et des IRA. Les objectifs principaux de cette surveillance sont de suivre en temps réel la circulation de la grippe et des autres virus respiratoires y compris le SARS-COV-2 dans le territoire, et de détecter rapidement toute apparition de nouvelles souches capables de provoquer une épidémie ou une pandémie.

II. Faits marquants de l'année

II.1. Surveillance de la grippe

En 2021, le Centre National de Référence pour la grippe (CNRG) a traité 3 251 prélèvements des patients présentant des symptômes ILI, SARI ou COVID-19. L'âge médian des cas suspects était de 21,2 ans (1 jour à 99,8 ans) avec un ratio H/F de 0,8. Le taux de positivité grippale était de 9,1% (295/3 251) dont 3,2% (105/3 251) positifs pour la grippe A et 5,8% (190/3 251) positifs pour la grippe B. L'année 2021 a été marquée par la réapparition de la grippe vers le mois d'août qui avait disparu suite à l'émergence du SARS-CoV-2 dans le territoire malgache en mars 2020. Une circulation du virus grippal B a d'abord été observée suivie de la détection de la grippe A/H3N2. La Figure ci-après montre la situation épidémique de la grippe à Madagascar au cours des 5 dernières années.

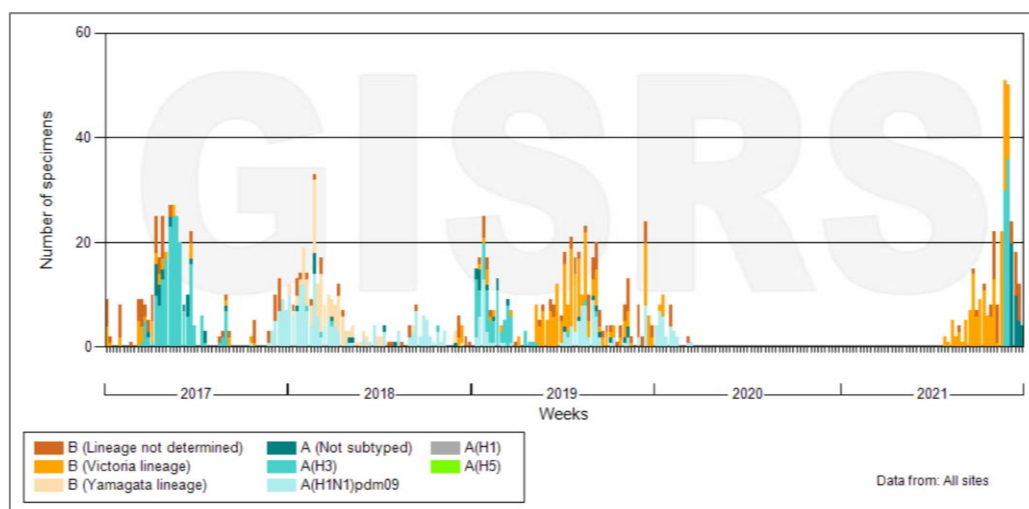


Figure 1 : Distribution des virus grippaux à Madagascar du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2021. [Source : CNR Grippe Madagascar, FluNet, *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*].

II.2. Surveillance de la COVID-19

En 2021, un taux de positivité au SARS-CoV-2 de 24,3% (791/3 251) a été obtenu parmi les échantillons testés. Le tableau ci-dessous résume la provenance des prélèvements testés pour le SARS-CoV-2 ainsi que la proportion de la COVID-19 confirmée à travers le système de surveillance.

Tableau 1 : Répartition des prélèvements testés pour le SARS-CoV-2 en fonction des sites de surveillance ILI (CSB-R) et SARI (hôpitaux) et proportion des positifs.

Sites	Nb. Testés	Nb. Positifs (%)
CSB-R Antsohihy	614	255 (41,5)
CSB-R Antsirabe	531	119 (22,4)
CSB-R Mahajanga	383	104 (27,2)
Cenhosoa	302	30 (9,9)
CSB-R Nosy Be	282	21 (7,4)
CSB-R Fianarantsoa	254	128 (50,4)
CSB-R Toliary	189	19 (10,1)
CSB-R Toamasina	182	26 (14,3)
CHU Toamasina	155	3 (1,9)
CSMI Tsaralalàna	148	42 (28,4)
OSTIE Behoririka	112	16 (14,3)
CSB-R Morondava	93	23 (24,7)
CSB-R Antsiranana	6	5 (83,3)
Total	3 251	791 (24,3)

CSB-R : Centre de surveillance biologique référent ; CHU : Centre hospitalier universitaire ; CSMI : Centre de santé maternelle et infantile ; Cenhosoa : Centre hospitalier de Soavinandriana Antananarivo.

II.3. Contrôle de qualité externe de l'OMS

Pour la 8^{ème} année consécutive, le CNRG a obtenu 100% de réussite au contrôle externe de qualité (CEQ) de la grippe, examen 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 par PCR, 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 CNRG, pour la détection des souches A/H1 résistantes à l'Oseltamivir, a permis également d'identifier correctement la souche résistante présente dans le contrôle.

Par ailleurs, un taux de réussite de 100% au deuxième CEQ-OMS sur le SARS-CoV-2 a également été 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. 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 connaître le virus et étudier sa dynamique de circulation. Grâce à la reconnaissance et à l'expertise reconnue au niveau international du CNR grippe, Madagascar 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 causées par ce virus.

IV. Productions scientifiques

- 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 : 22/02/2022	
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			
Mots-clés : Surveillance, Rougeole, Rubéole, Madagascar			

I. Contexte et justification

La surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar a démarré après les campagnes de vaccinations de masse organisées en septembre et octobre 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 les infections par les virus de la rougeole et de la rubéole chez les patients suspects. Les prélèvements biologiques (sang, écouillons gingivaux) des cas suspects prélevés par les centres de santé sur tout le territoire Malagasy sont ainsi acheminés au LNR. Le diagnostic biologique repose (i) sur la mise en évidence dans le sérum d'anticorps spécifiques (IgM) dirigés contre ces virus ; ou (ii) la détection moléculaire à partir d'écouvillons gingivaux.

II. Faits marquants de l'année

En 2021, le LNR a reçu 772 échantillons biologiques (sérum). Ces échantillons provenaient de 772 individus suspectés de cas de rougeole. Le taux des prélèvements reçus au laboratoire dans des bonnes conditions (température comprise entre 0 et +8°C) a été de 96,5% (745/772). Le taux de performance relative à la réception des échantillons dans les 3 jours qui suivent la collecte a été de 59,7% (461/772).

Pour la détection des IgM antirougeoleux, il est recommandé de prélever le sang entre le 4^e et le 28^e jour post-éruption. En 2021, sur les 772 échantillons reçus pour le diagnostic, seulement 285 (36,9%) suivaient cette recommandation. La majorité des sérums (483, soit 62,6%) avaient été prélevés dans les 3 jours suivant l'éruption. Ce taux d'adéquation des échantillons était donc très en-dessous des objectifs attendus (> 90%).

Sur le plan épidémiologique, l'âge médian des patients était de 7,0 ans (0 à 81,4 ans) avec un sex-ratio (H:F) de 0,88 (362/410). Seulement 327 (42,4%) patients avaient des antécédents de vaccination contre la rougeole.

Pour le taux de notification de cas par les districts, 15 (13,2%) parmi les 114 n'ont pas notifié des cas ni envoyé des prélèvements au laboratoire. Ces districts silencieux se trouvent essentiellement dans la région de Menabe (3 districts) et d'Atsimo andrefana (5 districts).

La figure 1 synthétise le nombre de prélèvements traités au LNR, la proportion d'IgM antirougeoleux détectée et le taux de positivité au cours des années 2020 et 2021. Globalement, en 2021, seuls 43 prélèvements (5,6%) étaient positifs en IgM antirougeoleux, 720 (93,3%) étaient négatifs, et 9 (1,2%) avaient un résultat indéterminé ou douteux. Au cours des deux dernières années, le taux de positivité annuel en IgM antirougeoleux reste stable, à 7,8 % et 5,6%, respectivement (**Figure 1**).

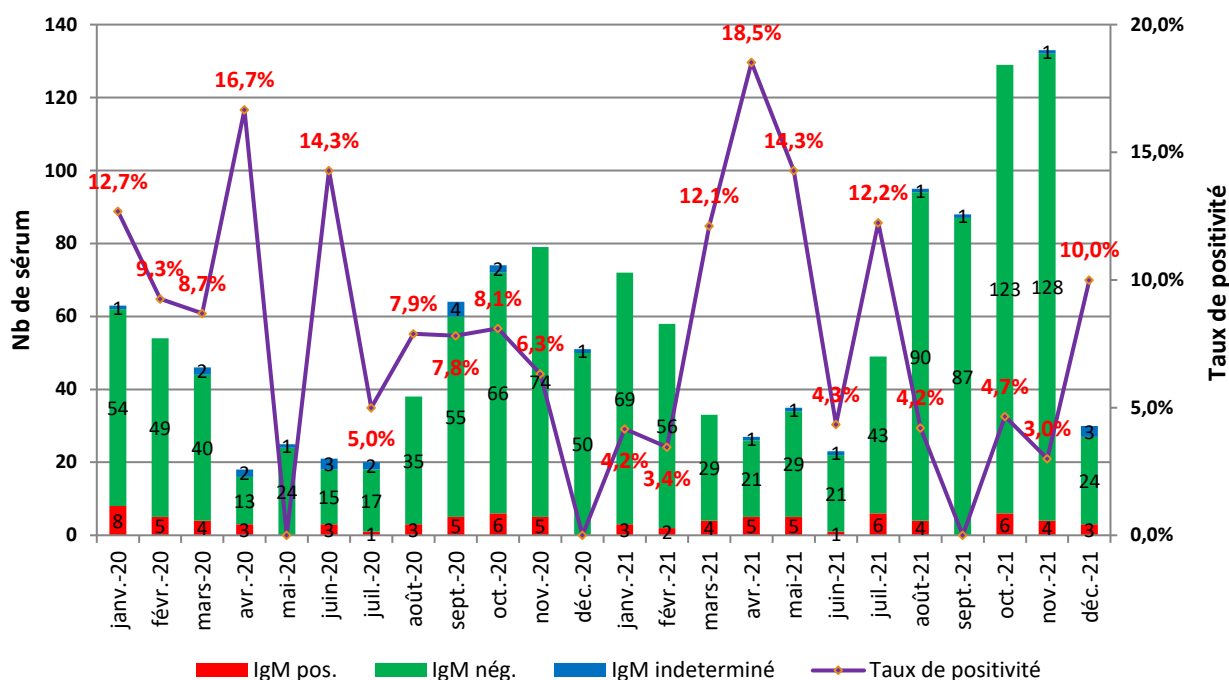


Figure 1 : Résultats de sérologie IgM antirougeoleux à partir des sérums adressés au LNR et taux de positivité observés de janvier 2020 à décembre 2021.

Selon l'algorithme de diagnostic de la rougeole, seuls les échantillons ayant un résultat négatif ou douteux en IgM antirougeoleux sont testés pour la présence d'IgM antirubéoleux (diagnostic différentiel). Ainsi, sur les 729 échantillons (négatifs et douteux en IgM rougeole), 656 (90,0%) ont donné un résultat négatif, 66 (9,0%) un résultat positif et 7 (1,0%) indéterminés.

Dans le cadre du contrôle qualité, suite à la restriction des vols du fait de l'épidémie de COVID-19, seulement deux envois d'échantillons de sérum (au lieu de quatre) ont pu être organisés en 2021, au Laboratoire Régional de Référence à Johannesburg en Afrique du Sud (« *National Institute for Communicable Diseases* », NICD). Nous avons obtenu une concordance des résultats en IgM rougeole de 91,3% (21/23 sérums) et de 100% (23/23 sérums) en IgM rubéole, soit une concordance globale de 95,7%. 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 2021.

En 2020, nous avons mis place les techniques moléculaires pour la détection et le géotypage des virus de la rougeole et de rubéole. Le test de compétence, pour l'année 2021, pour ces techniques est en cours.

III. Impact

Les données du LNR rougeole sont essentielles dans le cadre de la surveillance de cette maladie à Madagascar. Elles permettent d'orienter les stratégies de vaccination ou de renforcement de la surveillance coordonnées par les autorités de santé. Les activités du LNR ont appuyé le ministère de la santé dans le cadre de la riposte à l'épidémie de rougeole à Madagascar. Le faible taux d'adéquation des prélèvements (36,9%) et la présence de districts silencieux montrent la nécessité de mettre en place des mesures correctrices à l'endroit des agents de santé.

IV. Production scientifique

- Néant

Viro-Surv-Polio-Env		Surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement	
Correspondant : Jonhson RAHARINANTOANINA	Email : jonhson@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 22/02/2022	
Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg - Jonhson RAHARINANTOANINA , Unité de Virologie, jonhson@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo renivohitra Mahajanga I Toliara I Tolagnaro Toamasina I Antsiranana I Antsohihy	
Financement : - Organisation Mondiale de la Santé			
Mots-clés : Surveillance environnementale, Entérovirus, Poliovirus, eaux usées, Madagascar			

I. Contexte et justification

La stratégie efficace pour l'éradication mondiale de la poliomyélite repose sur « la vaccination et la surveillance ». En effet, la vaccination augmente considérablement l'immunité de la population tandis que la surveillance joue un rôle majeur dans la confirmation de la disparition de l'agent pathogène dans la nature.

En Août 2015, la surveillance environnementale (SE) des poliovirus (PV) a été mise en place à Madagascar pour compléter les données épidémiologiques de la surveillance des cas de paralysie flasque aiguë (PFA). Contrairement à la surveillance de PFA (où 1 cas = 1 patient), la SE consiste à prélever les eaux usées d'un canal couvrant une population plus large.

L'unité de virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) abrite le Laboratoire National de Référence (LNR) pour la polio. En 2021, il existait 28 sites de prélèvement d'eaux usées répartis dans sept zones : neuf sites à Antananarivo renivohitra, cinq à Mahajanga I, trois à Toliara I, trois à Tolagnaro, trois à Toamasina I, trois à Antsiranana I et deux sites à Antsohihy.

II. Faits marquants de l'année

De 2015 à 2020, la SE s'effectuait sur 20 sites de quatre zones (Antananarivo renivohitra (ANT), Mahajanga I (MAI), Toliara I (TOL) et Tolagnaro (TLG)).

En septembre 2021, huit nouveaux sites de trois nouvelles zones ont été sélectionnés pour étendre la surveillance : trois sites à Antsiranana I (ATI), trois à Toamasina I (TOA) et deux à Antsohihy (ATS). Cette extension a pour objectif de compléter les données épidémiologiques pour Madagascar.

En 2021, 86 isolats issus d'échantillons environnementaux de six zones ont été confirmés positifs aux poliovirus dérivés de souche vaccinal de type 1 (VDPV1c) : 66% (57/86 isolats d'eaux usées) à Mahajanga I, 13% (11/86) à Tolagnaro, 13% (11/86) à Antananarivo renivohitra, 5% (4/86) à Toliara I, 2% (2/86) à Antsiranana et 1% (1/86) à Antsohihy (**Figure 1**).

Cette épidémie à VDPV1 a commencé à la semaine 4 de l'année 2021. (**Figure 2**). Malgré les deux campagnes de vaccination de riposte organisées (du 28 au 30 juin et du 4 au 6 août) par le Ministère de la Santé Publique en 2021, le LNR continue toujours à détecter ces virus (semaine 1 de l'année 2022).

III. Synthèse des activités de surveillance

Pour l'année 2021, le LNR a traité 379 échantillons d'eaux usées dont 162 (42,7%) provenaient d'ANT, 90 (23,7%) de MAI, 54 (14,2%) de TOL, 51 (13,5%) de TLG, 9 (2,4%) de TOA, 9 (2,4%) d'ATI et 4 (1,1%) d'ATS.

Pour isoler les virus, le concentrat de chaque prélèvement est inoculé dans cinq tubes de L20B (lignée cellulaire spécifique pour isoler les poliovirus) et trois tubes de RD (lignée permissive aux Entérovirus). Ainsi, à partir des 379 échantillons collectés, 3 032 inoculations sur cellules ont été effectuées.

Le tableau 1 détaille le résultat d'isolement viral par échantillon et par zone : 182 (48,0%) isolats d'entérovirus non polio (ENPV) ; 92 (24,3%) de Poliovirus vaccinal (PV-SL) ; 19 (5,0%) de Poliovirus discordant (PV disc.) ; 32 de (8,4%) mélange d'ENPV et/ou PV-SL et/ou PV disc. et 54 (14,2%) négatifs (**Tableau 1**).

Le séquençage des isolats qui ont donné des résultats « Poliovirus discordant » a montré que 86 isolats étaient du VDPV1 circulant. Ils ont été isolés à partir de 35 échantillons d'eaux usées de six zones de collecte. (**Figures 1 et 2**). Le taux de divergence nucléotidique par rapport à la souche de référence (Sabin1) était compris entre 1,3 et 3,9%. Considérant que 1% de divergence nucléotidique correspond à 1 année de circulation dans la nature, ces virus ont circulé dans l'environnement pendant 16 à 46 mois avant leur collecte (isolement).

IV. Résultats synthétiques

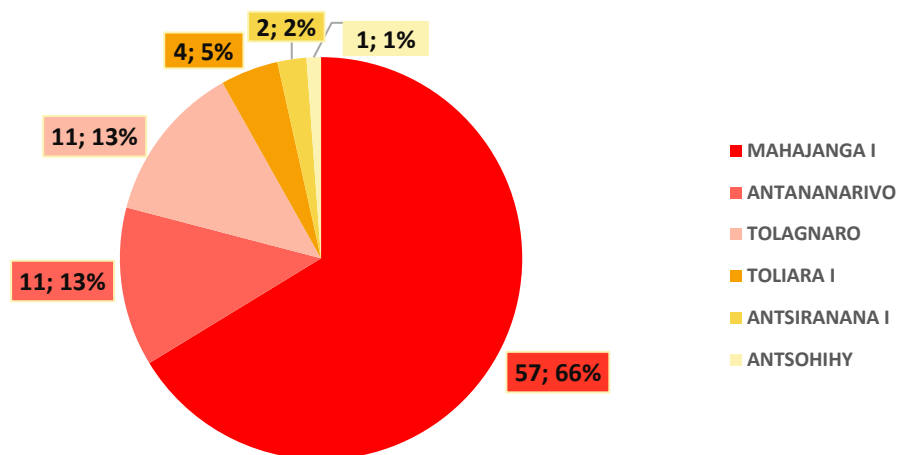


Figure 1 : Répartition des virus VDPV1c par zone de collecte en 2021.

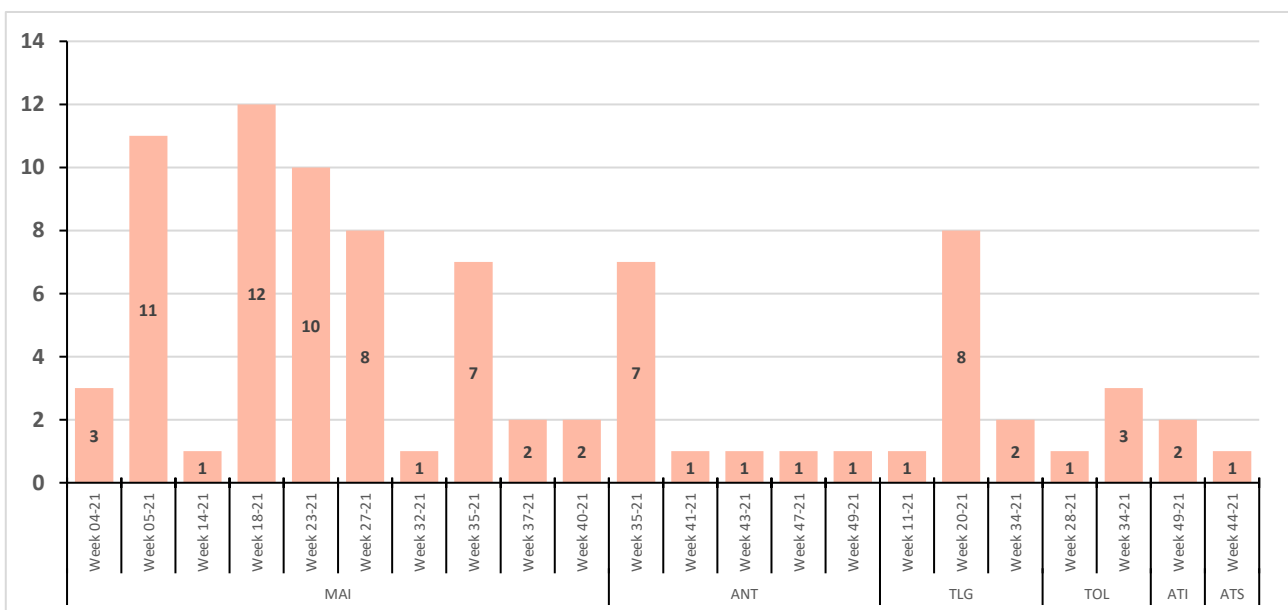


Figure 2 : Nombre de virus VDPV1c détectés par zone de prélèvement et par semaine en 2021.

MAI : Mahajanga I ; ANT : Antananarivo renivohitra ; TLG : Tolagnaro ; TOL : Toliara I ; ATI : Antsiranana I ; ATS : Antsohihy.

Tableau 2 : Résultats de l'isolement viral des échantillons d'eaux usées par zone de collecte en 2021

	ENPV (%)	PV-SL (%)	PV1 disc. (%)	PV1-SL +ENPV (%)	PV3-SL +ENPV (%)	PV1 disc. +PV3-SL (%)	PV1-SL+PV3SL + ENPV (%)	PV1-SL+PV3-SL +PV1 disc. (%)	PV3-SL+PV1 disc. +ENPV (%)	NEV (%)	Nég. (%)	Total (%)
Antananarivo	87 (23,0)	58 (15,3)	5 (1,3)	1 (0,3)	4 (1,1)	3 (0,8)	0 (-)	1 (0,3)	0 (-)	0 (-)	3 (0,8)	162 (42,7)
Antsiranana I	4 (1,1)	0 (-)	1 (0,3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	4 (1,1)	9 (2,4)
Antsohihy	2 (0,5)	0 (-)	1 (0,3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0,3)	4 (1,1)
Mahajanga I	36 (9,5)	17 (4,5)	9 (2,4)	0 (-)	3 (0,8)	7 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,5)	2 (0,5)	12 (3,2)	90 (23,7)
Toamasina I	6 (1,6)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	3 (0,8)	9 (2,4)
Tolagnaro	25 (6,6)	3 (0,8)	3 (0,8)	0 (-)	0 (-)	1 (0,3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (0,3)	18 (4,7)	51 (13,5)
Toliary I	22 (5,8)	14 (3,7)	0 (-)	0 (-)	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (-)	0 (-)	13 (3,4)	54 (14,2)
Total général	182 (48,0)	92 (24,3)	19 (5,0)	1 (0,3)	8 (2,1)	13 (3,4)	2 (0,5)	3 (0,8)	2 (0,5)	3 (0,8)	54 (14,2)	379 (100)

ENPV : Entérovirus non polio ; PV-SL : Poliovirus vaccinal ; PV1 disc. : Poliovirus discordants ; Nég. : Négatif.

V. Impact

A Madagascar, les résultats de la surveillance environnementale obtenus en 2021 ont permis de suivre l'épidémie à VDPV1c qui a débuté en 2020. Ainsi, cette épidémie a commencé à Farafangana (Est) en septembre 2020 chez un individu atteint de PFA. Cette importante découverte pourrait menacer la certification de Madagascar comme pays indemne de la polio. La flambée des VDPV1c est due à la persistante d'une faible couverture vaccinale dans la population malgache contre la poliomyélite en partie due à une certaine réticence de la population vis-à-vis de la vaccination. Suite à la découverte de ces virus VDPV1c, deux campagnes de vaccination ont été organisées du 28 au 30 juin et du 4 au 6 août 2021 dans 15 régions de Madagascar (Amoron'i Mania, Analamanga, Analanjirifo, Androy, Anosy, Atsimo andrefana, Sud-est, Atsinanana, Boeny, Haute Matsiatra, Ihorombe, Melaky, Menabe, Vakinankaratra et Vatovavy Fitovinany). Par ailleurs, la réussite de la surveillance repose sur l'appui des bailleurs de fond (OMS et UNICEF) et sur la collaboration étroite des agents de santé locaux et des responsables au niveau régional qui assurent le bon fonctionnement des échantillonnages qui seront acheminés au laboratoire.

VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-Polio-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 22/02/2022
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, en raison de problèmes logistiques pour le transport aérien des prélèvements, les Comores n'envoient plus leurs échantillons à Madagascar depuis 2016. Ils les adressent au « *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 de moins de 15 ans 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 2021 sont rapportés dans la figure 1. Il est à noter qu'aucun prélèvement n'a été adressé au LNR aux mois de janvier, février, novembre et décembre 2021 en raison d'une rupture de stock de kits de prélèvement sur le terrain. Ainsi, 224 prélèvements ont été reçus au niveau du laboratoire. Le taux moyen de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) en 2021 a été de 18,3%, ce qui est largement supérieur au critère de la surveillance de PFA ($\geq 10\%$). Par ailleurs, six prélèvements sont sortis positifs au Poliovirus (vaccinal de type 1 et 3) (Figure 1).

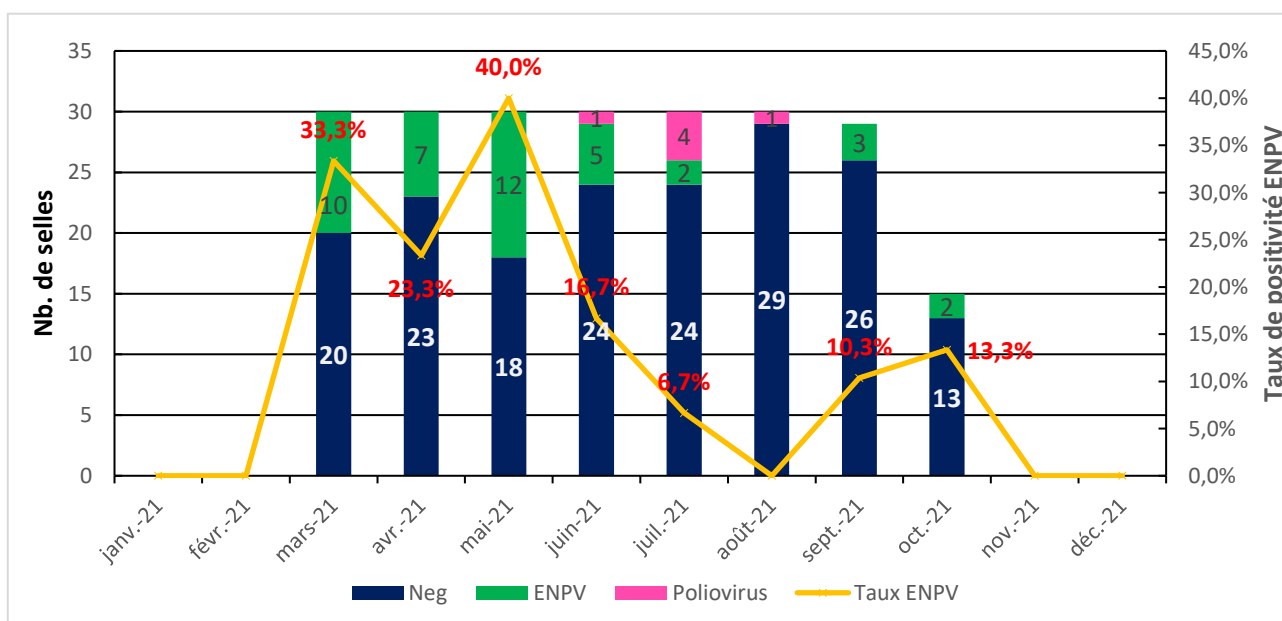


Figure 1 : Résultats de l'isolement viral et du taux de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) dans des selles d'enfants sains dans la Région de Melaky en 2021.

En outre, depuis décembre 2021, la surveillance de la circulation des poliovirus chez les enfants sains (< 15 ans) est effective dans le district de Tsihombe (région Androy). Dans ce cadre, le point focal de district envoie, au LNR Polio, 15 prélèvements de selles par mois. En décembre 2021, le test d'isolement viral a montré que cinq de ces prélèvements étaient positifs en ENPV.

III. Synthèse des activités de surveillance

Au cours de l'année 2021, le laboratoire a analysé 1 664 échantillons de selles parmi lesquels 1 216 (73,1%) étaient issus de cas de PFA et 448 (26,9%) de sujets contacts. Parmi les cas de PFA, cinq cas (10 selles) provenaient de l'île Maurice, 604 cas (1 206 selles) de Madagascar (pour deux cas, il manquait le deuxième échantillon). L'isolement sur cellules et l'analyse moléculaire ont permis d'identifier 210 ENPV, 33 Poliovirus vaccinaux de type 3 (PV3 SL), 28 Poliovirus vaccinaux de type 1 (PV1 SL), 19 mélanges de PV1 et PV3 vaccinaux (PV1+3 SL), et 47 virus dérivés de poliovirus vaccinal (VDPV) de type 1 (**Tableau 1**).

Ces virus VDPV1 ont été isolés à partir de 21 prélèvements obtenus de 12 cas de PFA et 26 prélèvements des cas contacts de PFA. Ils étaient répartis dans 11 districts de sept régions de Madagascar. La différence en nucléotide (nt) ou divergence nucléotidique par rapport à la souche de référence (Sabin1) variait de 1,4 à 4,4%. Considérant que 1% de divergence nucléotidique correspond à une année de circulation dans la nature, ces virus ont circulé dans l'environnement de 17 à 53 mois avant leur collecte (isolement en laboratoire). (**Tableau 2**).

Tous les prélèvements en provenance de l'île Maurice étaient conformes (i.e. 1 cas avec 2 selles collectées à 24 à 48h d'intervalle et dans les 14 jours après le début de la maladie) ; aucun entérovirus n'a été isolé (**Tableau 1**).

En termes de performance de la surveillance, 99,6% des échantillons ont été collectés en adéquation avec les recommandations. Par rapport à l'année 2020, il y a eu une amélioration sur la durée d'acheminement des échantillons du terrain au laboratoire (≤ 72 h) et d'envoi des résultats au ministère (≤ 14 jours après la réception des échantillons au laboratoire) (**Tableau 3**).

En 2021, les 114 districts sanitaires de Madagascar (100%) ont notifié au moins un cas de PFA. Le taux d'isolement d'ENPV a été de 12,7% (210/1 654). Il était de 9,7% (117/1 206) chez les cas de PFA et de 20,8% parmi les sujets contacts (93/448).

IV. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre des cas de PFA notifiés par pays et les souches isolées en 2021

Pays	Nb. de cas (Nb. de selles)	Contacts	Nb. d'isolats identifiés*
Madagascar	604 (1206)	448	210 ENPV ; 33 PV3 SL ; 19 PV1+3 SL ; 28 PV1 SL ; 47 VDPV1
Ile Maurice	5 (10)	0	0

* ENPV : Entérovirus non polio ; PV SL : Poliovirus Sabin-like ; VDPV : Virus dérivé de poliovirus vaccinal.

Tableau 2 : Caractéristiques des VDPV1 isolés en 2021

Régions	Districts	Nb. cas (selles)	Nb. contacts	Dates de collecte	Divergence nucléotidique (%)	Temps de circulation (mois)
Boeny	Mahajanga II	1 (2)	1	Sem. 31 et 40	1,4 - 4,3	17 - 52
Boeny	Ambato-Boeny	1 (1)	1	Sem. 29 et 31	3,5 - 3,6	42 - 40
Boeny	Mitsinjo	2 (2)	8	Sem. 10, 11 et 18	3,1 - 3,5	37 - 42
DIANA	Ambanja	0	3	Sem. 52	3,7 -- 4,2	45 -50
Sofia	Analalava	2 (4)	0	Sem. 44 et 48	3,5 - 4,0	42 - 45
Menabe	Belo Tsiribihina	1 (2)	2	Sem. 31 et 40	1,7 - 2,1	20 - 25
Atsimo andrefana	Ampanihy (+Sakaraha)	1 (2)	5	Sem. 8, 33 et 41	1,7 - 4,1	20 - 49
Atsimo andrefana	Toliary II	1 (2)	3	Sem. 23, 26 et 28	3,3 - 3,6	40 - 44
Sud-est	Vangaindrano	2 (4)	2	Sem. 9, 13 et 17	3,4 - 3,6	41 - 44
Sud-est	Vondrozo	0	1	Sem. 13	3,4	41
Anosy	Betroka	1 (2)	0	Sem. 50	4,4	53
Récapitulatif		12 (21)	26	Sem. 8 à 52	1,4 - 4,4	17 - 53

Sem. : semaine.

Tableau 3 : Performance de la surveillance des cas de PFA à Madagascar de 2019 à 2021.

Critères	Performance attendue	2019	2020	2021
Nombre de cas de PFA	176	612	635	604
Nombre d'échantillons analysés	352	2 757	2 515	1 654
Echantillons adéquats	≥ 80%	94,5%	92,5%	99,6%
Réception au labo ≤ 3 jours	≥ 80%	72,4%	53,0%	85,3%
Rendu des résultats ≤ 14 jours	≥ 80%	92,7%	54,8%	93,5%
Taux d'Entérovirus non polio isolés	≥ 10%	12,8%	11,8%	12,7%
Poliovirus isolés	-	44	29	127
Résultat "Proficiency test" isolement	≥ 90%	100%	100%	-
Résultat "Proficiency test" DIT et VDPV	≥ 90%	95%	90%	100%

DIT : Différenciation intratypique ; VDPV : Virus dérivé de poliovirus vaccinal.

V. Impact

La surveillance des cas de PFA à Madagascar est fonctionnelle. Elle a permis en 2021 d'isoler des virus de type VDPV1 dans les districts d'Ambanja, Ambato-Boeny, Ampanihy (avec les contacts de cas à Sakaraha), Analalava, Belo Tsiribihina, Betroka, Mahajanga II, Mitsinjo, Toliary II, Vangaindrano et Vondrozo. L'analyse des séquences de ces virus a montré une divergence en nucléotide de 1,4% à 4,4% par rapport au virus de référence (Sabin1). Ceci suggère qu'ils ont déjà circulé au moins 1,4 ans dans le milieu naturel. Au final, l'analyse phylogénétique des souches a permis de les classer comme VDPV1 circulant (VDPV1c). Suite à la découverte de ces virus VDPV1, deux campagnes de vaccination ont été organisées du 28 au 30 juin et du 4 au 6 août 2021 dans 15 Régions de Madagascar (Amaron'i Mania, Analamanga, Analanjirofo, Androy, Anosy, Atsimo andrefana, Sud-est, Atsinanana, Boeny, Haute Matsiatra, Ihorombe, Melaky, Menabe, Vakinankaratra et Vatovavy Fitovinany).

Enfin, le LNR Polio a passé le test de compétence pour la différenciation intratypique en temps réel avec un score de 100%.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Validation of a redesigned pan-poliovirus assay and real-time PCR platforms for the global poliovirus laboratory network.** Sun H, Harrington C, Gerloff N, Mandelbaum M, Jeffries-Miles S, Apostol LNG, Valencia MAD, Shaukat S, Angez M, Sharma DK, Nalavade UP, Pawar SD, Pukuta Simbu E, Andriamamonjy S, Razafindratsimandresy R, Vega E. *PLoS One*. 2021 Aug 6;16(8):e0255795. doi: 10.1371/journal.pone.0255795. eCollection 2021. **IF : 3,240.**
- **Efforts Towards Polio Eradication in Madagascar: 1997 to 2017.** Nimpa MM, Razafiarivao NR, Robinson A, Fidiniaina MR, Razafindratsimandresy R, Masembe YV, Bodohanta CR, Kouadio IK, Nyazy IKK, Simpire M, Ndiaye CF, Okeibunor JC. *J Immunol Sci*. 2021 Apr 13; Spec Issue (2):1102. doi: 10.29245/2578-3009/2021/S2.1102. **IF: 0.**

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 04/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Lalaina ARIVONY NOMENJANAHARY , Unité de Virologie, lalaina@pasteur.mg - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : rage, surveillance			

I. Contexte et justification

La rage est endémique à Madagascar et est essentiellement canine. La surveillance biologique de la rage y 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 (LNR) pour la rage. Pour les animaux, le laboratoire reçoit soit des têtes d'animaux soit des cerveaux. Pour les cas humains, le LNR reçoit soit une biopsie de peau prélevée au niveau de la nuque, soit un prélèvement de cerveau ou 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 les techniques de RT-PCR en temps réel. Le diagnostic de la rage, pris en charge en totalité par l'IPM, est assuré à titre gratuit pour la population malagasy.

II. Faits marquants de l'année

En 2021, le LNR a participé à un contrôle qualité organisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) de France. Une nouvelle technique moléculaire plus sensible et plus spécifique a également été mise en place.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2021, le LNR a reçu 1 échantillon prélevé sur un cas humain suspect et 59 échantillons d'animaux.

Cas suspect humain : Il s'agissait d'un enfant de sept ans vivant dans le district d'Antananarivo Atsimondrano, mordu par un chien environ trois semaines avant la date de début des symptômes. L'issue du chien mordeur était non documentée, l'échantillon de l'enfant s'est révélé positif au virus rabique.

Cas suspects animaux : Sur les 59 échantillons d'animaux, les échantillons de chiens prédominaient correspondant à 83% des cas (N=49), suivis de ceux de bovins 8% (N=5), de chat 5% (N=3), de lapin (N=1) et de lémurien (N=1). Les échantillons provenaient de 18 districts avec une confirmation de la circulation rabique pour 16 d'entre eux (**Figure 1**). Trois chats, 44 chiens, le lémurien et le lapin étaient mordeurs. Huit chiens parmi les 49 étaient sans propriétaire.

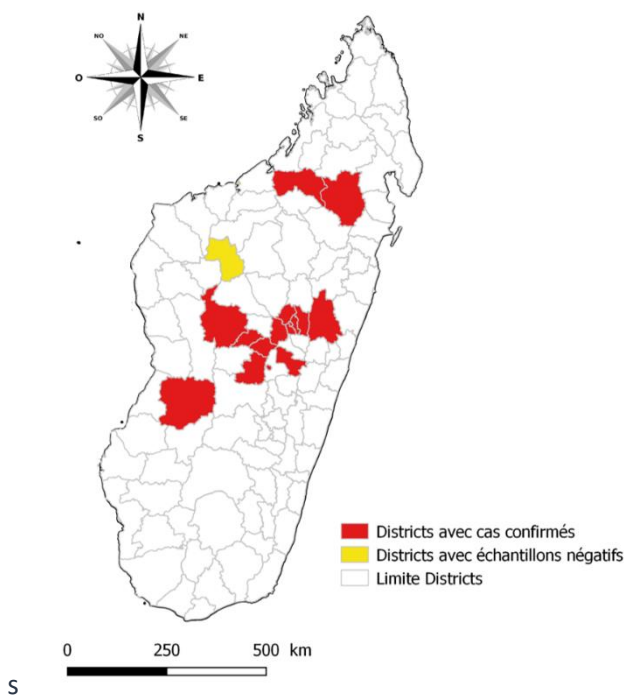
Parmi les échantillons animaux reçus, quatre n'ont pu être testés du fait de l'état de l'échantillon à la réception. Parmi les échantillons testés, 38 (69,1%) étaient positifs au virus de la rage. Les résultats par espèces sont représentés dans le tableau 1.

IV. Impact

En dépit du manque d'exhaustivité de cet échantillonnage et du manque de représentativité géographique, les résultats obtenus ces dernières années dans le cadre de la surveillance laboratoire de la rage permet de mesurer l'ampleur des efforts à fournir pour l'objectif de l'élimination de la rage humaine transmise par les chiens en 2030.

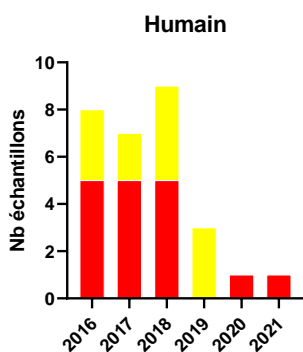
Tableau 1 : Résultats des analyses rage effectuées sur les différents échantillons animaux reçus en 2021.

Espèce animale	Reçus	Testés	Positifs	% positivité
Chien	49	46	34	73,9
Chat	3	3	1	33,3
Bovin et autres	7	6	3	50,0
Total	59	55	38	69,1



District	# Echantillons	# Cas Confirmés
Antananarivo Renivohitra	11	5
Antananarivo Atsimondrano	11	5
Antananarivo Avaradrano	9	6
Ambohidratrimo	2	1
Antanifotsy	2	1
Antsirabe I	4	4
Arivonimamo	1	1
Betafo	1	1
Faratsiho	3	3
Manjakandriana	5	4
Soavinandriana	1	1
Tsiroanomandidy	1	1
Mahajanga I	1	0
Kandreho	1	0
Mandritsara	2	2
Port-Berge (Boriziny-Vaovao)	1	1
Moramanga	2	1
Mahabo	1	1

Figure 1 : Répartition géographique des cas de rage animale rapportés par le LNR à Madagascar en 2021.



A

Figure 2A : Résultats des échantillons prélevés chez les cas humains suspects de rage (2016 – 2021).

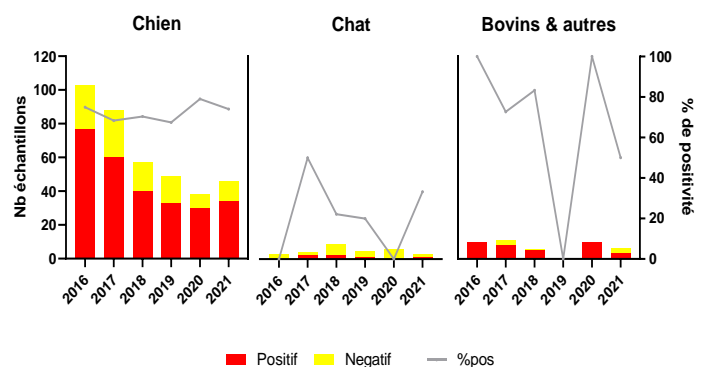


Figure 2B : Résultats des échantillons prélevés chez les animaux suspects de rage selon l'espèce (2016 – 2021).

V. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-SARI-RSV		Surveillance hospitalière du VRS associé aux SARI chez les enfants de moins de 5 ans	
Correspondant : Vincent LACOSTE		Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - Philippe DUSSART , Unité de Virologie (jusqu'en août 2021), pdussart@pasteur.mg - 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 20/02/2022 Lieu des travaux Madagascar Budget total 183 651,90 €	
Co-investigateur hors IPM : Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Épidémiologique et Riposte, Ministère de la Santé Publique			
Date début : 01/01/2020	Date fin : 31/12/2022		
Financements : USAID , Research, Innovation, Surveillance and Evaluation (RISE) Project (Cooperative Agreement N° 72068719CA00001)			
Mots-clés : VRS, SARI, surveillance, hôpital, Madagascar			

I. Contexte et justification

A Madagascar, le virus respiratoire syncytial (VRS) et ceux de la grippe sont les principaux virus associés aux infections respiratoires aiguës (IRA) chez les enfants de moins de 5 ans. En effet, près de 39% et 18% des cas d'hospitalisation liés aux IRA sont positifs pour ces virus, respectivement. L'incidence nationale du VRS et de la grippe est estimée respectivement à 11 299 et 4 468 hospitalisations par an chez cette population d'âge. 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 (GISRS). Madagascar fait partie des pays pilotes chargés de mettre en œuvre une telle surveillance.

II. Objectifs

Les objectifs sont de :

- Fournir des données factuelles aux autorités sanitaires concernant la charge de morbidité chez les enfants de moins de 5 ans, y compris les groupes à risque (immunocompromis, prématuré) ;
- 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

Trois hôpitaux à Antananarivo sont impliqués dans cette activité : le Centre Hospitalier de Soavinandriana (Cenhosoa), le Centre Hospitalier Universitaire de Tsaralalana (CHUMET), et le Centre Hospitalier Universitaire Analakininina Toamasina (CHU AT). 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. Un diagnostic rapide sur place en VRS et grippe utilisant l'outil innovant SOFIA a été réalisé suivi d'une confirmation par PCR au laboratoire dans le cadre de la surveillance biologique. Les résultats de la PCR et de l'outil SOFIA ont été comparés afin d'évaluer l'efficacité de ce dernier. Un sous-ensemble d'échantillons positifs pour le VRS et la grippe a été envoyé au CDC d'Atlanta et au Francis Crick Institute à Londres pour la sélection des souches vaccinales grippales et le séquençage génomique. Afin de renforcer le diagnostic de la COVID-19 dans le pays, tous les prélèvements reçus ont également été testés pour le SARS-CoV-2.

IV. Résultats et discussion

Au total, 549 échantillons ont été collectés dans les trois hôpitaux. L'âge moyen des patients inclus était de 12 mois dont la plupart âgés de moins de 6 mois (36,1% ; 198/549). Le taux de positivité en VRS, en grippe et en SARS-CoV-2 a été respectivement de 29,3% (161/549), 4,4% (24/549) et 6,1% (33/549). La toux, la dyspnée, l'écoulement nasal et le tirage intercostal (respectivement $p < 0.001$) ont été les signes évocateurs d'une infection à VRS pris en compte par les cliniciens afin d'identifier rapidement les infections causées par ce virus pendant sa période épidémique sans nécessairement procéder à une confirmation en laboratoire. Les groupes d'âge <6 mois (OR=4,2) et 12-24 mois (OR=2,6) ainsi que les patients de sexe masculin (OR=3,3) présentaient un risque plus élevé d'aggravation au cours de l'infection par le VRS. Ces groupes de population devraient être prioritaires pour la vaccination, lorsque cette dernière sera disponible.

Au total, 307 échantillons nasopharyngés ont été considérés pour évaluer le kit SOFIA. Le tableau ci-dessous résume les résultats de performance de SOFIA en prenant comme référence les résultats de la PCR. Pour la grippe, une concordance de 99,7% entre les deux techniques a été obtenue. Pour le VRS, 84% de concordance a été obtenu. Des améliorations doivent être apportées afin d'augmenter la performance de l'outil de diagnostic SOFIA afin que celui-ci puisse être déployé au niveau des sites hospitaliers. Des échantillons positifs en SOFIA mais négatifs en PCR ont été envoyés au CDC d'Atlanta pour confirmation et séquençage.

Tableau 1 : Performances du kit SOFIA par rapport à la PCR

	Se	Sp	PPV	NPV	Concordance
RSV	71,4%	90,9%	82,5%	84,1%	84,0%
Grippe	66,7%	100%	100%	99,7%	99,7%

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; PPV : valeur prédictive positive ; NPV : valeur prédictive négative.

V. Impacts

Les données factuelles obtenues, telles que la charge de morbidité, les caractéristiques cliniques et les groupes à risque d'infections sévères pourraient guider (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 permettra aux cliniciens d'identifier rapidement l'agent causal en cas d'épidémie d'IRA.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- Néant

VI.2. Communications orales

- **Surveillance of RSV-related SARI in Madagascar.** WHO virtual meeting to review progress in phase-2 of the RSV surveillance based on the GISRS. 18, 21-22 juin 2021.

VI.3. Communications affichées

- **Impact of Covid-19 outbreak on the circulation patterns of seasonal respiratory viruses in Madagascar.** ISIRV-WHO virtual Conference. Covid-19, Influenza and RSV: Surveillance-informed prevention and treatment. 19-21 octobre 2021
- **Epidemiological and biological aspects of RSV based on 11 years-surveillance of SARI in Madagascar.** 6th ResVINET virtual Conference. 10-12 novembre 2021.

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 01/02/2022	
Responsable(s) de l'activité : - Frédérique RANDRIANIRINA , Centre de Biologie Clinique, frederique@pasteur.mg		Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar	
Mots-clés : laboratoire de biologie médicale polyvalent, 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, le laboratoire à Ambatofostikely étant ouvert 24h/24 et 7j/7.

Le CBC travaille en collaboration avec le laboratoire CERBA pour la sous-traitance des analyses qu'il ne réalise pas au sein du laboratoire. Cette sous-traitance a été interrompue durant 11 mois en 2021 en raison de la crise sanitaire liée à la COVID-19 et n'a repris qu'après la réouverture des frontières en décembre 2021.

Le CBC est aussi Centre national de référence des salmonelles, shigelles et du choléra avec le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement, et Centre biologique national de surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Le plateau technique comprend 4 secteurs d'activités : Hématologie, Microbiologie, Biochimie et Sérologie, Anatomopathologie. L'accueil et le secrétariat constituent les secteurs Pré et Post-analytiques. Les panels d'analyses sont présentés dans le catalogue du laboratoire disponible 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. Enfin, le laboratoire est accrédité par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189.

II. Faits marquants de l'année

Une hausse significative des activités du laboratoire de 58% a été observée par rapport à 2020. Cette hausse est à mettre en relation avec l'augmentation des demandes d'analyses lors de la deuxième vague de la COVID-19, entre mars et juin 2021. De plus, en décembre 2021, le CBC a maintenu son accréditation par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2021, le CBC a pris en charge **212 572 dossiers** pour une activité de **71 962 173 B**.

Tableau 1 : Nombre de dossier pris en charge

Secteur	Demandes	Nombres de B
Pré analytique	27 573	506 418
Biochimie/sérologie	145 087	50 467 295
Hématologie	103 835	14 626 935
Microbiologie	24 679	4 213 680
LACP	6 409	1 914 220
CERBA	2 175	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 2021, le CBC a pris en charge 19 839 échantillons pour examens bactériologiques (tableau 2), dans le cadre de ses activités de diagnostic.

Tableau 2 : Répartition des prélèvements selon leur type

Types de Prélèvements	Nombres de prélèvements	Bactéries fréquemment isolées
ECBU	10 148	- <i>E. coli</i> - Autres entérobactéries - <i>Enterococcus</i> - Autres bactéries
Prélèvements génitaux	5 349	- <i>E. coli</i> et <i>S. agalactiae</i> - Entérobactéries - <i>N. gonorrhoeae</i>
Coprocultures	1 014	- Campylobacter - Shigelles - Salmonelles
Hémocultures	1 130	- Entérobactéries - BGN non fermentaires - <i>Staphylococcus</i> spp.
Prélèvements respiratoires (expectorations, lavages broncho-alvéolaires...)	681	- <i>S. pneumoniae</i> - Entérobactéries - <i>H. influenzae</i>
Prélèvements de suppurations superficielles	493	- Entérobactéries - <i>S. aureus</i>
Prélèvements de suppurations profondes	161	- Entérobactéries - BGN non fermentaires
Prélèvements de la sphère ORL	246	- <i>H. influenzae</i> - <i>S. pneumoniae</i> - Levures et Champignons
Prélèvements de Bactériologie diverses	30	- Entérobactéries
Liquides de ponction (LCR, Ascite, liquide pleural ...)	565	- Entérobactéries - <i>S. pneumoniae</i>
Bout de cathéter ou dispositifs médicaux	22	- Entérobactéries - BGN non fermentaires

Sur les 19 839 prélèvements, le laboratoire a isolé et identifié **3 249** 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 2020.

Tableau 3 : Résistance des entérobactéries aux antibiotiques

Genre ou espèce	TOTAL	AMP (%)	AMC (%)	CRO et/ou CTX (%)	CIP (%)	AMIK (%)	GEN (%)	CARBA (%)
E.coli	1623	1307 (81%)	419 (26%)	483(30%)	686 (42%)	190 (12%)	859 (53%)	41 (2.5%)
Proteus	83	49** (60%)	13 (16%)	11(13%)	16 (19%)	4 (5%)	28 (34%)	0
Klebsiella	397	397* (100%)	151 (38%)	172 (43%)	172 (43%)	32 (8%)	199 (50%)	24 (6%)
Enterobacter	122	122* (100%)	122* (100%)	63 (52%)	58(48%)	17 (14%)	78 (64%)	28 (23%)
Citrobacter	32	32* (100%)	32** (100%)	17 (53%)	18 (56%)	3 (2%)	16 (50%)	5 (16%)
Entérobactéries spp	58	42** (72%)	44** (76%)	14 (24%)	14 (24%)	32 (55%)	27 (47%)	7 (12%)
Entérobactéries	2315	1949 (84%)	781 (34%)	760 (33%)	964(42%)	278 (12 %)	1207 (52%)	105 (4.5%)

AMP : ampicilline ; AMC : amino penicilline + acide clavulanique ; CRO : ceftriaxone ; CTX : cefoxitine (C3G) ; CIP : ciprofloxacine ; AMIK : amikacine ; GEN : gentamicine ; CARBA : carbapénème (ertapénème) ; % : pourcentage de résistance ; *Résistance naturelle ** Résistance naturelle pour certaines espèces
Note :

- Les Entérobactéries spp sont les plus résistantes 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 principalement des souches nosocomiales.

On note en 2021 une hausse de la résistance aux C3G, QUINILONES, AMIKACINE, GENTAMICINE ET CARBAPENEMES.

Tableau 4 : Résistance des BGN non fermentaires aux antibiotiques.

Genre ou espèce	TOTAL	TCC (%)	TZP (%)	CAZ (%)	FEP (%)	IMI (%)	AMIK (%)	CIP (%)
Pseudomonas spp	132	105 (80%)	85 (64%)	85 (64%)	82 (62%)	72 (54%)	67 (51%)	89 (67%)
Acinetobacter spp	68	53 (80%)	54 (69%)	66 (97%)	47 (44%)	43 (63%)	47 (69%)	68 (100%)

TCC : ticarcilline + acide clavulanique ; TZP : piperacilline + tazobactam ; CAZ : ceftazidime (C3G) ; FEP : cefpirome (C4G) ; IMI : imipénème ; CIP : ciprofloxacine ; % : pourcentage de résistance.

Note :

- Les bactéries RESISTANTES aux C3G (CAZ) sont fréquemment MULTIRESISTANTES avec les fluoroquinolones et les Aminosides.

On note en 2021 une hausse très importante de la résistance aux C3G, CEFEPIME, IMIPENEME et QUINILONES.

Tableau 5 : Résistance des *S. aureus* aux antibiotiques

Genre ou espèce	TOTAL	METI R (%)	ERY (%)	GENTA (%)	VANCO (%)
<i>S. aureus</i>	247	31 (13%)	45 (18%)	65 (26%)	NT

METI : méticilline ou SARM ; ERY : érythromycine ; GENTA : gentamycine, VANCO : vancomycine.

Note : Les souches METICILLINE RESISTANTES sont souvent isolées des prélèvements hospitaliers.

On note une stabilité des SARM (12% en 2020 vs 13% en 2021) et une hausse significative de la résistance à la GENTAMICINE (8% en 2020 vs 26% en 2021).

Tableau 6 : Résistance des *S. pneumoniae* aux antibiotiques

Genre ou espèce	TOTAL	PSDP (%)	ERY (%)	CRO (%)	VANCO (%)
<i>S. pneumoniae</i>	33	6 (18%)	10 (30%)	2 (6%)	0

PSDP : Pneumocoques à sensibilité diminuée aux pénicillines ; ERY : érythromycine ; CRO : ceftriaxone ; VANCO : vancomycine.

On note une baisse significative des PSDP (39% en 2020 vs 18 % en 2021)

Tableau 7 : Résistance des *H. influenzae* aux antibiotiques

Genre ou espèce	TOTAL	AMC (%)	NAL (%)	SXT (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	24	18 (75%)	8 (30%)	22 (93%)

AMC : amino pénicilline + acide clavulanique ; NAL : acide nalidixique ; SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprime.

On note une augmentation de la résistance à l'AMC (65% en 2020 vs 75% en 2021) et au SXT (82% en 2020 vs 93% en 2021).

Tableau 8 : Résistance des *S. agalactiae* aux antibiotiques

Genre ou espèce	TOTAL	AMP (%)	ERY (%)	SXT (%)	GLYCOP (%)
<i>S. agalactiae</i>	64	0 (0%)	13 (20%)	9 (14%)	5 (8%)

AMP: ampicilline; ERY: érythromycine; SXT: sulfaméthoxazole- triméthoprime; GLYCO: glycopeptides

Tableau 9 : Résistance des *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques

Genre ou espèce	TOTAL	CIP (%)	CRO (%)	SPCTINO (%)	AZYT (%)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	34	33 (97%)	1 (3%)*	Non testé	5 (12%)

CIP : ciprofloxacine ; CRO : ceftriaxone ; SPCTINO : spectinomycine ; AZYT : azytromycine.

La résistance des souches aux C3G a légèrement diminué par rapport en 2020 (ceftriaxone en dose unique). Elle reste 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 surveiller.

Tableau 10 : Résistance des *Enterococcus spp* aux antibiotiques

Genre ou espèce	TOTAL	AMP (%)	FQ (%)	VANCO (%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	293	0	73 (25%)	15 (3%)
<i>Enterococcus faecium</i>	30	18 (84%)	16 (53%)	2 (7%)
<i>Enterococcus spp</i>	9	2	1	5
<i>Enterococcus total</i>	332	20 (6%)	90 (27%)	22 (7%)

V. Impact

L'ouverture du laboratoire à Ambatofostikely 24h/24 et 7j/7 au service du public, la présence d'un centre de prélèvements à Ankorondrano et le délai de rendu des résultats demandés en urgence dans les deux heures suivant la prise en charge à l'accueil, ont largement contribué à l'amélioration de la prise en charge des patients et ainsi qu'à la hausse des activités en 2021 malgré les crises sociales et économiques liées à l'épidémie de la 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

- ***Corynebacterium diphtheriae* Infection in Mahajanga, Madagascar: First Case Report.** Rakotomalala RS, Andrianirina ZZ, Ratsima E, Randrianandraina P, Randrianirina F, Edosoa GT, Rabenandrianina T, Badell E, Toubiana J, Andrianarimanana D, Brisse S, Rasamindrakotroka A. *J Trop Pediatr.*, Volume 67, Issue 1, February 2021, fmaa064, doi: 10.1093/tropej/fmaa064. **IF: 1,165.**
- **Factors associated with stunted Growth in Children under five years in Antananarivo, Madagascar and Bangui, Central African Republic.** Vonaesch P, Djorie SG*, Kandou KJE*, Rakotondrainipiana M*, Schaeffer L*, Andriatsalama PV, Randriamparany R, Gondje BPG, Nigatoloum S, Vondo SS, Etienne A, Robinson A, Hunald FA, Raharimalala L, Giles-Vernick T, Tondeur L, Randrianirina F, Bastaraud A, Gody J-C, Sansonetti PJ**, Randremanana RV**, AFRIBIOTA Investigators. *Maternal Child Health J.* 2021 Aug 12. doi: 10.1007/s10995-021-03201-8. **IF: 2,276.**
- **Severe bacterial neonatal infections in Madagascar, Senegal, and Cambodia: A multicentric community-based cohort study.** Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Chheang R, Randrianirina F, Seck A, Ratsima EH, Andrianirina ZZ, Diouf JB, Abdou AY, Goyet S, Ngo V, Pring L, Sok T, Padget M, Sarr FD, Borand L, Garin B, Collard JM, Herindrainy P, De Lauzanne A*, Vray M*, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, BIRDY study group. *PLoS Med.* 2021 Sept 28; 18(9):e1003681. doi: 10.1371/journal.pmed.1003681. **IF: 11,069.**

VI.2. Communications orales

- Néant

VI.3. Communications affichées

- Néant

CBC-LACP		Laboratoire d'anatomocytopathologie	
Correspondant : Vololonantenaina Clairette RAHARISOLO		Email : claire@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 23/02/2021
Responsable(s) de l'activité : - Vololonantenaina Clairette RAHARISOLO , Centre de Biologie Clinique claire@pasteur.mg		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: laboratoire d'anatomocytopathologie			

I. Contexte et justification

Le laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (LACP) est un secteur du Centre de Biologie Clinique (CBC) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) dirigé par le Docteur Frédérique RANDRIANIRINA. Comme tous les autres secteurs du service, nos activités de diagnostic occupent 100% de notre temps de travail. Les panels d'analyses sont présentés dans le catalogue du laboratoire en ligne (<http://www.pasteur.mg>).

II. Faits marquants de l'année

L'année 2021 a été marquée par une augmentation significative de 38% des activités en nombre de B (Figure 1) et une activité nettement diminuée au moment des deux vagues de la COVID-19 à Madagascar en avril-mai et en décembre 2021 (Figure 2).

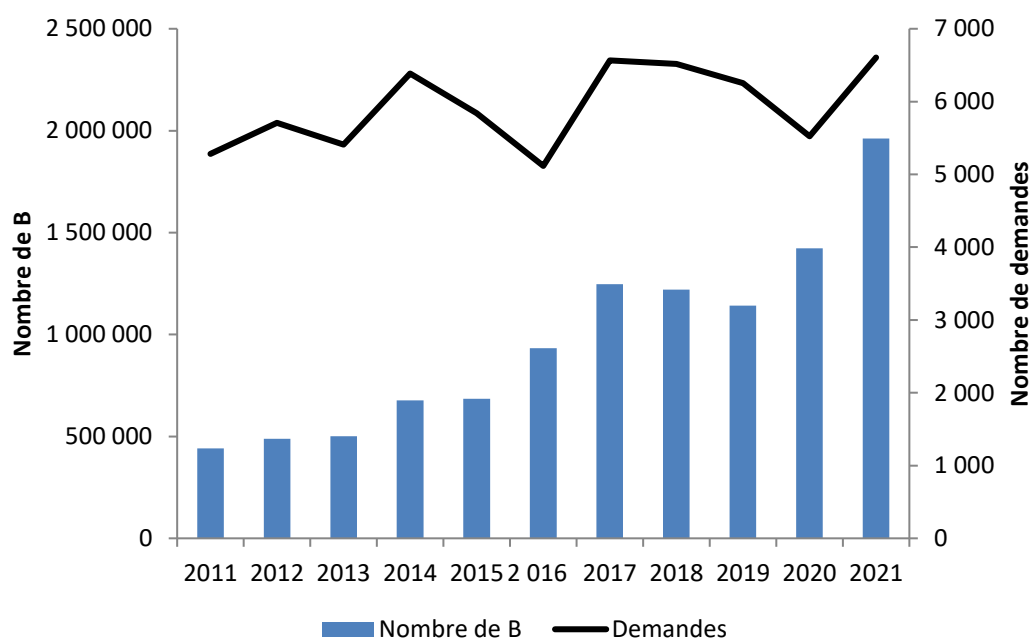


Figure 1 : Evolution des activités du LACP de 2011 à 2021.

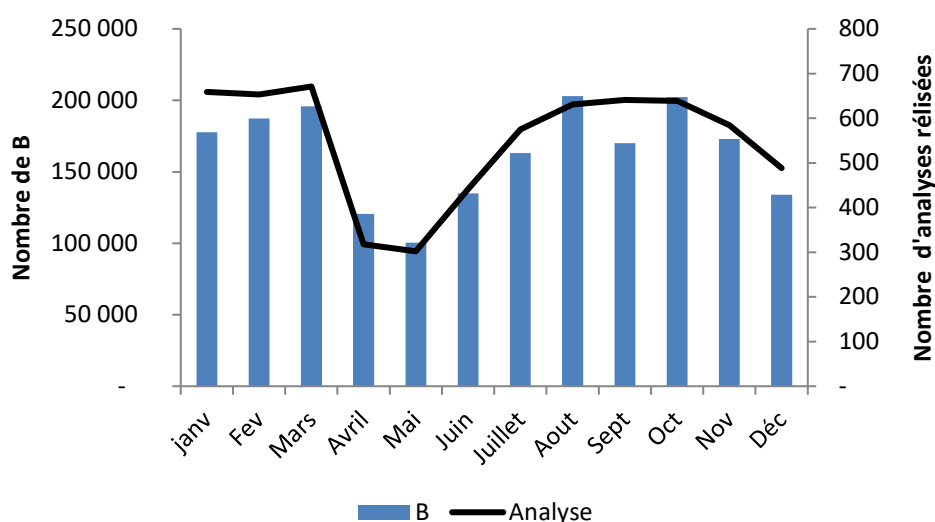


Figure 2 : Evolution mensuelle des activités du LACP en 2021.

III. Tableaux de l'activité synthétique annuelle

En 2021, le LACP a pris en charge 6 440 demandes correspondant à 6 603 examens effectués pour une activité de 1 961 930 B. Notons qu'un dossier enregistré peut contenir jusqu'à 3 demandes d'analyses ou plus.

Tableau 1 : Comparaison du nombre de demandes en 2021 et 2020.

	2021		2020	
	n	B	n	B
Frottis cervicaux utérins	3 673	661 140	3 085	523 340
Examens anatomo-pathologiques et immunohistochimiques	2 127	1 196 990	1 819	765 840
Cytoponctions/ cytologies diverses	640	103 800	743	133 620
	6 440	1 961 930	5 647	1 422 800

III.1. Examens anatomopathologiques du 1er janvier au 31 décembre 2021

Durant l'année 2021, 2 290 examens anatomopathologiques dont 199 examens immunohistochimiques ont été réalisés, correspondant à 2 127 demandes. En moyenne, nous réalisons mensuellement 190 examens anatomopathologiques et 17 études immunohistochimiques. Les biopsies représentent 48,7% (n=1 115) des prélèvements traités soit un nombre de B de 287 270. Les pièces opératoires simples ou complexes représentent 42,6% des échantillons reçus (n=976), soit 312 720 B et les examens immunohistochimiques 8,7% (n=199) correspondant à 597 000 B.

Tableau 2 : Classification des résultats des examens anatomopathologiques

	Dossiers	%
Pathologie tumorale	947	45
Pathologie bénigne non tumorale	848	40
Prélèvement sans lésion particulière	304	14
Prélèvement non concluant	28	1
Total	2 127	100%

Sur les 2 127 dossiers enregistrés, une pathologie tumorale a été observée au niveau de 947 dossiers soit 45% de tous les diagnostics (tableau III). Tout âge et sexe confondus, les tumeurs malignes primitives

représentent 59,7% (565/947) des pathologies tumorales diagnostiquées, les tumeurs bénignes 35,8% (339/947) et les tumeurs secondaires ou métastatiques représentent 4,5% (43/947).

Les cancers primitifs ont été diagnostiqués dans 71,7% des cas chez des sujets de sexe féminin (405/565) ayant un âge moyen de 54 ans, et dans 28,3% des cas (160/565) chez des sujets de sexe masculin ayant un âge moyen est de 58 ans.

Tableau 3 : Localisation fréquente des cancers primitifs diagnostiqués en anatomopathologie

Localisation	n	%
Sein	210	37
Segment recto-colique	57	10
Col utérin	30	5
Estomac	29	5
Tissus mous	27	5
Prostate	24	4
Ganglion	20	4
Thyroïde	14	2
Peau et annexes cutanés	13	2
Appareil bucco-dentaire et salivaire	12	2
Appareil broncho-pulmonaire	10	2
Appareil urinaire	8	1
Appareil génital féminin autre que le col utérin	33	6
Autres localisations diverses	78	14
Total	565	100

Chez la femme, les cancers du sein sont les plus fréquemment observés et représentent 50% des cas (203/405). Pour les localisations génitales autres que le col utérin, nous observons 7,4% (30/405) de cancers du col utérin et 6,9% (28/405) pour les cancers digestifs du segment recto-colique.

Chez l'homme, les cancers les plus fréquemment observés sont ceux du tube digestif qui représentent 21,3% (34/160) et ceux de la prostate avec 15% des cas (24/160). Ils sont suivis par ceux de l'estomac avec 11,9% des cas (19/160). A noter que six cas de cancer du sein ont été diagnostiqués chez l'homme.

Chez les enfants de 3 à 17 ans, nous avons observé 14 cas de cancer.

Par rapport à l'année 2020, le nombre de demandes d'examen immunohistochimique a augmenté de 50% (199 vs 133 en 2020). Au total, 46% des analyses ont été réalisées sur des prélèvements suite à un diagnostic initial fait dans notre laboratoire ; 33% correspondent à des blocs de paraffine provenant du laboratoire d'anatomopathologie du CHU HJRA, et 12% des blocs proviennent du laboratoire d'anatomopathologie SALFA. Ceux des autres laboratoires (BOMEDIMAD, CenHoSOA, CHU ANDRAINJATO et quelques laboratoires privés) représentent les 9% restants. Enfin, plus de la moitié des demandes d'immunohistochimie (106/199) 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 de 2014 est utilisée pour les comptes rendus (tableau 4 à 6). Nous avons enregistré 3 673 demandes de FCU (vs 3 085 en 2020) avec un nombre de B de 661 140 vs 523 340 en 2020, soit une augmentation de 26,3%.

Tableau 4 : FCU classification par catégorie

Catégorie	n	%
NILM	3 565	97
Atypies malpighiennes	72	2
Atypies glandulaires	27	1
Other	8	0
Inclassable	0	0
Non satisfaisant	1	0
Total	3 673	

Tableau 5 : FCU atypies malpighiennes

Diagnostic	n	%
LSIL	15	21
HSIL	11	15
ASC-US	32	44
ASC-H	12	17
SCC	2	3
Total	72	

Tableau 6 : FCU atypies glandulaires

Catégorie	n	%
AGC SAI	18	67
AGC en faveur d'une néoplasie	8	30
Adénocarcinome invasif	1	4
Total	27	

Signification des abréviations

- NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy
- OTHER : endometrial cells in a woman ≥ 40 years of age
- ASC : atypical squamous cells
- AGC : atypical glandular cells
- LSIL : Low grade squamous intraepithelial lesion
- HSIL : High grade squamous intraepithelial lesion
- 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

III.3. Cytologies liquidiennes

En 2021, nous avons enregistré 640 demandes d'examen cytologique correspondant à 642 prélèvements traités, soit 103 800 B vs 133 620 B en 2020 (soit une baisse de 22% ; Tableau 7).

Tableau 7 : Cytologies liquidiennes

Type de prélèvement	n	%
Liquide pleural	223	35
LBA et liquide d'aspiration bronchique	137	21
Liquide d'ascite	127	20
Cytoponction et écoulement mammaires	30	5
LCR	27	4
Cytoponction thyroïdienne	25	4
Liquide péricardique	18	3
Urine, cytoponction rénale	13	2
Liquide articulaire	13	2
Crachat	12	2
Autres liquides	17	3
Total	642	

III.4. Tests d'assurance qualité

Le LACP est inscrit aux tests d'assurance qualité organisés par l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomopathologie). Nous avons participé à deux tests de diagnostic anatomopathologique et cytologique à un niveau de pratique intermédiaire.

a) Test de diagnostic anatomopathologique sur les tumeurs du sein

Les organisateurs ont choisi 12 cas de tumeur du sein et 36 propositions diagnostiques. Ces cas sont présentés sous forme de lames d'anapath virtuelles. Les participants doivent trouver le diagnostic exact parmi ces propositions.

Nos résultats : 9 bonnes réponses (75%).

b) Test de diagnostic sur les frottis cervico-utérins (FCU)

Dix cas de frottis virtuels ont été soumis et 35 réponses ont été proposées.

Nos résultats : 9 bonnes réponses (90%).

IV. Impact

Notre laboratoire d'anatomocytologie pathologique a été très sollicité au cours de l'année 2021, malgré les deuxième et troisième vagues de la COVID-19. Le LACP est le seul laboratoire à Madagascar pratiquant l'immunohistochimie, cet examen nécessaire notamment en cas de cancer.

V. Activités de Santé publique

Une réunion de redynamisation du registre du cancer à Madagascar a eu lieu le 19 octobre 2021 au Ministère de la Santé. Afin de disposer de données factuelles de cancers diagnostiqués il a été décidé que les fiches de notification des cas doivent être remplies par les pathologistes établissant le diagnostic initial du cancer. Les fiches sont individuelles, numérisées et enregistrées au format PDF. Elles doivent être envoyées mensuellement par les pathologistes au Service de Lutte contre les Maladies liées aux Modes de Vie (SLMMV), au plus tard le 5 du mois suivant. Cette redynamisation a débuté en novembre 2021.

Pour le LACP, 90 fiches de notification de cas de cancer ont été envoyées depuis le mois de novembre 2021.

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 08/02/2022	
Responsable(s) de l'activité : - Alexandra BASTARAUD , LHAE, abastaraud@pasteur.mg - Radoniaina RAKOTONDRAMARY , LHAE, radoniaina@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 des *Salmonella* spp., dans les produits destinés à la consommation humaine, animale et dans 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). D'autres pathogènes comme la *Listeria*, le *Campylobacter* et les virus alimentaires sont également détectés dans des produits alimentaires.

II. Faits marquants de l'année

- Le 3^{ème} renouvellement de l'accréditation COFRAC du laboratoire, lors de l'audit d'octobre 2021 (Accréditation COFRAC n°1-1872 -portée disponible à l'adresse www.cofrac.fr).
- La participation aux essais inter-laboratoires pour la détection des *Campylobacter* dans les aliments (LGC Standards).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le laboratoire a pris en charge 2 848 dossiers (+33% par rapport à 2020) dont 77% sont couverts par l'accréditation COFRAC. Cela représente 12 307 échantillons, soit +24% par rapport à 2020 (Tableau 1) et 44 148 analyses (+28% par rapport à 2020). En termes de volume d'échantillons, l'année 2021 est comparable à l'année 2017. Cette dernière a pourtant été marquée par l'arrêt en août 2017 des analyses d'eaux pour la JIRAMA (-2 500 échantillons par an).

Tableau 1 : Volume d'activité du LHAE par secteur de 2016 à 2021 (en nombre d'échantillons)

Secteurs	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Microbiologie alimentaire	6 732	8 094	7 079	8 016	7 055	8 254 (+17%)
Microbiologie des eaux	3 950	3 197	2 198	2 564	1 653	2 180 (+32%)
Chimie des Eaux	1 043	1 403	842	1 334	1 182	1 321 (+12%)
Micropolluants	-	-	-	-	-	552 (-)
Total	11 725	12 694	10 119	11 914	9 890	12 307 (+24%)

En 2021 le laboratoire a réalisé 32 isollements de *Salmonella* d'origine alimentaire (contre 8 en 2020), soit 0,6% (contre 0,2% en 2020) d'échantillons positifs (Tableau 2). Les souches isolées provenaient essentiellement de la filière aviaire, au niveau des troupeaux reproducteurs (2 isolats en éclosion), au niveau de l'élevage (3 isolats issus de fientes de volaille) et au niveau des filières de production (10 isolats en abattoir et découpe volaille, ainsi que 14 isolats en préparation crue de volaille). Trois isolats de *Salmonella* sont issus de la filière de transformation des épices (poivre et vanille).

Tableau 2 : Volume des activités de surveillance des bactéries pathogènes alimentaires 2021

Activités	Nombre d'échantillons	Nombre de souches isolées	Echantillons positifs (%)
<i>Salmonella spp.</i>	4 945	32	0,6
<i>Listeria spp.</i>	501	6	1,2
<i>Campylobacter spp.</i>	90	0	0
<i>Vibrio spp.</i>	80	11	2,7
<i>Shigella spp.</i>	13	0	0
Total	5 629	49	0,9

Contrairement à la recherche de *Salmonella* (4 945 échantillons), les autres pathogènes alimentaires sont peu demandés ou prescrits par les Autorités. *Listeria monocytogenes* a été cependant détectée dans de la viande de porc importée (5 isolats) et dans des produits de charcuterie (1 isolat). Dans le cadre de la surveillance du *Vibrio* dans les produits de la mer, le laboratoire a reçu 80 échantillons (essentiellement des crabes et des crevettes) dont 9 isolats ont été confirmés 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). Deux souches ont été respectivement confirmées comme *V. cholerae* et *V. vulnificus*, mais non entéropathogènes.

Dans le cadre de ses missions de CNR, le laboratoire a sérotypé par la technique classique d'agglutination, 38 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 confirme la tendance de ces trois dernières années. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium (1,4,[5],12:i:1,2) reste majoritaire dans les isolats d'origine alimentaire. Il est à noter que la filière aviaire a démontré une grande diversité de serovars (*S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. typhi* et *S. amherstiana*). Seules des souches de *Salmonella typhimurium* (1,4,[5],12:i:1,2) ont été isolées dans les épices.

IV. Impact

Le LHAE maintient des outils de détection et de confirmation lui permettant de surveiller la présence des principales zoonoses alimentaires 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. En effet, Madagascar n'a toujours pas opté pour la mise en place de mesures strictes de prévention des contaminations dans les élevages d'animaux de rente. Il n'y a donc pas de maîtrise des risques d'infection et de dissémination d'agents zoonotiques comme les *Salmonella* dans les filières de production.

L'émergence de vibrions potentiellement entéropathogènes dans les produits de la mer, la circulation de la résistance aux antibiotiques et la persistance des principales zoonoses alimentaires doivent être évaluées, car elles risquent de mettre en difficulté les filières d'exportation présentant 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 28/02/2022
Responsable(s) de l'activité :	<ul style="list-style-type: none"> - 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 dédié à la 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

Suite au contexte sanitaire dû à la COVID-19 et de l'arrêt de production des vaccins PNEUMO 23, MENINGO A+C ainsi que la rupture chez le fournisseur des TETAVAX et AVAXIM, les activités du CVI ont connu une baisse de 22,4% en 2021.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Distribution de 6 788 doses de vaccins administrés en 2021 au CVI selon le type de vaccins.

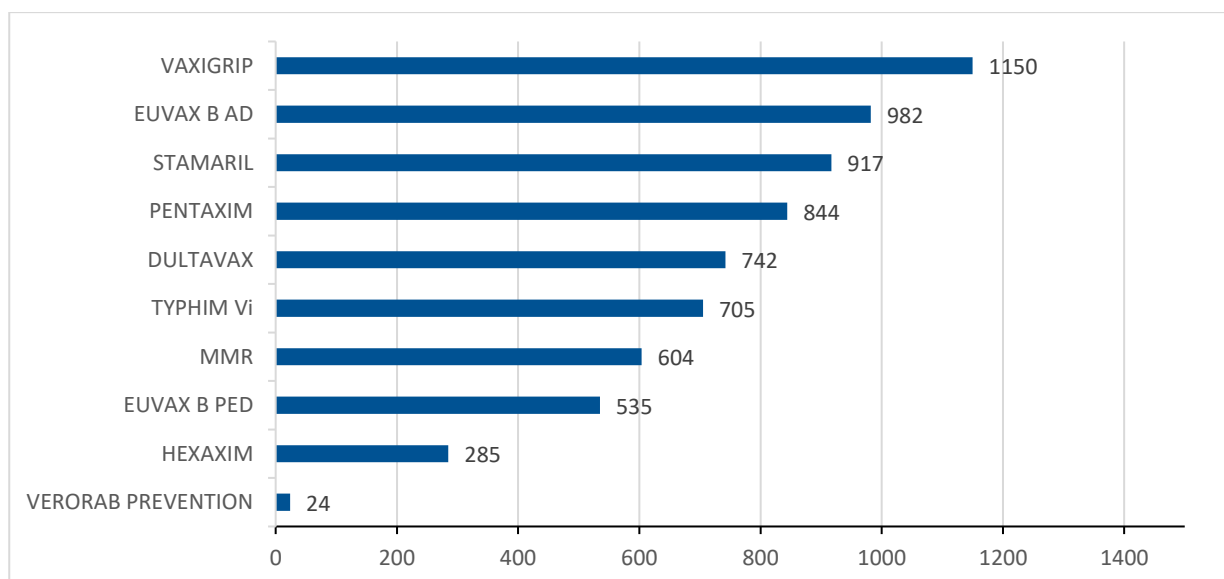


Tableau 2 : Test IDR à la tuberculine

Nature du produit	Nom générique du produit	2019	2020	2021
Tubersol	Tuberculine	307	322	233

5. Services Support

CRB-IPM		Centre de Ressources Biologiques	
Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA		Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 01/03/2022
<ul style="list-style-type: none"> - Responsable(s) de l'activité : - Beza RAMASINDRAZANA, Centre de Ressources Biologiques, rbeza@pasteur.mg - Sylvie Claudia RRARITAHIRY, Centre de Ressources Biologiques, rsylvie@pasteur.mg - Felamboahangy ANDRIAMAHERY, Centre de Ressources Biologiques, 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 Pasteur Network impliqués dans 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 les données associées) du Pasteur Network 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 respectant des critères d'intégration préalablement définis.

II. Faits marquants de l'année

Compte tenu de la crise sanitaire depuis 2020, l'activité d'inclusion des collections biologiques au sein du CRB 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. Le CRB-IPM a pu aussi avancer dans l'implémentation de logiciel de gestion des collections.

III. Activité synthétique

III.1. Développement d'un plan stratégique du CRB-IPM

Le CRB-IPM travaille actuellement dans la mise en collection des ressources biologiques de l'IPM, ainsi que la préparation de la plateforme de gestion des ressources hébergées. Afin de pérenniser ses activités, le CRB-IPM a mis en place une stratégie de développement visant à étoffer les collections biologiques et à favoriser les partenariats et collaborations.

III.2. Renforcement de compétence des personnels du CRB

Au cours de l'année 2021, les personnels CRB ont participé à divers cours en ligne afin d'améliorer leur compétence en matière de biobanking.

III.3. Gestion des collections biologiques

A l'aide du logiciel REDcap, une session dédiée au CRB-IPM a été développée afin de faciliter la gestion des collections biologiques et uniformiser les données qui y sont associées. Différentes phases de test ont été déjà effectuées et des modifications ont été apportées au niveau des variables de façon à uniformiser les informations associées aux différents types de collections. Le CRB-IPM est aussi en contact avec l'Institut Pasteur à Paris pour tester un nouveau logiciel dédié à la gestion de collections biologiques.

IV. Impacts

Les actions menées par le 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 l'échelle nationale et internationale.

V. Productions scientifiques

- Néant

HSQE-HSE		Hygiène, Sécurité et Environnement	
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA		Email : navalona@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2022
Responsable(s) de l'activité : - Tiana RASOLONAVALONA , Service HSQE, navalona@pasteur.mg - Ando Ny Aina RABERAHONA , Service HSQE		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 la COVID-19 a amené l'équipe HSE du Service HSQE à se focaliser sur la biosécurité, en particulier au renforcement de la surveillance de la gestion des déchets infectieux, au suivi de la maintenance du laboratoire P3 et à la formation du personnel.

La fermeture des frontières de Madagascar due au contexte de la COVID-19 n'a pas permis de faire contrôler et requalifier les PSM en 2021.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Gestion et suivi des formations obligatoires du personnel	29 personnes formées au Règlement pour le transport des marchandises dangereuse (OACI/IATA). Formation dispensée par Air Madagascar.
Suivi de l'hygiène de la restauration collective (espace restauration du personnel)	127 échantillons analysés : 37 produits alimentaires, 31 matériels et 59 échantillons pour la recherche de germes manuportés. Analyses microbiologiques réalisées par le LHAE.
Suivi de la qualité de l'eau d'adduction (laboratoires et restaurants collectifs)	22 échantillons d'eau d'adduction contrôlés. Analyses microbiologiques réalisées par le LHAE.
Gestion et suivi des déchets spécifiques (déchets de laboratoire, médicaments, vaccins ou réactifs périmés)	8 815,67 kg de déchets traités dont 545,65 Kg (6%) traités par un prestataire externe et 9 270,02 Kg (94%) traités à l'IPM. Catégories de déchets : - DASRI (infectieux ou à risque infectieux) : 8 925,22 kg (91%) - DAOM (déchets assimilés aux ordures ménagères tels que consommables usagés, réactifs périmés) : 890,45 Kg (9%)
Gestion et suivi des expéditions de matériels biologiques	46 exportations à destination de 9 pays. 7 unités de recherche concernées. 10 importations provenant de 3 pays. 3 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 : navalona@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 25/02/2022
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

- Mars 2021 : acquisition d'un kit de cartographie à 15 sondes de la température des enceintes. Ce kit a permis d'améliorer, en particulier la durée de rendu des résultats, la vérification de la conformité température des enceintes des laboratoires par rapport aux spécifications normatives et réglementaires.
- Juillet 2021 : migration du serveur Cobalt et mise à jour du logiciel ThermoServer de surveillance centralisée de la température des enceintes critiques de l'IPM.
- Audit Cofrac des prestations de métrologie réalisées pour le compte des laboratoires accrédités de l'IPM.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Etalonnages et vérifications métrologiques des appareils de mesure et d'essais critiques	177 opérations d'étalonnage et de vérification réalisées, 173 appareils concernés : 10 bains thermostatés, 5 balances de type IPFNA, 22 enceintes climatiques et thermostatiques, 86 IVAP, 2 masses et 48 thermomètres. 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)	158 points de mesure surveillés. Paramètres surveillés : température et taux de CO ₂

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 : navalona@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 21/02/2022
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 normes médicales et scientifiques. Dans ce cadre, le service HSQE a pour mission d'accompagner les différents services et unités 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

- Mars 2021 : mise en place d'un logiciel qualité (Kalilab) permettant la gestion et le suivi des qualifications du personnel, des non-conformités et des équipements ainsi que la gestion dématérialisée de la documentation ;
- Les 20 et 21/09/21, puis les 25 et 26/10/2021 : audits par le Cofrac des prestations de métrologie réalisées pour le compte du LHAE (accrédité selon la norme NF EN ISO/CEI 17025 version 2017) et du CBC (accrédité selon la norme NF EN ISO 15189 version 2012).
- Recrutement effectif d'un adjoint chargé de la qualité (02/11/2021).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Audits internes	4/5 audits réalisés pour le compte du LHAE (le dernier audit n'a pas pu être finalisé à cause du contexte de la COVID-19)
Accompagnement	Activités limitées aux conseils apportés aux différents services demandeurs. Les restrictions liées au contexte de la COVID-19 n'ont pas permis de réaliser les travaux d'accompagnement.

IV. Impact

Malgré le contexte lié à l'épidémie de la COVID-19, les activités essentielles réalisées pendant l'année 2021 correspondent à la Politique Qualité et HSE de la Direction de l'IPM et répondent 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 28/02/2022	
Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Prisca ANDRIANTSALAMA, Service Médical, pandriatsalama@pasteur.mg - Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA, Service Médical, rmirado@pasteur.mg - Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY, Service Médical, andrymamy@pasteur.mg - Rova Safidy FIFALIANTSOA, Service Médical, rovasafidy@pasteur.mg 		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés: Dispensaire, Médecine du personnel, Médecine de travail			

I. Contexte et justification

Le Dispensaire de l'Institut Pasteur de Madagascar est ouvert gratuitement à son personnel et ses ayants droits. Il propose un système de soins à tiers payant pour les prescriptions. Il sert aussi de support à la médecine de travail.

II. Faits marquants de l'année

La fréquentation du dispensaire pour les consultations générales a connu une hausse de 34,7% (8 569 consultations en 2021 vs 6 361 en 2020).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre de différentes consultations et visites

Type de consultations	2019	2020	2021
Consultations générales	6 722	6 100	8 049
Visite systématique	11	28	97
Visite d'embauche	119	80	155
Visite de reprise	37	143	250
Consultation pour AES	2	1	5
Consultation pour accident de travail	16	9	13
Total	6 907	6 361	8 569

Tableau 2 : Suite des différentes consultations

Suite des différentes consultations	2019	2020	2021
Arrêt de travail	42	16	46
Repos médical	849	650	798
Prélèvement grippe	10	0	9
Prélèvement COVID-19	0	405	602
Prophylaxie	197	99	62
Hospitalisations	36	23	34

Tableau 3 : Nombre et pourcentage des consultants suivant les motifs de consultations

Motifs de consultations	Nombre de patients	%
Maladies aiguës	3 019	37,5
Maladies chroniques	1 665	20,7
Autres	3 365	41,8

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). Thèse soutenue le 20 décembre 2021.
- Maminina Alain Noah RABENANDRASANA. Dynamique et évolution de la résistance aux antibiotiques des *Escherichia coli* à Madagascar et dans l'Océan Indien. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 25 janvier 2018 au 24 janvier 2021 (3 ans).

Unité d'Entomologie Médicale

- Ravo Niaina RAKOTOBE HARIMANANA. Mécanisme et déterminisme de la compétence vectorielle de *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla brasiliensis* vis-à-vis de *Yersinia pestis*. Université d'Antananarivo (Madagascar). Titulaire Bourse Girard, Institut Pasteur de Madagascar. Du 1^{er} octobre 2021 au 30 septembre 2024 (3 ans).
- Manou Rominah RAHARINIRINA. Bioécologie et rôle vecteur d'*Aedes aegypti* dans la région septentrionale de Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Titulaire Bourse Girard, Institut Pasteur de Madagascar. Du 1^{er} octobre 2021 au 30 septembre 2024 (3 ans).
- Tsarasoa Malala ANDRIANINARIVOMANANA. Rôle d'*Anopheles coustani* et d'*Anopheles squamosus* dans la transmission du paludisme à Madagascar : diversité intra-spécifique et compétence vectorielle. Université d'Antananarivo (Madagascar). Titulaire Bourse Girard, Institut Pasteur de Madagascar. Du 10 octobre 2018 au 30 septembre 2022 (4 ans).

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Elliot RAKOTOMANANA. Propreté et Souillure à Antananarivo (Madagascar). Quels liens avec la malnutrition chronique ? Université de Bordeaux (France). Du 1^{er} novembre 2018 au 31 décembre 2022 (4 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 2022 (4 ans).
- Jean Marius RAKOTONDRAMANGA. Evolution de l'infection plasmodiale à Madagascar : utilisation des données des études cliniques et modélisation épidémiologique comme appui au programme de lutte. Sorbonne Université, Paris (France). De septembre 2018 à décembre 2022 (4 ans).
- Valentina RAMAROSON. Quels apports de l'approche anthropologique pour mieux comprendre les processus de transfert de connaissances en santé publique ? Université de Montréal (Canada). Du 1^{er} septembre 2020 au 30 septembre 2023 (3 ans).

Unité des Mycobactéries

- Mame Diarra Bouso NDIAYE. Optimisation de la prise en charge de la tuberculose maladie et de la tuberculose latente par l'évaluation diagnostique et pronostique de biomarqueurs immunologiques et moléculaires. Université Paris-Saclay (France). Du 1^{er} janvier 2020 au 31 janvier 2023 (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).

- Fanohinjanahary RASOAMALALA. Implication des puces dans l'épidémiologie de la peste dans le district d'Ankazobe, Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 15 septembre 2021 au 15 septembre 2024 (3 ans).
- Lovasoa Nomena RANDRIANTSEHENO. Contribution à la caractérisation génétique de *Yersinia pestis* à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 15 septembre 2021 au 15 septembre 2024 (3ans).
- PARANY Mamionah Jully. Etude de l'écologie des réservoirs de la peste : implication dans la persistance de la maladie à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 15 septembre 2021 au 15 septembre 2024 (3 ans).

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Tsiriniaina RAKOTONDRAIVO. Impact des moustiquaires imprégnées d'insecticides sur la dynamique de la transmission de *Plasmodium falciparum* par *Anopheles funestus* à Tsararano, Marovoay. Université de Mahajanga (Madagascar). De juillet 2016 au 30 septembre 2019 (3 ans). Thèse soutenue le 12 février 2021.

Unité de Virologie

- Harinirina Aina RABEMANANJARA. Facteurs d'exposition de la population malagasy aux hantavirus dans les populations humaines de Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Titulaire Bourse Girard, Institut Pasteur de Madagascar. Du 20 novembre 2018 au 30 décembre 2022 (4 ans).
- Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA. Dynamique de circulation du virus syncytial à Madagascar. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} mai 2018 au 31 décembre 2022 (4 ans).
- Vonjilalao Johnson RAHARINANTOANINA SANDRATANA. Découverte de la partie cachée des écosystèmes des entérovirus à Madagascar : « Etude de la diversité génétique et épidémiologie moléculaire des Entérovirus à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 28 octobre 2021 au 31 octobre 2023 (3 ans).

Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentaire)

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Haingotiana Cynthia MARTIN. Etude de la circulation de *Yersinia pestis* chez les micromammifères et leurs puces dans le Parc Naturel de Makira, Madagascar. Thèse de médecine vétérinaire. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo, (Madagascar). Du 20 février au 31 décembre 2021 (11 mois).
- Volatiana RANDRIAFARANIAINA. Connaissances, attitudes et perception communautaire de l'épidémiosurveillance de la rage dans trois réserves naturelles du Menable (Madagascar). Thèse de médecine vétérinaire. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo, (Madagascar). Du 6 décembre 2021 au 1^{er} avril 2022 (4 mois).
- Hasivelo Kanto RAFIDISON. Aspects cliniques, gravité, prise en charge et issues des maladies fébriles en Afrique subsaharienne : cas d'Antananarivo, Madagascar. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 15 Avril 2021 au 15 Avril 2022 (12 mois).
- Clavocerle SIREZABILA. Evaluation du risque de contamination de la viande de porc à Madagascar. Thèse de médecine vétérinaire. Faculté de médecine, Université d'Antananarivo, (Madagascar). Du 31 mai 2021 au 31 mars 2022 (10 mois).

Unité de Virologie

- Marie Hermelienne VOLASOA. Analyse des résultats de surveillance laboratoire de la rage et identification des pistes d'amélioration. Thèse de médecine Vétérinaire. Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo, (Madagascar). Du 9 mars au 31 décembre 2021 (9 mois).
- Sandratra Nicole RAHARINIMANANA. Mise en place des techniques de détection du virus de l'hépatite E et évaluation des risques d'infection humaine. Thèse de Médecine Vétérinaire (Madagascar). Faculté de Médecine. Université d'Antananarivo. Du 9 mars 2021 au 31 décembre 2021 (9 mois).
- Henintsoa RAVOLOLONA. Etude pilote : Circulation des virus grippaux chez les volailles domestiques à Antananarivo. Thèse de Médecine Vétérinaire (Madagascar). Faculté de Médecine. Université d'Antananarivo. Du 9 mars 2021 au 31 décembre 2021 (9 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 (Madagascar). Du 14 octobre 2019 au 30 avril 2020 (6 mois). Thèse soutenue le 28 septembre 2021.

Master 2, Master pro, DEA et équivalents

Unité d'Entomologie Médicale

- Mialy Tatamo RASOLONJATOVONIAINA. Etude de la longévité moyenne des populations de moustiques vecteurs des virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et de la Fièvre West Nile à Madagascar. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 24 février au 31 août 2021 (6 mois).
- Césaire TIANANDRIATSIFERANA. Evaluation de la circulation du bacille pesteux chez les rongeurs et les puces. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} mars au 31 octobre 2021 (8 mois).

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Marion LOUAULT. Leviers et barrières des associations communautaires dans la lutte contre le VIH à Madagascar, en 2021. Master 2, Université de Bordeaux. Du 6 avril au 6 août 2021.
- Alexandra ROUSSEAU. Recours aux soins en cas de fièvre et facteurs associés, en 2021. Master 2, Université de la Réunion. Du 5 avril au 6 août 2021.

Unité Peste

- RANOMENJANAHARY Heritiana Lovaniaina. Amélioration du milieu sélectif pour l'isolement bactériologique de *Yersinia pestis*. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 4 mars au 31 octobre 2021.
- ANDRIATEFY Olifara Herinirina. ELISA anti-V de *Yersinia pestis* : préparation de l'antigène recombinant et mise au point de la technique. Master 2 en Biotechnologie et Agronomie/Pharmacologie, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar. Du 1^{er} avril au 31 décembre 2021.

Internat qualifiant

Centre de Biologie Clinique

- Narindra MILASOANJARA. Stage de Microbiologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 2 Février au 30 avril 2021.
- Paulin RAZANAKOLONA ANDRIANJAKASOLO. Stage de Microbiologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 7 juin au 31 juillet 2021.
- Tina Linah RAKOTONIAINA. Stage de Microbiologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} août au 30 octobre 2021.

Autres stages

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Toky Dimitri RASOLOSON. Master 2, Ingénieur informatique. Stage en systèmes d'information et business intelligence. CNAM (Madagascar). De février 2021 à février 2024 (3 ans).
- Andry Nathia Sandro RANDRIANIRISOA. Master 2, Expertise et Ingénierie des Systèmes d'Information en Santé. Université d'Aix-Marseille (France). De septembre 2021 à juin 2022 (10 mois).
- Andoniaina Rivolala RAKOTONDRAMANANA. DESU en Informatique et Information Médicale. Université d'Aix-Marseille (France). De septembre 2021 à juin 2022 (10 mois).
- Ravaka Niaina RANDRIAMPARANY. Master 2 en Méthode quantitative et économétrie de recherche en santé, Université Aix-Marseille (France). Du 14 septembre 2021 au 17 juin 2022 (10 mois).
- Judickaëlle IRINANTENAINA, Master 2 en Santé Publique, ISPED Université de Bordeaux (France). Du 1^{er} septembre 2021 au 30 septembre 2022 (1 an).

Unité Peste

- RAHAJANDRAIBE Soloandry. Genotypage des souches de *Yersinia pestis* du foyer nord de Madagascar : Mise au point de la technique du « Single Nucleotide Polymorphism » par qPCR. Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Soutenu le 17 juin 2021.

Centre de Biologie Clinique

- Sarobidy Heriniavo Mampionona FIORENAMPANDRESENA. Stage en Biologie Médicale. Licence, Institut de Formation Inter-Régional des Paramédicaux, Antananarivo (Madagascar). Du 20 septembre au 3 décembre 2021 (2 mois).
- Christiane Sitrakamandimbisoa RAHARIMANANA. Stage d'observation pour évaluation de l'utilisation de l'endoscopie bronchique dans les services de pneumologie du chujrb. chu fenoarivo et cenhosapour l'évaluation. Du 1^{er} au 30 juin 2021 (1 mois).
- Nasolo Henintsoa RAMAMBATIANA. Stage d'observation et dépouillement des comptes rendus anatomo. Entre janvier 2011 et décembre 2020.
- Rome Hasina Nandrianina RABARIJAONA. Stage d'observation en immunohistochimie des cancers du sein au LACP. Du 4 novembre 2021 au 27 mars 2022 (5 mois).
- Aina RANDRIANIRINA. Classe de 3^{ème}, AEFÉ (Madagascar). Stage d'observation pour orientation professionnelle. Du 17 au 19 février 2022 (2 jours).
- Ny Aina Fitiavana RAKOTOMALALA. Classe de 3^{ème}, AEFÉ (Madagascar). Stage d'observation pour orientation professionnelle.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Njaka Ny Aina RAZAFIMANJATO. Analyse microbiologique et physico-chimique des eaux de puits dans différentes zones d'Antananarivo : urbaine, suburbaine et industrielle. Master 2 en ingénierie en sciences et techniques de l'eau, Faculté des Sciences, Antananarivo (Madagascar). Du 26 juillet 2021 au 26 octobre 2021 (4 mois).
- Jennifer Sonya RATOVOHARISOA. Analyse microbiologique et physico-chimique des eaux souterraines de la commune rurale d'Ambohimangakely. Master 2 en ingénierie en sciences et techniques de l'eau, Faculté des Sciences, Antananarivo (Madagascar). Du 26 juillet 2021 au 26 octobre 2021 (4 mois).
- Faniry RAJAONARISAONA. Evaluation des enjeux environnementaux et socio-économiques liés à la pollution fécale dans la partie avale de la rivière Ikopa à Antananarivo. Master 2, Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} octobre 2021 au 31 mars 2022 (6 mois).
- Mbololontsoa Sendrahasina RANAIVOJAONA. Contribution à l'amélioration de l'assainissement par l'étude du transfert des polluants d'origine fécale des masses d'eau continentale à l'échelle du bassin

versant supérieur de l'Ikopa. DEA, Ecole Supérieure Polytechnique d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} octobre 2021 au 31 mars 2022 (6 mois).

- Hasina Rianatiana RANAIVOARISOA. Caractérisation des Huiles essentielles par technique de chromatographie en phase gazeuse et liquide, Faculté des sciences d'Antananarivo (Madagascar). Du 18 octobre 2021 au 18 février 2022 (5 mois).
- Sandratra Antoinette RAFANIRIANTSOA. Analyse physico-chimique et microbiologique des eaux de consommation. Licence 3, Faculté des sciences, Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} février 2021 au 30 juillet 2021 (6 mois).
- Nirinarisoa Gérard RANDRIANASOLO. Analyse physico-chimique de l'eau. Licence 3, Faculté des sciences, Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} avril 2021 au 31 octobre 2021 (6 mois).
- Antsa Ny Riana RANDIMBIHARISOA. Qualité microbiologique des poissons d'eau douce commercialisés sur le marché d'Antananarivo. Licence en biotechnologie, Parcours Industrie agro-alimentaire, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar, Antananarivo (Madagascar). Du 22 avril au 30 juin 2021 (3 mois).
- Teknah RADINASOA. Analyse physico-chimique et bactériologique des eaux de puits du Fokotany d'Avara-Tetezana, Ampitatafika. Licence professionnelle en science de la Terre et de l'Environnement, Parcours hydrologie, Faculté des sciences, Antananarivo (Madagascar). Du 12 juillet au 5 septembre 2021 (3 mois).
- Hanioutale Jivine RANDRIANJAFY. Evaluation de la qualité du miel de Manakara. Licence en agronomie, Parcours agro-management, Université FJKM Ravelojaona, Antsirabe (Madagascar). Du 13 juillet au 24 septembre 2021 (3 mois).
- Nampoina Nicolas RAKOTOARISOA. Analyse microbiologique des eaux de consommation de la ville d'Antananarivo. Master 1, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar, Antananarivo (Madagascar). Du 19 juillet au 19 octobre 2021 (4 mois).
- H. V. Cynthia RAZAFIMAHEFA. Analyse microbiologique et physico-chimique des eaux de consommation. Master 1, Faculté des Sciences, Antananarivo (Madagascar). Du 26 juillet au 26 octobre 2021 (4 mois).
- Hasina Pamela RANDRIANARIJAONA ROBILALA. Caractérisation de la méthode d'analyse de l'eau en chromatographie ionique. Licence en chimie, Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires, Antananarivo (Madagascar). Du 15 novembre 2021 au 28 février 2022 (4 mois).

Formations données

Unité d'Entomologie Médicale

- Tojo RAMIHANGIHASON et Ialy RAZANANIVO. Formation sur le nettoyage, la stérilisation et la gestion des déchets de laboratoire. Unité d'entomologie médicale, Institut Pasteur de Madagascar. 5 jours, un agent de laboratoire du PNLP. Du 22 au 26 mars 2021.

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Rila RATOVOSON. Tests statistiques entre variables qualitatives : cours statistiques de base. Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure. Le 4 juin 2021.
- Rila RATOVOSON. Calcul de la taille d'échantillon et puissance : cours Méthodologie des essais cliniques et réalisation pratique. Institut Pasteur de Madagascar. 2 heures. Du 11 au 20 octobre 2021.
- Rila RATOVOSON. Méthodologie des essais cliniques : calcul de la taille d'échantillon et puissance. Institut Pasteur de Madagascar. 4 heures. En octobre 2021.
- Aina HARIMANANA. Méthodologie des essais cliniques : Protocole. Institut Pasteur de Madagascar. 2 heures. En octobre 2021.
- Aina HARIMANANA. Méthodologie des essais cliniques : cahier d'observation. Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure 30 minutes. En octobre 2021.

- Aina HARIMANANA. Description des types de variables et représentation : cours statistiques de base, Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure. Le 22 avril 2021.
- Theodora MAYOUYA GAMANA. Méthodologie des essais cliniques : les différentes phases de développement des médicaments. Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure 30 minutes. En octobre 2021
- Theodora MAYOUYA GAMANA. Méthodologie des essais cliniques : Les acteurs impliqués dans un essai clinique. Institut Pasteur de Madagascar. 2 heures. En octobre 2021.
- Theodora MAYOUYA GAMANA. Méthodologie des essais cliniques : Pharmacovigilance. Institut Pasteur de Madagascar. 2 heures. En octobre 2021.
- Tsinjo Fehizoro RASOANAIVO. Méthodologie des essais cliniques : Bonnes Pratiques Cliniques. Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure 30 minutes. En octobre 2021.
- Tsinjo Fehizoro RASOANAIVO. Méthodologie des essais cliniques : Ethique et consentement. Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure 30 minutes. En octobre 2021.
- Chiarella MATTERN, Elliot RAKOTOMANANA, Emilia BRAZY NANCY. Renforcement de compétences de l'Equipe Santé & Sciences sociales. Mantasoa. 3 jours. Du 15 au 17 novembre 2021.
- Fanjasoa RAKOTOMANANA. Géomatique et santé. Institut et Observatoire de Géophysique Antananarivo (IOGA), Université d'Antananarivo. 10 heures, étudiants en Master 2 en Sciences et Technique en Géophysique et Géomatique (MSTGG), option géomatique. De mars à avril 2021.
- Rindra Vatosoa RANDREMANANA. Santé publique et Recherche en santé. Faculté de Médecine, Université de Fianarantsoa. 16 heures, étudiants en 6ème année en Médecine. En janvier 2021.
- Anou DREYFUS. Types d'études épidémiologiques : cours statistiques de base. Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure. Le 5 avril 2021.
- Rindra Vatosoa RANDREMANANA. Principes des tests statistiques : cours statistiques de base. Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure. Le 6 mai 2021.
- Rindra Vatosoa RANDREMANANA. Tests statistiques pour les variables quantitatives : cours statistiques de base (partie I). Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure. Le 20 mai 2021.
- Andrès GARCHITORENA. Tests statistiques pour les variables quantitatives : cours statistiques de base (partie II). Institut Pasteur de Madagascar. 1 heure. Le 17 juin 2021.
- Anthonio RAKOTOARISON. Télédétection. Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 25 heures, étudiants en Master 1 Ressources Minérales et Environnements (RME) et Gestion des Ressources en Eau dans son Environnement Naturel (GREEN) (Cycle académique). De janvier à mars 2021.
- Anthonio RAKOTOARISON. Télédétection. Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 30 heures, étudiants en Master 2 en Ressources Minérales et Environnements (RME) (Cycle académique). De janvier à mars 2021.
- Anthonio RAKOTOARISON. Télédétection. Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 15 heures (télédétection) et 15 heures (SIG), étudiants en Master 2 Géotechnique (Cycle académique). D'août à octobre 2021.
- Daouda KASSIE. Initiation aux Systèmes d'Information Géographique. Formation en ligne. 24 heures, étudiants en Master 2 Professionnel e-Santé et Télémedecine, Université Virtuelle du Burkina (Burkina Faso). Du 6 au 14 décembre 2021.
- Daouda KASSIE. Exploitation des bases de données Excel et Système d'Information Géographique. Saly Portudal (Sénégal). 35 heures, Gestionnaires de bases de données des 6 pays du Projet PRAPS. Du 15 au 19 novembre 2021.
- Daouda KASSIE. Initiation à la Géographie de la santé. Cours en ligne. 3 heures, étudiants en Master 2 en Gestion intégré des risques sanitaires au Sud (GIRISS). Université de Liège (Belgique). Le 9 décembre 2021.

- Sitraka RAKOTOSAMIMANANA. Cours SIG appliqués à la santé, e-santé et Télémédecine. Université Virtuelle du Burkine Faso (<https://uv.bf/>). En décembre 2021.

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. En novembre 2021.

Unité des Mycobactéries

- Crisca RAZAFIMAHATRATRA, Sitraka Ulrich RAVELOSON, Paulo RANAIVOMANANA, SOLOFOMAMPIONONA Tahina Sylvie, Sandie RANAIVOSON, Nomena Fandresena Ericah RAVELOSON. Formation sur l'utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte, projet DROPTB phase II. Tana, Tamatave, Antsirabe et Tuléar.
- Mamy Serge RAHERISON, Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA et Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA. Formation Genexpert. CHU Tambohobe Fianarantsoa. Pour les personelles INTENSETB. Du 16 au 18 juin 2021.
- Mame Diarra Bousso NDIAYE. Formation de base sur la cytométrie de flux : Initiation au marquage cellulaire et à l'utilisation de l'Attune NXT. En mai 2021.

Unité Peste

- Minoarisoa RAJERISON, Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Soanandrasana RAHELINIRINA, Hantalalao RAMAMIARISOA, Soloandry RAHAJANDRAIBE, Alain Berthin ANDRIANARISOA et Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO. Formation sur la gestion des cas de peste dans le cadre du projet RISE. Ambositra, Madagascar. Equipes de Management des Régions (EMAR).
- Minoarisoa RAJERISON, Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, Soanandrasana RAHELINIRINA, Hantalalao RAMAMIARISOA, Soloandry RAHAJANDRAIBE, Alain Berthin ANDRIANARISOA et Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO. Transfert de compétences des EMAR dans le cadre du projet RISE. Faratsiho, Madagascar.

Unité de Virologie

- Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA. Formation sur la technique de prélèvement jusqu'au traitement des échantillons par VitaPCRTM SARS-CoV-2 Assay des voyageurs. Antananarivo, Madagascar. 9 heures, Agents du Ministère de la Santé d'astreinte COVID-19 à Ravalala Airports (Ivato, Antananarivo). Le 31 mars 2021.
- Lalaina ARIVONY NOMENJANAHARY et Mino Harimbola RAZAFINDRAMPARANY. Formation sur la technique de prélèvement pour le diagnostic de la rage. Antsirabe. 10 heures, Vétérinaires sanitaires. Les 29 et 30 septembre 2021.
- Iony Manitra RAZANAJATOVO. Enseignements à la Faculté des Sciences de l'Université d'Ambohitsaina-Antananarivo, affiliée à l'UE Génie Génétique. Antananarivo, Madagascar. 5 heures, Etudiants en M1. Du 10 au 17 novembre 2021.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 25 au 29 janvier 2021.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 1^{er} au 5 février 2021.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie (recyclage). Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 8 au 12 février 2021.

- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie (recyclage). Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 22 au 26 février 2021.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Bonnes Pratiques de Laboratoire. Annexe de Tamatave. 35 heures, Industries halieutiques. Du 1^{er} mars au 5 mars 2021.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Annexe de Tamatave. 35 heures, Industries halieutiques. Du 8 au 12 mars 2021.
- Jackson MAHAZOSAOTRA. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Annexe de Tamatave. 35 heures, Industries halieutiques. Du 15 au 19 mars 2021.
- Gérard RANAIVOSON. Bases théoriques de l'HACCP – Hazard Critical Control Points. Institut Pasteur de Madagascar. 15 heures, Industries halieutiques. Du 12 au 16 avril 2021.
- Gérard RANAIVOSON. Bonnes Pratiques d'hygiène et bases théoriques de l'HACCP – Hazard Critical Control Points. Institut Pasteur de Madagascar. 27 heures, inter-entreprises. Du 7 au 11 juin 2021.
- Gérard RANAIVOSON. Bonnes Pratiques d'hygiène en Grande distribution. Institut Pasteur de Madagascar. 20 heures, Boucherie en Grande distribution. Du 29 novembre au 3 décembre 2021.
- Gérard RANAIVOSON. Bases théoriques de l'HACCP – Hazard Critical Control Points. Institut Pasteur de Madagascar. 12 heures, Hôtellerie. Du 6 au 8 décembre 2021.
- Gérard RANAIVOSON. Pratique de l'audit interne en laboratoire d'auto-contrôle. Institut Pasteur de Madagascar. 12 heures, Industries halieutiques. Les 17 et 18 juin 2021.
- Gérard RANAIVOSON. Pratique de l'audit interne en laboratoire d'auto-contrôle. Institut Pasteur de Madagascar. 12 heures, Industries halieutiques. Les 1 et 2 juillet 2021.
- Alexandra BASTARAUD. L'assurance qualité au laboratoire selon la NF EN ISO/IEC 17025 : 2017. Institut Pasteur de Madagascar. 21 heures, Industries halieutiques. Du 14 au 16 juin 2021.
- Alexandra BASTARAUD. L'assurance qualité au laboratoire selon la NF EN ISO/IEC 17025 : 2017. Institut Pasteur de Madagascar. 21 heures, Industries halieutiques. Du 14 au 16 juin 2021.
- Alexandra BASTARAUD. L'assurance qualité au laboratoire selon la NF EN ISO/IEC 17025 : 2017. Institut Pasteur de Madagascar. 21 heures, Industries halieutiques. Du 28 juin au 30 juillet 2021.
- Alexandra BASTARAUD. L'assurance qualité au laboratoire selon la NF EN ISO/IEC 17025 : 2017. Sur site Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 14 au 18 juillet 2021.
- Alexandra BASTARAUD. L'assurance qualité au laboratoire selon la NF EN ISO/IEC 17025 : 2017. Sur site Madagascar. 24 heures, Laboratoires universitaires. Du 15 au 17 septembre 2021.
- Santatra RAMILISON. Bonnes Pratiques de Laboratoire. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries des vins et spiritueux. Du 10 au 17 mai 2021.
- Santatra RAMILISON. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 2 au 6 août 2021.
- Santatra RAMILISON. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 9 au 13 août 2021.
- Santatra RAMILISON. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 23 au 27 août 2021.
- Santatra RAMILISON. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 30 août au 3 septembre 2021.
- Santatra RAMILISON. Bonnes Pratiques de Laboratoire. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 5 au 9 juillet 2021.
- Santatra RAMILISON. Bonnes Pratiques de Laboratoire. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 12 au 16 juillet 2021.

- Santatra RAMILISON. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 16 au 20 août 2021.
- Rado RAHARIMIHAJA. Techniques de laboratoire en chimie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 6 au 10 septembre 2021.
- Rado RAHARIMIHAJA. Techniques de laboratoire en chimie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 13 au 17 septembre 2021.
- Rado RAHARIMIHAJA. Techniques de laboratoire en chimie des eaux. Institut Pasteur de Madagascar. 35 heures, Industries halieutiques. Du 20 au 24 septembre 2021.
- Sefatie RALISON. T Accompagnement HACCP. Annexe de Tamatave. 30 heures, Industries agro-alimentaires. Du 10 février au 12 mai 2021.
- Sefatie RALISON. Techniques de laboratoire en microbiologie des aliments. Annexe de Tamatave. 35 heures, Industries halieutiques. Du 26 au 30 juillet 2021.
- Sefatie RALISON. Techniques de laboratoire en microbiologie des eaux. Annexe de Tamatave. 35 heures, Industries halieutiques. Du 2 au 6 août 2021.
- Sefatie RALISON. Bonnes Pratiques d'hygiène en restauration. Sur site, Tamatave. 3 heures, Restauration commerciale. Le 10 août 2021.
- Sefatie RALISON. Bonnes Pratiques d'hygiène en restauration. Sur site, Antananarivo. 56 heures, Hôtellerie. Du 17 au 26 août 2021.
- Sefatie RALISON. Bases théoriques et pratiques de l'HACCP en restauration. Sur site, Antananarivo. 24 heures, Hôtellerie. Du 27 août au 2 septembre 2021.
- Sefatie RALISON. Bonnes Pratiques d'hygiène. Sur site, Tamatave. 36 heures, Industries agro-alimentaires. Du 21 au 29 septembre 2021.
- Sefatie RALISON. Pratique de l'HACCP. Annexe de Tamatave. 15 heures, Hôtellerie. Du 20 au 22 octobre 2021.

Formations reçues

Unité de Bactériologie Expérimentale

- Kanto Liantsoa RAZANAKOLONA. Techniques d'alaboration de budget annuel et de suivi budgétaire. Les 29 et 30 novembre 2021.
- Norohasina Fanja RANDRIAMANGA. Fondamentaux Excel. Les 4 et 5 mars 2021. Salle de formation NUMERIKA, Analamahitsy, Antananarivo, Madagascar.
- Kanto Liantsoa RAZANAKOLONA. Fonctions et Calculs avancés. Les 11 et 12 mars 2021. Salle de formation NUMERIKA, Antananarivo, Madagascar.
- Norohasina Fanja RANDRIAMANGA et Lova ANDRIANONIMIADANA. Formation IATA. En juin 2021. Air Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Unité d'Entomologie Médicale

- Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA. Cours « Introduction à la phylogénie moléculaire ». Du 13 au 17 décembre 2021. Institut Pasteur, Paris, France.
- Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA. Formation sur les techniques bactériologiques. A compter du 11 novembre 2021. Unité Peste, IPM, Antananarivo, Madagascar.
- Haja VELONIRINA. Formation professionnelle qualifiante en Informatique bureautique. Du 18 au 29 octobre 2021. Univers Informatique, Antananarivo, Madagascar.
- Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA. Formation en bactériologie. Du 6 au 19 octobre 2021. Centre de Biologie Clinique, IPM, Antananarivo, Madagascar.

- Sandrine RABEARIMALALA. Formation « Gestion des magasins et des stocks ». Du 15 au 17 septembre 2021. Institut National des Sciences Comptables et de l'Administration d'Entreprise, Antananarivo, Madagascar.
- Thiery NEPOMICHE, Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA, Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA. Formation « Rédiger et publier un article scientifique ». IRD, juillet 2021. Formation en ligne.
- Luciano TANTELY. Cours « Méthodes d'analyse des risques et d'évaluation multicritères spécialisées, plateforme PRISME », CIRAD, du 7 au 11 juillet 2021. Formation en ligne.
- Manou RAHARINIRINA et Fidelis AMBININTSOA. Habilitation à manipuler en Laboratoire de Sécurité biologique de Niveau 3 ». Du 14 au 18 juin 2021. Unité de Virologie, IPM, Antananarivo, Madagascar.
- Sandrine RABEARIMALALA, Tojo RAMIHANGIHASON. Formation IATA. Respectivement du 10 au 14 mai 2021, du 17 au 20 mai 2021, du 1^{er} au 4 juin 2021. Air Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA. Formation « Introduction aux principes de rédaction scientifique ». Du 18 janvier au 5 février 2021, IPM, Antananarivo, Madagascar.

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- Laurence RANDRIANASOLO. Formation « Investigation d'épidémies ». Du 30 mars 2021 au 9 avril 2021. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Rila RATOVOSON. Investigations d'épidémies. Du 30 mars au 9 avril 2021. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Rila RATOVOSON. AFRO scientifique writing in French. Du 21 avril au 26 mai 2021. Cours en ligne (WHO Unity Studies).
- Onintsoa RAKOTOARISOA, Sitraka RAFANOMEZANTSOA, Timothée RAZAFINDRABESA, Emilia BRAZY NANCY. Photovoice : une introduction à l'utilisation de la photographie participative dans le domaine de la santé publique. Les 6 et 7 septembre 2021. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Equipe Santé & Sciences sociales. Formation bloquée pour renforcement de compétences. Du 15 au 17 novembre 2021. Mantsoa, Antananarivo, Madagascar.
- Daouda KASSIE. Cours d'anglais. Du 12 octobre au 13 décembre 2021. Cours en ligne (Centre de Coopération Internationale en recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), Montpellier, France).
- Daouda KASSIE. Formation PhotoVoice. Du 6 au 7 septembre 2021. Institut Pasteur de Madagascar. Antananarivo, Madagascar.
- Daouda KASSIE. Initiation à de l'outil Klaxoon. Le 8 juillet 2021. Cours en ligne (Centre de Coopération Internationale en recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), Montpellier, France).
- Daouda KASSIE. Formation sur le Règlement Européen de protection de données (RGPD). Le 9 juin 2021. Cours en ligne (Centre de Coopération Internationale en recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD), Montpellier, France).
- Daouda KASSIE. Initiation au logiciel Nvivo. Du 26 au 28 mai 2021. Cours en ligne (Centre de Coopération Internationale en recherche Agronomique pour le Développement (CIRAD) Montpellier, France).
- Daouda KASSIE. Formation sur SNA (System Network Analysis). Du 23 au 25 février 2021. Formation en ligne (Department of Medicine and Epidemiology School of Veterinary Medicine University of California, Davis, Californie, USA).
- Sitraka RAKOTOSAMIMANANA. Rédiger et publier un article scientifique, Institut de Recherche pour le développement (IRD). FUN MOOC.
- Sitraka RAKOTOSAMIMANANA. Conférence sur la transition humanitaire dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien, « Vision d'un jeune chercheur », invité du comité scientifique. Les 1^{ers} et 2 juillet 2021. Fondation

croix rouge française, Institut de Recherche pour le Développement. Université de La Réunion, Saint Denis, La Réunion.

- Barivola BERNARDSON, Lova ANDRIAMAROHASINA, Ravaka RANDRIAMPARANY, Judickaëlle IRINANTENAINA, Crisca RAZAFIMAHATRATRA, Tsinjo RASOANAIVO, Vaomalala RAHARIMANGA, Mirella RANDRIANARISOA, Noëla ANDRIAMANOHA, Nantenaina RANOELISON, Hobisoa RAZANADRANAIVO, Mireille RAZAFINDRAKOTO. Formation en management, IMS Training LTD. Les 7 et 8 décembre 2021. Cours en ligne.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- Anjanirina RAHANTAMALALA. Formation IATA (recyclage). Du 17 au 20 mai 2021. Immeuble AIRMAD, Avenue de l'Indépendance, Analakely, Antananarivo, Madagascar.
- Fanirisoa RANDRIANARISAONA. Formation IATA. Du 10 au 14 mai 2021. Immeuble AIRMAD Analakely, Avenue de l'Indépendance, Antananarivo, Madagascar.
- Anjanirina RAHANTAMALALA et Nambinina Sannay REJO. Gestion de projet. Du 4 au 15 octobre 2021. Etablissement INSCAE, 67 Ha, Antananarivo, Madagascar.
- Nambinina Sannay REJO. Excel Niveaux 1 & 2. Les 21, 22 et 29 octobre 2021. Salle de formation NUMERIKA, Analamahitsy, Antananarivo, Madagascar.
- Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA : Initiation à RStudio pour l'analyse des données de santé. Du 1^{er} au 12 mars 2021. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Unité des Mycobactéries

- Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA. Formation sur la Tuberculose. En octobre et novembre 2021. Formation en ligne (MOOC).
- Paulo RANAIVOMANANA et Anjara Fitiavana HARIMIANGALY. Formation théorique sur QFN, WBA and PBMC isolation avec South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI) dans le cadre du projet MTBVAC. Du 30 Août au 3 septembre 2021.
- Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA. Formation sur la Biobanking. En juin et juillet 2021. Formation en ligne (MOOC) organisé par l'Institut Pasteur de Paris, France.
- RANDRIA-ANDRIANOMANANA Fanantenana. Formation sur Good Clinical Laboratory Practice. En janvier 2021. Formation en ligne du Global Health Network.
- Mame Diarra Bousso NDIAYE. Formation sur la prise en charge de la tuberculose et les techniques de diagnostic de la tuberculose. Formation en ligne donnée par l'université McGill (Canada). En juin 2021.
- Mame Diarra Bousso NDIAYE. Formation sur l'intégrité scientifique dans les métiers de la recherche. Formation en ligne donnée par l'Université de Bordeaux. En février 2022.
- Paulo RANAIVOMANANA. Formation Méthodologie des essais cliniques, projet RISE. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar. Du 11 au 20 octobre 2021.
- Fanomezantsoa RAJASINELINA. Formation en VBA Programmation. Salle de formation NUMERIKA, Antananarivo, Madagascar.
- Fanomezantsoa RAJASINELINA. Bonne Pratique Clinique. Programme de formation TRREE.
- Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA. Formation en Organisation et Gestion de Données. Salle de formation NUMERIKA.
- Sandie RANAIVOSON. Formation en Organisation et Gestion de Données. Salle de formation NUMERIKA, Antananarivo, Madagascar.
- Ericah RAVELOSON. Formation en Fonctions et Calculs Avancés. Salle de formation NUMERIKA, Antananarivo, Madagascar.
- Ericah RAVELOSON. Formation Executive Financial Management. Etablissement INSCAE, 67 Ha, Antananarivo, Madagascar.

Unité Peste

- Lovasoa Nomena RANDRIANTSEHENO. Stage sur la phylogénie moléculaire. Du 6 au 10 décembre 2021. Unité des *Yersinia*, Institut Pasteur à Paris, Paris, France.
- Lovasoa Nomena RANDRIANTSEHENO. Introduction à la phylogénie moléculaire. Du 13 au 17 décembre 2021, Institut Pasteur à Paris, Paris, France.
- Lovasoa Nomena RANDRIANTSEHENO et Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA. Outil informatique pour l'analyse d'une investigation d'épidémie, étude cas-témoins (et de cohorte). En septembre 2021. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA, Parfait RAKOTONINDRAINY et Soloandry RAHAJANDRAIBE. Rédaction Scientifique. En février 2021. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Unité de Recherche sur le Paludisme

- Seheny RAZANATSIORIMALALA. Cours National sur les techniques de Biologie Moléculaire – Deuxième édition. Du 9 au 16 décembre 2021. Centre d'Infectiologie Charles Mérieux/Université d'Antananarivo, Antananarivo, Madagascar.
- Seheny RAZANATSIORIMALALA, Tseheny HARISOA et Bakoly Elie Noro RAHOLIMALALA. Formation sur Malaria Diagnosis Refresh Training (MDRT) avancé. Du 11 au 15 octobre 2021. IMPACT MALARIA/PNLP, Antananarivo, Madagascar.
- Seheny RAZANATSIORIMALALA, Tseheny HARISOA et Bakoly Elie Noro RAHOLIMALALA. Formation des formateurs sur MDRT. Du 18 au 22 octobre 2021, IMPACT MALARIA/PNLP, Antsirabe, Madagascar.
- Seheny RAZANATSIORIMALALA, Tseheny HARISOA et Bakoly Elie Noro RAHOLIMALALA. Formation des formateurs en supervision formative de proximité (OTSS). Du 25 au 29 octobre 2021. IMPACT MALARIA/PNLP. Toamasina.
- Bakoly Elie Noro RAHOLIMALALA. Habilitation transport de marchandises dangereuses-IATA. Du 17 au 20 mai 2021. Air Madagascar Analakely, Antananarivo, Madagascar.
- Sylvia RAKOTOMALALA. Habilitation transport de marchandises dangereuses-IATA. Du 10 au 14 mai 2021. Air Madagascar Analakely, Antananarivo, Madagascar.
- Tseheny HARISOA. Habilitation transport de marchandises dangereuses-IATA. Du 1^{er} au 4 juin 2021. Air Madagascar Analakely, Antananarivo, Madagascar.

Unité de Virologie

- Soa Fy ANDRIAMANDIMBY. SARS-CoV-2 NGS Training (ASLM, CDC-AFRICA-AFRICA Union). En juin et juillet 2021. Formation en ligne.
- Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA. GISRS-GISAID Bioinformatics Training – Module 1 (Introductory). En septembre 2021. Formation en ligne.
- Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA. SARS-CoV-2 Bioinformatics Training Course (ASLM). Du 14 octobre 2021 au 14 novembre 2021. Formation en ligne.

Centre de Biologie Clinique

- Frédérique RANDRIANIRINA. Formation sur médecine image : Bactériologie, Hématologie et Parasitologie. Formation en ligne.
- Elisoa RATSIMA. Formation sur médecine image : Bactériologie, Hématologie et Mycologie. Formation en ligne.
- Lovasoa RAMPARANY, Aldine NDRASANTSOA, Tanjona RAHELIARIVAO et Dina Arinalina RAKOTONANAHARY. Formation sur médecine image : Bactériologie, Hématologie et Bactériologie. Formation en ligne.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- Santatra RAMILISON. Vérification des méthodes d'analyse en microbiologie des aliments selon la norme ISO 16140-3. Les 26 et 27 mai 2021. BIPEA en ligne, Antananarivo, Madagascar.
- Radoniaina RAKOTONDRAMARY. Vérification des méthodes d'analyse en microbiologie des aliments selon la norme ISO 16140-3. Les 26 et 27 mai 2021. BIPEA en ligne, Antananarivo, Madagascar.
- Bien Aimé RAFANOMEZANTSOA. Transport aérien de marchandises dangereuses IATA. Du 1^{er} au 4 juin 2021. Air Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Virginie RASOATAHINA. Audit interne de Management de la qualité selon la norme ISO 19011 : 2018. Du 28 au 30 juillet 2021. SMS Consulting, Antananarivo, Madagascar.
- Virginie RASOATAHINA. Sensibilisation à l'estimation des incertitudes en métrologie. Le 12 octobre 2021. CT2M en ligne, Antananarivo, Madagascar.

Centre de Ressources Biologiques

- Beza RAMASINDRAZANA et Felamboahangy ANDRIAMAHERY. Cours sur le Biobanking. Du 1^{er} juin au 23 juillet 2021. Cours en ligne donné sur France Université Numérique MOOC par l'Institut Pasteur à Paris.
- Sylvie Claudia RARITAHIRY. Cours sur le Biobanking. Du 1^{er} mars au 5 mai 2021. Cours en ligne donné sur France Université Numérique MOOC par l'Institut Pasteur à Paris.
- Sylvie Claudia RARITAHIRY. Introduction à la statistique avec R – MOOC. Du 15 février au 29 mars 2021. Cours en ligne donné par l'Université de Paris Saclay.
- Felamboahangy ANDRIAMAHERY. Cours sur la Bioinformatique : « Algorithmes et génomes ». De janvier à février 2021. Cours en ligne donné sur France Université Numérique MOOC par l'INRIA.
- Felamboahangy ANDRIAMAHERY. Cours en ligne sur le manager au leader : « Devenir agile et collaboratif ». De février à mars 2021. Cours en ligne sur France Université Numérique MOOC donné par le Conservatoire National des Arts et Métiers.
- Felamboahangy ANDRIAMAHERY. Recyclage Formation IATA - Règlementation du transport des marchandises dangereuses catégorie 1. En juin 2021. Air Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Sylvie Claudia RARITAHIRY. Cours sur le Biobanking. Du 9 mars au 1^{er} décembre 2020. Cours en ligne organisé par EVAg (European Virus Archive Global) de l'Institut Pasteur à Paris, France.

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- Tiana RASOLONAVALONA et Tsiory Andriantsitohaina RAKOTOARISOA. Formation au « Dangerous goods regulations, category 1 » (OACI/IATA). Du 10 au 14 mai 2021. Air Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- Ando Ny Aina RABERAHONA. Formation au « Dangerous goods regulations, category 1 » (OACI/IATA). Du 1^{er} au 4 juin 2021. APAVE, Air Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux

Unité d'Entomologie Médicale

- NEPOMICHENE Thiery. Comité Roll Back Malaria, Programme national de lutte contre le paludisme, Ministère de la santé publique, Antananarivo, Madagascar.
- GIROD Romain. Comité Roll Back Malaria, Programme national de lutte contre le paludisme, Ministère de la santé publique, Antananarivo, Madagascar.
- HARIMALALA Mireille. Membre associé à l'Akademia Malagasy, Antananarivo, Madagascar

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- RANDRIANASOLO Laurence. Groupe de Travail Technique Surveillance Suivi-Evaluation Paludisme, 12 participations à des réunions organisées par le groupe.
- RANDRIANASOLO Laurence. Cellule Veille et Surveillance - DVSSER, 69 participations à des réunions organisées par DVSSER (hebdomadaire et atelier).

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- RAHANTAMALALA Anjanirina. 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

- RAKOTOSAMIMANANA Niaina et RAHERISON Mamy Serge, Groupe technique de coordination du programme TB-MR de Madagascar (PNLT, Ministère de la Santé Publique de Madagascar). Antananarivo, Madagascar. Une réunion par an.
- RAKOTOSAMIMANANA Niaina et RAHERISON Mamy Serge, Groupe Technique National pour le programme National de lutte contre la Tuberculose de Madagascar. Antananarivo, Madagascar. 2 réunions par an.

Unité de Virologie

- RAZAFINDRATSIMANDRESY Richter. Comité National de la Certification de la Poliomyélite » de Madagascar. Secrétaire. Quatre réunions par an (tous les 3 mois).
- RAZAFINDRATSIMANDRESY Richter. Atelier de bilan des activités et intensification des rôles et responsabilités des comités pour l'éradication de la poliomyélite. Ambohidratrimo. Du 27 au 29 février 2021.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- RAMIANDRASOA Vero. Comité national du Codex alimentarius. Antananarivo, Madagascar. 4 réunions par an.
- BASTARAUD Alexandra. Comité technique de normalisation. Antananarivo, Madagascar. 4 réunions par an.
- RANAIVOSON Gérard. Groupe de technique de travail SPS – COLEACP. Antananarivo, Madagascar. 4 réunions par an.

Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement

- RASOLONAVALONA Tiana. 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 Maminina Alain Noah. Sélectionné en tant que « Young Ambassador » de l'ASM (American Society for Microbiology), Une réunion par mois.
- CRUCITTI Tania. International Union against Sexually Transmitted Infections, Président de la session 'basic and laboratory sciences' du congrès IUSTI World 2022, Zimbabwe, 1 à 2 réunions virtuelles par mois.
- CRUCITTI Tania. WHO, 'Technical Advisory Group on STI Research Priority Setting', membre du TAG

- CRUCITTI Tania. COS-RIPP, Membre du groupe de travail 'Child Health' du comité d'orientation scientifique du réseau international des Instituts Pasteur.

Unité d'Entomologie Médicale

- GIROD Romain. Comité de pilotage du Dispositif de recherche et d'enseignement en partenariat One Health - Océan Indien, CIRAD, La Réunion, France.
- TANTELY Luciano, Membre associé à l'Académie Africaine des Sciences, Nairobi, Kenya.

Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique

- RANDRIANASOLO Laurence. Membre de l'association pour le développement de l'épidémiologie de terrain (EPITER), France. Aucune participation à la réunion ou conférence organisée par l'association.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- RAHANTAMALALA Anjanirina. Membre du groupe de travail "Madagascar One Health Cysticercosis Group", Réseau QualiREG, Océan Indien.

Unité des Mycobactéries

- RAKOTOSAMIMANANA Niaina, Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Sections Scientifiques Tuberculose & bactériologie-Immunologie, Région Afrique.
- RAKOTOSAMIMANANA Niaina, membre du Consortium international CRYPTIC (Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis).
- RAKOTOSAMIMANANA Niaina, membre du Consortium international INTENSE-TBM.
- RAKOTOSAMIMANANA Niaina, membre du Consortium international MTBVAC.
- RAKOTOSAMIMANANA Niaina, membre du Consortium international APRECIT.
- RAKOTOSAMIMANANA Niaina, membre affilié à l'Académie Africaine des Sciences.
- NDIAYE Mame Diarra Bousso, member de l'American Society for Microbiology. Une réunion par an lors d'un meeting international.
- RAKOTOSAMIMANANA Niaina, Fellow du "Collaboration for the Advancement of Sustainable Medical Innovation" (CASMI) of the University College London.
- NDIAYE Mame Diarra Bousso, membre de l'American Society for Microbiology.
- NDIAYE Mame Diarra Bousso, membre de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (The Union), Sections Scientifiques Tuberculose & bactériologie-Immunologie, Région Afrique.
- NDIAYE Mame Diarra Bousso, membre de l'Organisation des femmes scientifiques pour le monde en développement (OWSD), une unité de programme de l'UNESCO.
- NDIAYE Mame Diarra Bousso et RANAIVOMANANA Paulo, membres de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID).

Unité Peste

- ANDRIANAIVOARIMANANA Voahangy. Equipe de Réponse Rapide de l'OMS-GOARN.
- RAJERISON Minoarisoa. Formateur et Membre de l'Equipe de Réponse Rapide de l'OMS. Pays insulaires de l'Océan Indien.
- RAHELINIRINA Soanandrasana. Membre collaborateur de « African Leptospirosis Network » depuis 2016.

Unité de Virologie

- RAZAFINDRATSIMANDRESY Richter. 27th Informal Consultation of the Global Polio Laboratory Network. Les 25 et 26 Mars 2021. En visioconférence.
- RAZAFINDRATSIMANDRESY Richter. 19th Global Measles and Rubella Laboratory Network (GMRLN) Meeting. Du 28 Juin au 2 Juillet 2021. En visioconférence.

- RAZAFINDRATSIMANDRESY Richter. WHO Measles Rubella Laboratory Training on Serological Diagnosis by IgM detection, using Euroimmun and Verion/Serion ELISA kits. Du 2 septembre au 1^{er} octobre. En visioconférence.
- LACOSTE Vincent. Groupe d'Etude des Herpesvirales au sein du Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV Herpesvirales study group). Membre.

7. Missions scientifiques et conférences

Missionnaires et délégations étrangères

Unité d'Entomologie Médicale

- Céline MONTAZEAU, UMR MIVEGEC, Institut de Recherche pour le Développement, du 23 novembre au 7 décembre 2021.
- Adélaïde MIARINJARA, Department of Environmental Sciences, Emory University, du 8 au 10 décembre 2021.

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

- Visite TANA accueil, le 25 février 2021.

Conférences de l'IPM en 2021

Dr Mihaja RABERAHONA. Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques permettant de différencier les cas confirmés de COVID-19 dans des centres de triage à Madagascar. 11 février.

Pr Nils Christian STENSETH. Université d'Oslo, Norvège. Evolution and ecology of plague: a disease of today which changed our history. 25 février.

Dr Niaina RAKOTOSAMIMANANA. Unité des Mycobactéries, Institut Pasteur de Madagascar. Surveillance et prise en charge des patients avec une multi résistance au traitement antituberculeux à Madagascar de 2012 à 2017. 25 mars.

Pr Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA. Unité de Recherche sur le Paludisme, Institut Pasteur de Madagascar. Aperçu sur les singularités du paludisme à Madagascar. 29 avril.

Dr Luciano TANTELY, Dr Diego AYALA et Dr Clément GOUAGNA. Unité d'Entomologie Médicale, Institut Pasteur de Madagascar et Institut de Recherche sur le Développement. *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*, les cousins oubliés de la Grande île. 27 mai.

Dr Chiarella MATTERN et Elliot RAKOTOSAMIMANANA. Groupe Santé et Sciences Sociales, Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, Institut Pasteur de Madagascar. Se soigner dans un espace « contraint » : la prise en charge des personnes vivant avec le VIH et/ou atteintes de tuberculose en milieu carcéral. 24 juin.

Dr Matthieu SCHOENHALS. Unité d'Immunologie des maladies infectieuses, Institut Pasteur de Madagascar. Séroprévalence des Immunoglobines anti-SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang à Madagascar au cours de l'épidémie de COVID-19. 1^{er} juillet.

Pr Hervé BOURHY. Unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie, Institut Pasteur à Paris. Nouveaux aspects de la lutte contre la rage. 29 septembre.

Pr Béatrice BERCOT. Université de Paris. Surveillance des infections à *Neisseria gonorrhoeae* en Afrique : AMR et génotypage, projet SARA. 21 octobre.

Dr Daniela FUSCO. The Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Allemagne. The Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (BNITM) and its engagement on Neglected Tropical Diseases: current *schistosomiasis* projects in Madagascar. 25 novembre.

8. Productions scientifiques 2021

Publications

1. **A decade of plague in Madagascar : a description of two hotspot districts.**
 Rakotosamimanana S, Kassie D, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Rakotomanana F, Rajerison M.
BMC Public Health. 2021 Jun 10;21(1):1112. doi: 10.1186/s12889-021-11061-8.
IF : 3,295.
2. **A novel SARS-CoV-2 related coronavirus in bats from Cambodia.**
 Delaune D*, Hul V*, Karlsson EA*, Hassnin A, Ou TP, Baidaliuk A, Gambaro F, Prot M, Tu VT, Chea S, Keatts L, Mazet J, Johnson CK, Buchy P, Dussart P, Goldstein T, Simon-Lorière E**, Duong V**.
Nat Commun. 2021 Nov 9;12(1):6563. doi: 10.1038/s41467-021-26809-4.
IF : 14,919.
3. **A year of genomic surveillance reveals how the SARS-CoV-2 pandemic unfolded in Africa.**
 Wilkinson E, Giovanetti M, Tegally H, San JE, Lessells R, Cuadros D, Martin DP, Rasmussen DA, Zekri ARN, Sangare AK, Ouedraogo AS, Sesay AK, Priscilla A, Kemi AS, Olubusuyi AM, Oluwapelumi AOO, Hammami A, Amuri AA, Sayed A, Ouma AEO, Elargoubi A, Ajayi NA, Victoria AF, Kazeem A, George A, Trotter AJ, Yahaya AA, Keita AK, Diallo A, Kone A, Souissi A, Chtourou A, Gutierrez AV, Page AJ, Vinze A, Iranzadeh A, Lambisia A, Ismail A, Rosemary A, Sylverken A, Femi A, Ibrahim A, Marycelin B, Oderinde BS, Bolajoko B, Dhaala B, Herring BL, Njanpop-Lafourcade BM, Kleinhans B, McInnis B, Tegomoh B, Brook C, Pratt CB, Scheepers C, Akoua-Koffi CG, Agoti CN, Peyrefitte C, Daubenberger C, Morang'a CM, Nokes DJ, Amoako DG, Bugembe DL, Park D, Baker D, Doolabh D, Ssemwanga D, Tshiabuila D, Bassirou D, Amuzu DSY, Goedhals D, Omuoyo DO, Maruapula D, Foster-Nyarko E, Lusamaki EK, Simulundu E, Ong'era EM, Ngabana EN, Shumba E, El Fahime E, Lokilo E, Mukantwari E, Philomena E, Belarbi E, Simon-Lorière E, Anoh EA, Leendertz F, Ajili F, Enoch FO, Wasfi F, Abdelmoula F, Mosha FS, Takawira FT, Derrar F, Bouzid F, Onikepe F, Adeola F, Muyembe FM, Tanser F, Dratibi FA, Mbunsu GK, Thilliez G, Kay GL, Githinji G, Zyl G, Awandare GA, Schubert G, Maphalala GP, Ranaivoson HC, Lemriss H, Anise H, Abe H, Karray HH, Nansumba H, Elgahzaly HA, Gumbo H, Smeti I, Ayed IB, Odia I, Boubaker IBB, Gaaloul I, Gazy I, Mudau I, Ssewanyana I, Konstantinus I, Lekana-Douk JB, Makangara JCC, Tamfum JJM, Heraud JM, Shaffer JG, Giandhari J, Li J, Yasuda J, Mends JQ, Kiconco J, Morobe JM, Gyapong JO, Okolie JC, Kayiwa JT, Edwards JA, Gyamfi J, Farah J, Nakaseegu J, Ngoi JM, Namulondo J, Andeko JC, Lutwama JL, O'Grady J, Siddle K, Adeyemi KT, Tumedi KA, Said KM, Hae-Young K, Duedu KO, Belyamani L, Fki-Berrajah LF, Singh L, Martins LDO, Tyers L, Ramuth M, Mastouri M, Aouni M, Hefnawi ME, Matsheka MI, Kebabonye M, Diop M, Turki M, Paye M, Nyaga MM, Mareka M, Damaris MM, Mburu MW, Mpina M, Nwando M, Owusu M, Wiley MR, Youtchou MT, Ayekaba MO, Abouelhoda M, Seadawy MG, Khalifa MK, Sekhele M, Ouadghiri M, Diagne MM, Mwenda M, Allam M, Phan MVT, Abid N, Touil N, Rueni N, Kharrat N, Ismael N, Dia N, Mabunda N, Hsiao NY, Silochi NB, Nsenga N, Gumede N, Mulder N, Ndodo N, Razanajatovo N, Iguosadolo N, Judith O, Kingsley OC, Sylvanus O, Peter O, Femi O, Idowu O, Testimony O, Chukwuma OE, Ogah OE, Onwuamah CK, Cyril O, Faye O, Tomori O, Ondoa P, Combe P, Semanda P, Oluniyi PE, Arnaldo P, Quashie PK, Dussart P, Bester PA, Mbala PK, Ayivor-Djanie R, Njouom R, Phillips RO, Gorman R, Kingsley RA, Carr RAA, Kabbaj SE, Gargourri S, Masmoudi S, Sankhe S, Lawal SB, Kassim S, Trabelsi S, Metha S, Kammoun S, Lemriss S, Agwa SHA, Calvignac-Spencer S, Schaffner SF, Doumbia S, Mandanda SM, Aryeetey S, Ahmed SS, Elhamoumi S, Andriamandimby S, Tope S, Lekana-Douki S, Prosolek S, Ouangraoua S, Mundeke SA, Rudder S, Panji S, Pillay S, Engelbrecht S, Nabadda S, Behillil S, Budiaki SL, Van der Welf S, Mashe T, Aanniz T, Mohale T, Le-Viet T, Schindler T, Anyaneji UJ, Chinedu U, Ramphal U, Jessica U, George U, Fonseca V, Enouf V, Gorova V, Roshdy WH, Ampofo WK, Preiser W, Choga WT, Bediako Y, Naidoo Y, Butera Y, de Laurent ZR, Sall AA, Rebai A, von Gottberg A, Kouriba B, Williamson C, Bridges DJ, Chikwe I, Bhiman JN, Mine M, Cotton M, Moyo S, Gaseitsiwe S, Saasa N, Sabeti PC, Kaleebu P, Tebeje YK, Tessema SK, Happi C, Nkengasong J, de Oliveira T.
Science. 2021 Oct 22;374(6566):423-431. doi: 10.1126/science.abj4336.

IF: 47,728.

4. An end-to-end heterogeneous graph attention network for Mycobacterium tuberculosis drug-resistance prediction.

Yang Yang, Timothy M. Walker, Samaneh Kouchaki, Chenyang Wang, Timothy E.A. Peto, Derrick W. Crook, CRYPTIC Consortium and David A. Clifton. (Grandjean Lapierre S, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N).

Briefings in Bioinformatics, 22(6), 2021, 1–13. Doi :10.1093/bib/bbab299.

IF : 11,622.

5. An open dataset of Plasmodium falciparum genome variation in 7,000 worldwide samples. Ahouidi A, Ali M, Almagro-Garcia J, Amambua-Ngwa A, Amaratunga C, Amato R, Amenga-Etego L, Andagalu B, Anderson TJC, Andrianaranjaka V, Apinjoh T, Ariani C, Ashley EA, Auburn S, Awandare G, Ba H, Baraka V, Barry AE, Bejon P, Bertin GI, Boni MF, Borrmann S, Bousema T, Branch O, Bull PC, Busby GBJ, Chookajorn T, Chotivanich K, Claessens A, Conway D, Craig A, D'Alessandro U, Dama S, Day N, Denis B, Diakite M, Djimdé A, Dolecek C, Dondorp A, Drakeley C, Drury E, Duffy P, Echeverry DF, Egwang TG, Erko B, Fairhurst RM, Faiz A, Fanello CA, Fukuda MM, Gamboa D, Ghansah A, Golassa L, Goncalves S, Hamilton WL, Harrison GLA, Hart L, Henrichs C, Hien TT, Hill CA, Hodgson A, Hubbard C, Imwong M, Ishengoma DS, Jackson SA, Jacob CG, Jeffery B, Jeffreys AE, Johnson KJ, Jyothi D, Kamaliddin C, Kamau E, Kekre M, Kluczynski K, Kochakarn T, Konaté A, Kwiatkowski DP, Kyaw MP, Lim P, Lon C, Loua KM, Maïga-Ascofaré O, Malangone C, Manske M, Marfurt J, Marsh K, Mayxay M, Miles A, Miotto O, Mobegi V, Mokuolu OA, Montgomery J, Mueller I, Newton PN, Nguyen, Nguyen T-N, Noedl H, Nosten F, Noviyanti R, Nzila A, Ochola-Oyier LI, Ocholla H, Oduro A, Omedo I, Onyamboko MA, Ouedraogo JB, Oyebola K, Pearson RD, Peshu N, Phyo AP, Plowe CV, Price RN, Pukrittayakamee S, Randrianarivelojosia M, Rayner JC, Ringwald P, Rockett KA, Rowlands K, Ruiz L, Saunders D, Shayo A, Siba P, Simpson VJ, Stalker J, Su Z-Z, Sutherland C, Takala-Harrison S, Tavul L, Thathy V, Tshetu A, Verra F, Vinetz J, Wellems TE, Wandler J, White NJ, Wright I, Yavo W, Ye H.

Wellcome Open Research 2021 Jul 13. doi : 10.12688/wellcomeopenres.16168.1 eCollection 2021.

IF : 0.

6. Baseline malaria prevalence and care-seeking behaviours in rural Madagascar prior to a trial to expand malaria community case management to all ages.

Sayre D, Steinhardt LC, Irinantenaina J, Dentinger C, Rasoanaivo TF, Kapesa L, Razafindrakoto J, Legrand A, Prada N, Gutman J, Lewis L, Mangahasimbola RT, Andriamananjara M, Ravaoarinosy AV, Ralemary N, Garchitorena A, Harimanana A.

Sayre D *et al. Malar J*. 2021 Oct 26;20:422. doi: 10.1186/s12936-021-03956-z.

IF : 2,979.

7. Challenges in evaluating risks and policy options around endemic establishment or elimination of novel pathogens.

Metcalf CJE, Andriamandimby SF, Baker RE, Glennon EE, Hampson K, Hollingsworth TD, Klepac P, Wesolowski A.

Epidemics. 2021 Nov 17;37:100507. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100507.

IF : 4,396.

8. Correlating indoor and outdoor temperature and humidity in a sample of buildings in tropical climates.

Pan J, Tang J, Caniza M, Heraud JM, Koay E, Lee HK, Lee CK, Li Y, Ruiz AN, Santillan-Salas CF, Marr LC. *Indoor Air*. 2021 Nov;31(6):2281-2295. doi: 10.1111/ina.12876.

IF : 5,770.

9. Corynebacterium diphtheriae Infection in Mahajanga, Madagascar: First Case Report.

Rakotomalala RS, Andrianirina ZZ, Ratsima E, Randrianandrana P, Randrianirina F, Edosoa GT, Rabenandrianina T, Badell E, Toubiana J, Andrianarimanana D, Brisse S, Rasamindrakotroka A.

J Trop Pediatr., Volume 67, Issue 1, February 2021, fmaa064, doi: 10.1093/tropej/fmaa064.

IF : 1,165.

10. Cross-selectional cycle threshold values reflect epidemic dynamics of COVID-19 in Madagascar.

Andriamandimby SF*, Brook CE*, Razanajatovo N, Randriambolamanantsoa TH, Rakotondramanga JM, Rasambainarivo F, Raharimanga V, Razanajatovo IM, Mangahasimbola R, Razafindratsimandresy R, Randrianarisoa S, Bernardson B, Rabarison JH, Randrianarisoa M, Nasolo FS, Rabetombosoa RM, Ratsimbazafy AM, Raharinosy V, Rabemananjara AH, Ranaivoson CH, Razafimanjato H, Randremanana R**, Héraud JM**, Dussart P**.

Epidemics. 2021 Nov 29;38:100533. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100533.

IF : 4,396.

11. Different PPD-stimulated cytokine responses from patients infected with genetically distinct *Mycobacterium tuberculosis* complex lineages.

Ranaivomanana P*, Rabodoarivlo MS*, Ndiaye MDB, Rakotosamimanana N, Rasolofo V.

Int J Infect Dis. 2021 Mar; 104:725-731. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.073.

IF : 3,623.

12. Diversity, distribution, and drivers of *polychromophilus* infection in Malagasy bats.

Rasoanoro M, Goodman SM, Randrianarivelojosia M, Rakotondratsimba M, Dellagi K, Tortosa P, Ramasindrazana B.

Malar J. 2021 Mar 20;20(1):157. doi: 10.1186/s12936-021-03696-0.

IF : 2,979.

13. Drug-Resistant Tuberculosis in Pet Ring-Tailed Lemur, Madagascar.

LaFleur M, Reuter KE, Hall MB, Rasoanaivo HH, McKernan S, Ranaivomanana P, Michel A, Rabodoarivelo MS, Iqbal Z, Lapierre SG, Rakotosamimanana N.

Emerg Infect Dis 2021 Mar;27(3):977-979. doi: 10.3201/eid2703.202924.

IF: 6,883.

14. Efforts Towards Polio Eradiction in Madagascar : 1997 to 2017.

Nimpa MM, Razafiarivao NR, Robinson A, Fidiniaina MR, Razafindratsimandresy R, Masembe YV, Ramonjisoa CB, Kouadio IK, Nyazy IKK, Simpore M, Ndiaye CF, Okeibunior JC.

J Immunol Sci. 2021 Apr 13;Spec Issue(2):1102. doi : 10.29245/2578-3009/2021/S2.1102.

IF: 0.

15. Exposure to *Leptospira* spp. and Associated Risk Factors in the Human, Cattle and Dog Populations in Bhutan.

Dreyfus A, Ruf M-T, Mayer-Scholl A, Zitzl T, Loosli N, Bier NS, Hiereth S, Ulrich S, Poppert S, Straubinger RK, Stenos J, Tshokey T.

Pathogens. 2021 Mar 6;10(3):308. doi : 10.3390/pathogens10030308.

IF : 3,492.

16. External quality assessment of Rift Valley fever diagnosis in countries at risk of the disease : African, Indian Ocean and Middle-East regions.

Pedarrieu A, Mellouli FE, Khallouki H, Zro K, Sebbar G, Sghaier S, Madani H, Bouayed N, Lo MM, Diop M, Mamy ABOE, Barry Y, Dakouo M, Traore A, Gagara H, Souley MM, Acha S, Mapaco L, Chang'a J, Nyakilinga D, Lubisi BA, Tshabalala T, Filippone C, Heraud JM, Chamassy SB, Achiraffi A, Keck N, Grard G, Mohammed KAA, Alrizqi AM, Cetre-Sossah C.

PLoS One. 2021 May 19;16(5):e0251263. doi: 10.1371/journal.pone.0251263.

IF : 3,240.

17. Factors associated with stunted Growth in Children under five years in Antananarivo, Madagascar and Bangui, Central African Republic.

Vonaesch P, Djorie SG*, Kandou KJE*, Rakotondrainipiana M*, Schaeffer L*, Andriatsalama PV, Randriamparany R, Gondje BPG, Nigatoloum S, Vondo SS, Etienne A, Robinson A, Hunald FA,

Raharimalala L, Giles-Vernick T, Tondeur L, [Randrianirina E](#), [Bastaraud A](#), Gody J-C, Sansonetti PJ**, [Randremanana RV**](#), AFRIBIOTA Investigators.

Maternal Child Health J. 2021 Aug 12. doi: 10.1007/s10995-021-03201-8.

IF : 2,276.

18. Factors influencing maternal healthcare seeking in a highland region of Madagascar : a mixed methods analysis.

Andrianantoandro VT, Pourette D, Rakotomalala O, [Ramaroson HJV](#), [Ratovoson R](#), Rakotoarimanana FMJ.

BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Jun 16;21(1):428. doi: 10.1186/s12884-021-03930-2.

IF : 3,007.

19. Family, social and cultural determinants of long-lasting insecticidal net (LLIN) use in Madagascar : secondary analysis of three qualitative studies focused on children aged 5-15 years.

[Njatosoa AF*](#), [Mattern C*](#), Pourette D, [Kesteman T](#), [Rakotomanana E](#), Rahaivondrafahitra B, Andriamananjara M, [Harimanana A](#), [Razafindrakoto J](#), [Raboanary E](#), [Andrianasolo A](#), [Rogier C](#).

Malar J. 2021 Mar 26;20(1):168. doi: 10.1186/s12936-021-03705-2.

IF : 2,979.

20. Field assessment of dog as sentinel animal for plague in endemic foci of Madagascar.

[Rajerison M](#), [Andrianaivoarimanana V*](#), [Ratsitorahina M*](#), [Rahelinirina S](#), [Chanteau S](#), Telfer S, [Rahalison L](#).

Integr Zool. 2021 Mar 17. doi : 10.1111/1749-4877.12541.

IF : 2,654.

21. Genotype Diversity and Spread of White Spot Syndrome Virus (WSSV) in Madagascar (2012-2016).

[Onihary AM](#), [Razanajatovo IM](#), [Rabetafika L](#), [Bastaraud A](#), [Heraud JM](#), [Rasolofo V](#).

Viruses. 2021 Aug 28;13(9):1713. doi: 10.3390/v13091713.

IF : 5,048.

22. High prevalence of intestinal parasite infestations among stunted and control children aged 2 to 5 years old in two neighborhoods of Antananarivo, Madagascar.

[Habib A](#), [Andrianonimiadana L](#), [Rakotondrainipiana M](#), [Andriantsalama P](#), [Randriamparany R](#), [Randremanana RV](#), [Rakotoarison R](#), [Vigan-Womas J](#), [Rafalimanantsoa A](#), [Vonaesch P](#), [Sansonetti PJ](#), [Collard J-M](#), Afribiota Investigators.

PloS Negl Trop Dis. 2021 Apr 20;15(4):e0009333. doi: 10.1371/journal.pntd.0009333.

IF : 4,411.

23. High rickettsial diversity in rodents and their ectoparasites from the Central Highlands of Madagascar.

[Rasoamalala F](#), [Parany MNJ](#), [Rahanjandraibe S](#), [Rakotomanga MN](#), [Ramihangihajason T](#), [Soarimalala V](#), [Boyer S](#), [Rajerison M](#), [Ramasindrazana B](#).

J Med Entomol. 2021 Dec 27;tjab207. doi: 10.1093/jme/tjab207.

IF : 2,278.

24. Household transmission of COVID-19 among the earliest cases in Antananarivo, Madagascar.

[Ratovoson R*](#), [Razafimahatratra R*](#), [Randriamanantsoa L*](#), [Raberahona M*](#), [Rabarison HJ](#), [Rahaingovahoaka FN](#), [Andriamasy EH](#), [Herindrainy P](#), [Razanajatovo N](#), [Andriamandimby SF](#), [Dussart P](#), [Shoenhals M](#), [Randria MJDD**](#), [Heraud JM**](#), [Randremanana RV**](#).

Influenza Other Respir Viruses. 2021 Aug 10. doi: 10.1111/irv.12896.

IF : 4,380.

25. 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 GT](#), [Hanitriniaina C](#), [Randrianarijaona A](#), [Mangahasimbola RT](#), [Hierink F](#), [Ramiandrasoa R](#), [Nely J](#), [Heraud JM](#), [Andriamandimby SF](#), [Baril L**](#), [Metclaf CJ**](#), [Hampson K**](#).

PloS Negl Trop Dis. 2021 Apr 26; 15(4):e0008821. doi : 10.1371/journal.pntd.0008821.

IF : 4,411.

26. Hyperendemicity of cysticercosis in Madagascar : Novel insights from school children population-based antigen prevalence study.

Carod JF, Mauny F, Parmentier AL, Desmarests M, Rakotondrazaka M, Brembilla A, Dermauw V, Razafimahefa J, Ramahefarisoa RM, Andriantseho M, Bailly S, Ménard D, Dorny P.

PLoS One. 2021 Oct 1;16(10):e0258035. doi: 10.1371/journal.pone.0258035.

IF : 3,240.

27. Illustrated Morphological Keys for Fleas (Siphonaptera) in Madagascar.

Harimalala M*, Ramihangihajason TR*, Harimanana RR, Girod R, Duchemin J-B.

J Med Entomol. 2021 Apr 2;tjab023. doi : 10.1093/jme/tjab023.

IF : 2,278.

28. Improved selective BIN agar for a better rate of *Yersinia pestis* isolation from primary clinical specimens in suspected Madagascar's plague cases.

Aftalion M*, Aloni-Grinstein R*, Andrianaivoarimanana V*, Iharisoa AL, Shmaya S, Gur D, Laskar O, Rajerison M, Mamroud E.

J Clin Microbiol. 2021 Jul 19;JCM.00564-21. doi : 10.1128/JCM.00564-21.

IF : 5,948.

29. In silico characterization of putative Plasmodium falciparum vaccine candidates in African malaria populations.

Ajibola O*, Diop MF*, Ghansah A, Amenta-Etego L, Golassa L, Apinjoh T, Randrianariveolojosia M, Maiga-Ascofare O, Yavo W, Bouyou-Akotet M, Oyebola KM, Andagalu B, D'Alessandro U, Ishengoma D, Djimde AA, Kamau E, Amambua-Ngwa A.

Sci Rep. 2021 Aug 10;11(1):16215. doi: 10.1038/s41598-021-95442-4.

IF : 4,379.

30. Influence of Host-Related factors and exposure to Mosquito Bites on the dynamics of antibody response to Plasmodium falciparum Antigens.

Aka KG, Yao SS, Gbessi EA, Adja AM, Corbel V, Koffi AA, Rogier C, Assi SB, Toure OA, Remoue F, Poinsignon A.

Trop Med Infect Dis. 2021 Oct 18;6(4)185. doi: 10.3390/tropicalmed6040185.

IF : 0.

31. Influence of Sociospatial determinants on knowledge, attitudes and practices related to the plague in a population living in endemic areas in the central highlands, Madagascar.

Rakotosamimanana S, Rakotoarimanana FJ, Raharimanga V, Taglioni F, Ramamonjisoa J, Randremanana RV, Rajerison M, Rakotomanana F.

BMC Public Health. 2021 Jun 9;21(1):1102. doi: 10.1186/s12889-021-11101-3.

IF : 3,295.

32. Influenza and COVID-19: What does co-existence mean?

Chotpitayasunondh T, Fischer TK, Heraud JM, Hurt AC, Monto AS, Osterhaus A, Shu Y, Tam JS.

Influenza Other Respir Viruses. 2021 May;15:407-412. doi: 10.1111/irv.12824.

IF : 4,380.

33. Influenza surveillance capacity improvements in Africa during 2011-2017

Igboh LS, McMorrow M, Tempia S, Emukule GO, Nzussouo NT, MaCarron M, Williams T, Weatherspoon V, Moen A, Fawzi D, Njouom R, Nakoune E, Dauoda C, Kavunga-Membo H, Okeyo M, Heraud JM, Mambule IK, Sow SO, Tivane A, Lagare A, Adebayo A, Dia N, Mmbaga V, Maman I, Lutwama J, Simusika P, Walaza, Mangtani P, Nguipdop-Djomo P., Cohen C, Azziz-Baumgartner E, ANISE Network Working Group.

Influenza Other Resp. Vir. 2021 Jul;15:495-505. doi : 10.1111/irv.12818.

IF : 4,380.

- 34. Institut Pasteur international network's efforts to guide the control measure against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) epidemic among health care workers in Africa.**
Randremanana R*, Lazoumar RH*, Tejiokem MC*, Manirakiza A*, Bicaba BW*, Rajatonirina S, Battaglia S, Pons G, Richard V, Consortium COVER-HCW.
Int J Infect Dis. 2021 Feb;103:525-526. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.032.
IF : 3,623.
- 35. Investigation of astrovirus, coronavirus and paramyxovirus co-infections in bats in the western Indian Ocean.**
Hoarau AOG, Goodman SM, Halabi DA, Ramasindrazana B, Lagadec E, Le Minter G, Köster M, Dos Santos A, Schoeman MC, Gudo ES, Mavingui P, Lebarbenchon C.
Virologia J. 2021 Oct 12;18(1):205. doi: 10.1186/s12985-021-01673-2.
IF : 4,099.
- 36. Is Madagascar at the edge of a generalised HIV epidemic? Situational analysis.**
Raberahona M, Monge F, Andrianiana RH, Randria MJD, Ratefiharimanana A, Rakatoarivelo RA, Randrianary L, Randriamilahatra E, Rakotobe L, Mattern C, Andriananja V, Rajaonarison H, Randrianarisoa M, Rakotomanana E, Pourette D, Andriamahenina HZ, Dezé C, Boukli N, Baril L, Vallès X.
Sex Transm Infect. 2021 Feb; 97(1):27-32 doi: 10.1136/sextrans-2019-054254.
IF : 3,519.
- 37. LAMP assays for the simple and rapid detection of clinically important urinary pathogens including the detection of resistance to 3rd generation cephalosporins.**
Rivoarilala LO, Victor J, Crucitti T, Collard JM.
BMC Infect Dis. 2021 Oct 6;21(1):1037. doi: 10.1186/s12879-021-06720-5.
IF : 3,090.
- 38. Local adaptation in populations of *Mycobacterium tuberculosis* endemic to the Indian Ocean Rim.**
Menardo F, Rutaihwa LK, Zwyrer M, Borrell S, Comas I, Conceição EC, Coscolla M, Cox H, Joloba M, Dou H-Y, Feldmann J, Fenner L, Fyfe J, Gao Q, Garcia de Viedma D, Garcia-Basteiro AL, Gygli SM, Hella J, Hiza H, Jugheli L, Kamwela L, Kato-Maeda M, Liu Q, Ley SD, Loiseau C, Mahasirimongkol S, Malla B, Palittapongarnpim P, Rakotosamimanana N, Rasolofo V, Reinhard M, Reither K, Sasamalo M, Duarte RS, Sola C, Suffys P, Lima KVB, Yeboah-Manu D, Beisel C, Brites D, Gagneux S.
F1000Res. 2021 July 29;10:60. doi : 10.12688/f1000research.28318.2.
IF : 0.
- 39. Longitudinal monitoring in Cambodia suggests higher circulation of alpha and betacoronaviruses in juvenile and immature bats of three species.**
Cappelle J, Furey N, Hoem T, Ou TP, Lim T, Hul V, Heng O, Chevalier V, Dussart P, Duong V.
Sci Rep. 2021 Dec 17;11(1):24145. doi: 10.1038/s41598-021-03169-z.
IF : 4,379.
- 40. Longitudinal Variations of *M. tuberculosis*-Induced IFN- γ Responses in HIV-Negative Pregnant Women Exposed to Tuberculosis.**
Ranaivomanana P, Ratovoson R, Razafimahatratra C, Razafimahefa A, Hoffmann J, Herindrainy P, Rakotonirina J, and Rakotosamimanana N.
Front Immunol. 2021 Dec 22; 12: 805157. doi: 10.3389/fimmu.2021.805157.
IF : 7,561.
- 41. Monitoring for outbreak-associated excess mortality in an African city : Detection limits in Antananarivo, Madagascar.**
Rasambainarivo F*, Rasoanomenjanahary A*, Rabarison JH*, Ramiadantsoa T, Ratovoson R, Randremanana R, Randrianarisoa S, Rajeev M, Masquelier B**, Heraud JM**, Metcalf CJE**, Rice BJ**.
Int J Infect Dis. 2021 Feb;103:338-342 Doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.182.

IF : 3,623.

42. Mosquito species associated with horses in Madagascar : a review af their vector status with regard to the epidemiology of West Nile fever.

Tantely ML*, Guis H*, Randriananjanantenaina I, Raharinirina MR, Velonirina HJ, Cardinale E, Raveloarijaona N, Cêtre-Sossah C, Garros C, Girod R.

Med Vet Entomol. 2021 Aug 24. doi : 10.1111/mve.12544.

IF : 2,739.

43. Multi-country evaluation of RISK6, a 6-gene blood transcriptomic signature, for tuberculosis diagnosis and treatment monitoring.

Bayaa R*, Ndiaye MDB*, Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, Nasrin R, Ranaivomanana P, Raheerinandrasana AH, Rakotonirina J, Rasolofo V, Delogu G, De Maio F, Goletti D, Endtz H, Ader F, Hamze M, Ismail MB, Pouzol S, Rakotosamimanana N**, Hoffman J**, HINRR working group within the GABRIEL network.

Sci Rep. 2021 Jul 1;11(1):13646. doi: 10.1038/s41598-021-93059-1.

IF : 4,379.

44. Parasites and diet as main drivers of the Malagasy gut microbiome richness and function.

Mondot S*, Poirier P*, Abou-Bacar A, Greigert V, Brunet J, Nourrisson C, Randrianariveolosia M, Razafindrakoto J-L, Morel E, Rakotomalala RS, Leclerc M, Le Roux K, Monot C, Lepage P, Candolfi E.

Sci Rep. 2021 Sept 3;11(1):17630. doi: 10.1038/s41598-021-96967-4.

IF : 4,379.

45. Plague reservoir species throughout the world.

Mahmoudi A, Krystufek B, Sludsky A, Schmid BV, Almeida AMPD, Lei X, Ramasindrazana B, Bertherat E, Yeszhanov A, Stenseth NC, Mostafavi E.

Integr Zool. 2021 Nov;16(6):820-833. doi: 10.1111/1749-4877.12511. Epub 2020 Dec 24.

IF : 2,654.

46. Potential human immunotherapeutics for plague.

Andrianaivoarimanana V, Randriantseho LN, Moore KM, Walker NJ, Lonsdale SG, Kempster S, Almond NA, Rajerison M, Williamson ED.

Immunotherapy Advances. 2021 Oct 5. Volume 1, Issue 1, January 2021, Itab020. doi: 10.1093/immadv/ltab020.

IF : 0.

47. Prevalence and factors associated with Maternal group B streptococcus colonization in Madagascar and Senegal.

Jung Y-J, Huynh B-T, Seck A, Bercion R, Sarr FD, Herindrainy P, Diouf J-B, Andrianirina ZZ, Firon A, Trieu-Cuot P, Goyet S, Collard J-M, Delaroque-Astagneau E, Guillemot D**, Vray M**, BIRDY Study Group.

Am J Trop Med Hyg. 105(5), 2021 Aug 30, pp. 1339-1346. doi: 10.4269/ajtmh.21-0113.

IF : 2,345.

48. Pulmonary and pleural TB prevalence in pregnant women.

Ranaivomanana P*, Knoblauch AM*, Razafimahatratra MC, Raheerinandrasana AH, Lapierre SG, Herindrainy P, Ratovoson R, Rakotonirina J, Rakotosamimanana N.

Int J Tuberc Lung Dis. 2021 Aug 1;25(8):668-670. doi : 10.5588/ijtld.20.0923.

IF : 2,373.

49. Relevance of QuantiFERON-TB Gold Plus and Heparin-Binding Hemagglutinin Interferon- γ Release Assays for Monitoring of Pulmonary Tuberculosis Clearance: A Multicentered Study.

Chedid C, Kokhraidze E, Tukvadze N, Banu S, Uddin MKM, Biswas S, Russomando G, Acosta CCD, Arenas R, Ranaivomanana P, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Rakotonirina J, Raheerinandrasana AH, Rakotosamimanana N, Hamze M, Ismail MB, Bayaa R, Berland J-L, De Maio F, Delogu G, Endtz H, Ader F, Goletti D**, Hoffmann J**.

Front Immunol. 2021 Feb 2; 11:616450. doi: 10.3389/fimmu.2020.616450.

IF : 7,561.

50. Rodent control to fight plague : Field assessment of methods based on rat density reduction.

Rahelinirina S*, Scobie K*, Ramasindrazana B, Andrianaivoarimanana V, Rasoamalala F, Randriantseheho LN, Rakotoniaina JS, Gorgé O, Lambin X, Valade E, Telfer S**, Rajerison M**.

Integr Zool. 2021 Mar 11. 16: 868-885. doi : 10.1111/1749-4877.12529.

IF : 2,654.

51. SARS-CoV-2 antibody seroprevalence follow-up in Malagasy blood donors during the 2020 COVID-19 Epidemic.

Schoenhals M, Rabenindrina N, Rakotondramanga JM, Dussart P, Randremanana R, Heraud JM, Andriamandimby SF, Sahondraniaina PH, Vololoniaina MCA, Randriatsarafara FM, Rasolofo V, Randriamanantany ZA**, Spiegel A**.

EBioMedicine. 2021 Jun;68 :103419. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103419.

IF : 8,143.

52. 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, Randrianarivelojosia M, Vigan-Womas I.

J Infect Dis. 2021 Mar 29 ;223(6) :995-1004, doi: 10.1093/infdis/jiaa476.

IF : 5,226.

53. Seroprevalence and risk factors of *Leptospira sp.* Among different groups in the Jordanian population : first study.

Obaidat MM, Malania L, Salman AEB, Dreyfus A, Arner RJ, Roess AA.

Trans R Soc Trop Med Hyg. 2021 Nov 1;115(11):1260-1264. doi: 10.1093/trstmh/trab147.

IF : 2,184.

54. Seroprevalence of ancestral and Beta SARS-CoV-2 antibodies in Malagasy blood donors.

Razafimahatratra SL, Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Dussart P, Sahondranirina PH, Randriamanantany ZA, Schoenhals M.

Lancet Glob Health. 2021 Oct;9(10):e1363-e1364. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00361-2.

IF : 26,763.

55. Severe bacterial neonatal infections in Madagascar, Senegal, and Cambodia : A multicentric community-based cohort study.

Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Chheang R, Randrianirina F, Seck A, Ratsima EH, Andrianirina ZZ, Diouf JB, Abdou AY, Goyet S, Ngo V, Pring L, Sok T, Padget M, Sarr FD, Borand L, Garin B, Collard JM, Herindrainy P, De Lauzanne A*, Vray M*, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, BIRDY study group.

PLoS Med. 2021 Sept 28;18(9):e1003681. doi: 10.1371/journal.pmed.1003681.

IF : 11,069.

56. Spatio-temporal modelling of *Culicoides* Latreille (Diptera : Ceratopogonidae) populations on Reunion Island (Indian Ocean).

Grimaud Y, Tran A, Benkimoun S, Boucher F, Esnault O, Cêtre-Sossah C, Cardinale E, Garros, Guis H.

Parasit Vectors. 2021 May 27 ;14(1) :288. doi: 10.1186/s13071-021-04780-9.

IF : 3,876.

57. Spatiotemporal multiple insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations in French Guiana: need for alternative vector control.

Guidez A, Pocquet N, Restrepo J, Mathieu L, Gaborit P, Issaly J, Carinci R, Chandre F, Epelboin Y, Girod R, Dusfour I.

Mem Inst Oswaldo Cruz. 2021 Jan 29; Rio de Janeiro, Vol. 115: e200313, 2020 doi: 10.1590/0074-02760200313.

IF : 2,743.

58. The challenge of achieving immunity through multiple-dose vaccines in Madagascar.

Jones FK, Mensah K, Heraud JM, Randriatsarafara FM, Metcalf CJ**, Wesolowski A**. *Am J Epidemiol.* 2021 Oct 1;190(10):2085-2093. doi: 10.1093/aje/kwab145.

IF : 4,897.

59. The COVID-19 Epidemic in Madagascar : clinical description and laboratory results of the first wave, March-September 2020.

Randremanana R, Andriamandimby SE, Rakotondramanga JM, Razanajatovo N, Mangahasimbola R, Randriambolamanantsoa T, Ranaivoson H, Rabemananjara H, Razanajatovo I, Razafindratsimandresy R, Rabarison J, Brook C, Rakotomanana F, Rabetombosoa R, Razafimanjato H, Ahyong V, Raharinosy V, Raharimanga V, Raharinantoanina S, Randrianarisoa M, Bernardson B, Randrianasolo L, Randriamampionona L, Tato C, Derisi J, Dussart P, Vololoniaina M, Randriatsarafara F, Randriamanantany Z, Heraud JM.

Influenza Other Respir Viruses. 2021 Jan 15(4):457-468. doi : 10.1111/irv.12845.

IF : 4,380.

60. 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. 2021 Jan 12;58(1):182-221. doi: 10.1093/jme/tjaa205.

IF : 2,278.

61. The impact of COVID-19 on clinical research for Neglected Tropical Diseases (NTDs) : A case study of bubonic plague.

Rasoanaivo TF*, Bourner J*, Randriamparany RN, Gamana TM, Andrianaivoarimanana V, Raherivelo MH, Randriamampionona H, Rajerison M, Raberahona M, Salam AP, Edwards T, Olliaro PL**, Randremanana RV**.

PLoS Negl Trop Dis. 2021 Dec 20;15(12):e0010064. doi: 10.1371/journal.pntd.0010064.

IF : 4,411.

62. Transcriptome profile during rabies virus infection : Identification of human CXCL16 as a potential new viral target.

Feige L, Sanchez-de-Santa-Maria I, Regnault B, Lavenir R, Lepelletier A, Halacu A, Rajerison R, Diop S, Nareth C, Reynes JM, Buchy P, Bourhy H, Dacheux L.

Front Cell Infect Microbiol. 2021 Nov 5;11:761074. doi: 10.3389/fcimb.2021.761074.

IF : 5,293.

63. Validation of a redesigned pan-poliovirus assay and real-time PCR platforms for the global poliovirus laboratory network.

Sun H, Harrington C, Gerloff N, Mandelbaum M, Jeffries-Miles S, Apostol LNG, Velencie MALD, Shaukat S, Angez M, Sharma DK, Nalavade UP, Pawar SD, Simbu EP, Andriamamonjy S, Razafindratsimandresy R, Vega E.

PLoS One. 2021 Aug 6 ;16(8) :e0255795. doi : 10.1371/journal.pone.0255795.

IF: 3,240.

* equal contribution, first author

** equal contribution, last author

Communications orales

- 1. Antimalarial herbal remedy H22 is inactive against *Plasmodium sp.*** Rakotomamonjy MA, Indriambelo A, Randrianarivehojosia M. Conférence Scientifique Paludisme 2021 –Troisième édition. Les 4 et 5 novembre 2021. CCI Ivato, Antananarivo, Madagascar.
- 2. Development and evaluation of a multiplex assay for detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: a serological tool for Covid- 19 surveillance in Madagascar.** Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Razafimahatratra SL, Rasolofo V, Raskine L, Hoffmann J, Rakotosamimanana N, Schoenhals M. 52th Union World Conference. Du 19 au 22 octobre 2021 (en ligne).
- 3. Development and evaluation of a multiplex assay for detection of SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies: a serological tool for Covid- 19 surveillance in Madagascar.** Ndiaye MDB, Rasoloharimanana LT, Razafimahatratra SL, Rasolofo V, Raskine L, Hoffmann J, Rakotosamimanana N, Schoenhals M. 11^{ème} meeting du réseaux GABRIEL. Du 8 au 10 novembre 2021. Center for Global Health, Veyrier-du-Lac, France.
- 4. Effets de la Covid-19 sur le suivi médical des personnes vivant avec le VIH à Antananarivo, Madagascar. Premiers résultats de l'étude qualitative ANRS CoVIH-OI.** Pourette D., Rakotoarisoa O, Louault M, Rakotomanana E, Mattern C, Colloque « Les sciences sociales face à la pandémie de Covid-19. Etat des connaissances et propositions concrètes », MOST –UNESCO. Les 21 et 22 octobre 2021. Paris, France.
- 5. Impact of COVID 19 on psychosocial and nutritional dimensions of care for detainees in Madagascar.** Mattern C, Rakotomanana E, Ralaizara B, Andriamandimbisoa A, Chevallier E, Rakotomanana F, Inception 2021 meeting, 5th annual meeting & Symposium "Social Sciences and Biology for Understanding Emerging Diseases. Le 26 novembre 2021. Paris, France.
- 6. Infections plasmodiales à non-*Plasmodium falciparum* à Madagascar.** Randriamiarinjatovo D, Razanatsiorimalala S, Randrianarivehojosia M. Conférence Scientifique Paludisme 2021 –Troisième édition. Les 4 et 5 novembre 2021. CCI Ivato, Antananarivo, Madagascar.
- 7. Investigations entomologiques suite à la recrudescence de cas de paludisme dans le Sud Est de Madagascar : rôle vecteur d'*Anopheles coustani* et importance de son comportement exophage.** Nepomichene T, Andrianarivomanana T, Randrenjarison R, Rakotomanga T, Ratovonjato J, Girod R. 3^{ème} conférence scientifique sur le Paludisme. Les 4 et 5 novembre 2021. Antananarivo, Madagascar.
- 8. L'impact de la COVID 19 sur le maintien des soins des personnes détenues atteintes de VIH et/ou tuberculose à Antananarivo.** Mattern C, Rakotomanana E, Ralaizara B, Andriamandimbisoa A, Chevallier E, Rakotomanana F. Fondation Croix Rouge. Le 2 juillet 2021. La Réunion, France.
- 9. Long-term persistence of humoral immune response against plague in Malagasy patients.** Andrianaivoarimanana V, Iharisoa AL, Rahalison L, Ralimanantsoa ML, Ratsitorahina M, Rakotonanahary R, Carniel E, Demeure C and Rajerison M. 17th Medical Biodefense Conference. Du 28 septembre au 1er octobre 2021. Munich, Allemagne (online meeting).
- 10. Paludisme à *Plasmodium vivax* introduit sur les hautes terres centrales de Madagascar.** Randriambelomanana N, Randriamiarinjatovo D, Raholimalala EN, Razanatsiorimalala S, Randrianarivehojosia M. Conférence Scientifique Paludisme 2021 –Troisième édition. Les 4 et 5 novembre 2021. CCI Ivato, Antananarivo, Madagascar.
- 11. Plague infection in urban small mammals and fleas in Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala S, Rakotoniaina J, Randriamanantsoa MG, Dentinger C, Zohdy S, Girod R, Rajerison M. American Society of Tropical Medicine and Hygiene conference. Du 17 au 21 novembre 2021 (en ligne).
- 12. Persistance du paludisme dans la commune d'Ankiloaka (Toliara) dans la région subaride du sud-ouest de Madagascar.** Indriambelo A, Tsimihefozafy G, Rakotondranaivo T, Ravelonarivo J, Rasoavololonjanahary M, Randriamiarinjatovo D, Razanatsiorimalala S, Tiava N, Randrianarivehojosia M. Conférence Scientifique Paludisme 2021 – Troisième édition. Les 4 et 5 novembre 2021. CCI Ivato, Antananarivo, Madagascar.

13. **Politique publique dans de la gestion des ordures ménagères et des excreta dans un quartier défavorisé d'Antananarivo.** Rakotomanana E, European Summer School. Anthropology of Development and Social Dynamics. Du 15 au 17 septembre 2021. Uppsala, Suède.
14. **Rapid and efficient detection of *Yersinia pestis* in plague biological samples using the loop-mediated isothermal amplification.** Randriantseheno LN, Rahantamalala A, Randrianierenana A, Rajerison M and Andrianaivoarimanana V. 17th Medical Biodefense Conference. Du 28 septembre au 1er octobre 2021. Munich, Allemagne (intervention par webinar).
15. **Résistance aux pyréthrinoides et au DDT chez la population d'*anopheles arabiensis* de Marovoay, Madagascar.** Rakotondranaivo T, Ndiath O, Randrianariveლოსია M. XXV les Actualités du Pharo. Du 6 au 8 octobre 2021. Marseille, France.
16. **SARS-CoV-2 antibody seroprevalence follow-up in Malagasy blood donors during the 2020 COVID-19 Epidemic.** Schoenhals M, Weekly Taskforce COVID Talks. Le 4 janvier 2021 (intervention par webinar).
17. **Se soigner dans un espace « contraint » : la prise en charge des personnes vivantes avec le VIH et /ou atteinte s de tuberculose en milieu carcéral.** Mattern C, Rakotomanana E. Conférence Tour. Le 23 juin 2021. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
18. **Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 immunoglobulins in blood donors in Madagascar during the COVID-19 epidemic.** ISARIC Member's Call. Le 7 septembre 2021 (intervention par webinar).
19. **Studying RSV genetic profile and circulation dynamic in madagascar.** NICD RSV whole genome sequencing virtual training course (FSPI project). Les 23 et 24 novembre 2021.
20. **Surveillance of RSV-related SARI in Madagascar.** WHO virtual meeting to review progress in phase-2 of the RSV surveillance based on the GISRS. 18. Les 21 et 22 juin 2021.
21. **Test de diagnostic rapide (mRDT) au niveau communautaire à Madagascar : faut-il multiplier les réalisateurs ?** Razanatsiorimalala S, Raholimalala EN, Tseheno H, Ravaoarimanga M, Randriamiarinjatovo D, Randrianariveლოსია M. Conférence Scientifique Paludisme 2021 –Troisième édition. Les 4 et 5 novembre 2021. CCI Ivato, Antananarivo, Madagascar.
22. **The Impact of Covid-19 on healthcare provision and support services for PLHIV in Antananarivo, Madagascar: ANRS CoVIH-OI qualitative study initial results.** Pourette D, Rakotoarisoa O, Louault M, Rakotomanana E, Mattern C. The international conference on aids and sexually transmitted infections in Africa (Icasa). Du 6 au 11 décembre 2021. Durban, Afrique du sud.

Communications affichées

1. **Capacity building in sub-Saharan Africa as part of the INTENSE-TBM project during the COVID-19 pandemic.** Ariza-Vioque E, Ello F, Andriamamonjisoa H, Machault V, Gonzalez-Martin J, Calvo-Cortes MC, Eholié S, Tchabert GA, Ouassa T, Raberahona M, Rakotoarivelo R, Razafindrakoto H, Rahajamanana L, Davis A, Maxebengula M, Abrahams F, Wilkinson RJ, Muzoora C, Nakigozi N, Nyehangane D, Nanjebe D, Mbega H, Kaitano R, Bonnet M, Debeaudrap P, Miró JM, Anglaret X, Rakotosamimanana N, Calmy A, Bonnet F, Ambrosioni J, and the INTENSE-TBM group. GESIDA Spanish national AIDS congress (<https://congresogesida.es>). Du 29 novembre au 2 décembre 2021. Malaga, Espagne.
2. **Epidemiological and biological aspects of RSV based on 11 years-surveillance of SARI in Madagascar.** 6th ResVINET virtual Conference. Les 10 et 12 novembre 2021.
3. **Fixation et circulation de *Plasmodium vivax* à Madagascar.** Randriamiarinjatovo D, Razanatsiorimalala S, Randrianariveლოსია M. XXV^{ème} Actualités du Pharo. Du 6 au 8 octobre 2021. Marseille, France.

4. **Genetic variability within populations of *Anopheles coustani* from Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Dauga C, Bourgouin C, Girod R. Pan-African Mosquito Control Association Annual Meeting. Du 20 au 22 septembre 2021. Virtual meeting.
5. **Genetic variability within populations of *Anopheles. coustani* from Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Dauga C, Bourgouin C, Girod R. 70th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 17 au 21 novembre 2021. Virtual meeting.
6. **High prevalence of intestinal parasite infestations among stunted and control children aged 2 to 5 years old in two neighborhoods of Antananarivo, Madagascar.** Habib A, Andrianonimiadana L, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Randremanana RV, Rakotoarison R, Vigan-Womas I, Rafalimanantsoa A, Vonaesch P, Sansonetti PJ, Collard JM; Afribiota Investigators. Deuxième Journée Scientifique de Bangui « Pathologies tropicales émergentes et ré-émergentes : les défis de la science ». Les 8 et 9 novembre 2021. Institut Pasteur de Bangui, République Centrafricaine.
7. **Impact of Covid-19 outbreak on the circulation patterns of seasonal respiratory viruses in Madagascar.** ISIRV-WHO virtual Conference. Covid-19, Influenza and RSV: Surveillance-informed prevention and treatment. Du 19 au 21 octobre 2021.
8. **Implementation of targeted sequencing for frontline entomological monitoring in Madagascar.** Ayala D, Lawniczak M, 3^{ème} Conférence scientifique sur le paludisme. Les 4 et 5 novembre 2021. Antananarivo, Madagascar.
9. **La prise en compte du rôle des vecteurs secondaires dans la transmission du paludisme : une composante essentielle de l'élimination de la maladie.** Andrianinarivomanana TM, Bourgouin C, Girod R. 3^{ème} Conférence scientifique sur le paludisme. Les 4 et 5 novembre 2021. Antananarivo, Madagascar.
10. **Test de diagnostic rapide (mRDT) au niveau communautaire à Madagascar: faut-il multiplier les réalisateurs?** Razanatsiorimalala S, Raholimalala EN, Tsehenon H, Ravaoarimanga M, Randriamiarinjatovo D, Randrianarivehojosia M. XXV^{ème} Actualités du Pharo. Du 6 au 8 octobre 2021. Marseille, France.
11. **Transmission of a novel antimicrobial resistant strain of *Yersinia pestis* during a pneumonic plague outbreak.** Andrianaivoarimanana V, Wagner DM, Birdsell DN, Nicolay B, Rakotoarimanana F, Randriantsehenon LN, Vogler AJ, Sahl JW, Hall CM, Somprasong N, Cauchemez S, Schweizer HP, Razafimandimby H, Rogier C and Rajerison M. 17th Medical Biodefense Conference. Du 28 septembre au 1er octobre 2021. Munich, Allemagne. Virtual meeting.
12. **Unravelling circulation dynamics of RSV based on 10 years of ARI surveillance in Madagascar (2011-2021).** 6th ResVINET virtual Conference. Les 10 et 12 novembre 2021.
13. **Vecteurs de *Plasmodium spp* et indicateurs entomologiques six mois après aspersion intradomiciliaire de Pyrimiphos-méthyl (actellic 300 cs) à Ankililoaka (Toliara II, Madagascar).** Rakotondranaivo T, Tsimihefozafy G, Indriambelo A, Mahatombo JD, Tiava N, Randrianarivehojosia M. XXV^{ème} Actualité du Pharo. Du 6 au 8 octobre 2021. Marseille, France.



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