



# Rapport d'activités 2022

# Sommaire

<b>Sommaire</b>	<b>2</b>
<b>Mot du Directeur</b>	<b>7</b>
<b>Direction Scientifique et Communication</b>	<b>11</b>
<b>Direction Administrative et Financière</b>	<b>20</b>
<b>Évènements marquants de l'année 2022</b>	<b>25</b>
<b>Organigramme</b>	<b>27</b>
<b>1. Présentation des entités</b>	<b>28</b>
Unité de Bactériologie Expérimentale	29
Unité d'Entomologie Médicale	33
Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique	41
Unité Génétique et Biologie des Plasmodies	50
Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses	52
Unité des Mycobactéries	57
Unité Parasitologie	62
Unité Peste	66
Unité de Virologie	72
Centre de Ressources Biologiques	82
Cellule Laboratoire Mobile	84
Centre de Biologie Clinique	86
Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement	89
Service Médical	93
Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement	95
Service Audit interne	97
<b>2. Activités de recherche</b>	<b>99</b>
Entomo-aegypti-OI	100
Entomo-AnoRest	102
Entomo-AnoSpp	104
Entomo-BioCompet	106
Entomo-coustani	108
Entomo-Emerge	110
Entomo-M2Moka	112
Entomo-ModelVect	114

Entomo- <i>Pulex</i>	116
Entomo-SPILOVER	118
Entomo-Vecteurs	120
EPI-RC-AFRIBIOTA	122
EPI-RC-ALERRT	124
EPI-RC-CoVIH-OI	126
EPI-RC-DRUG-MIS	128
EPI-RC-HCW-2	130
EPI-RC-IMASOY	133
EPI-RC-Malaria Modeling	135
EPI-RC-mCCM	137
EPI-RC-MHURAM-COVID	139
EPI-RC-MIARINA	142
EPI-RC-MRP	145
EPI-RC-PREG EVAL	147
EPI-RC-PREMA	149
EPI-RC-PvSTATEM	151
EPI-RC-Rage CTAR	153
EPI-RC-REPAIR QUALI	156
EPI-RC-REPAIR QUANTI	159
EPI-RC-RESIST-3	161
EPI-RC-VACC	164
IMI-COVID-CHILD	166
IMI-COV-PIM	168
IMI-CRTS-UNICEF	170
IMI-Peste-PlagmAb	173
IMI-Peste-RIYP	175
IMI-Peste-VACCIN-DTRA	178
IMI-SAYIHOPE	181
Peste-BACTIVAC	183
Peste-LeptOneHealth	185
Peste-MedDx	187
Peste-REDROZ	189
Peste-SCARIA	191

Peste-SURV	193
Peste-SWM	195
RISE-Program	197
TB-APRECIT	204
TB-DROP-GCC	207
TB-EDCTP-MTBVACN203	209
TB-EDCTP-MTBVACN3	211
TB-FSPI	213
TB-INTENSE	217
TB-WGS cRCT	220
UBE-BIRDY 2	222
UBE-Cowdriose	226
UBE-GIFT	228
UBE-NeoLIC	232
UBE-PERILIC	234
UBE-SARA	238
UP-BILH-PRELIMINAIRE	242
UP-MICROSCOPIE	244
UP-PFCRT-PPQ	246
UP-TRYPANO-TLE	248
Viro-AFROSCREEN-MADA	250
Viro-EDCTP-Labsuitecase	254
Viro-EVinCA&M	256
Viro-FiTeRaD	259
Viro-ViReSy	261
<b>3. Activités de Santé Publique</b>	<b>263</b>
Entomo-LLIN	264
Entomo-Surv-puces	266
EPI-RC-SENTFI BIO	268
Peste-Asurv	271
Peste-CCOMS	273
Peste-EpiRC-Surveillance	276
SM-CTAR	280
TB-CNRM	282

TB-MR	287
UP-PALU-SAKARAHA	291
Viro-Surv-Arbo	293
Viro-Surv-COVID	295
Viro-Surv-DCDIRA	297
Viro-Surv-Diarrhées	299
Viro-Surv-GIR	302
Viro-Surv-GripAvi	305
Viro-Surv-MR	307
Viro-Surv-Polio-Env	309
Viro-Surv-Polio-PFA	312
Viro-Surv-Rage	316
Viro-Surv-SARI-RSV	318
<b>4. Laboratoires de services et CVI</b>	<b>321</b>
CBC	322
LHAE	328
SM-CVI	330
<b>5. Services Support</b>	<b>331</b>
CRB-IPM	332
HSQE-HSE	334
HSQE-MET	336
HSQE-QUAL	337
SM-DISP	338
<b>6. Formations et expertises</b>	<b>339</b>
Thèse de sciences	340
Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentaire)	342
Master 2, Master pro, DEA et équivalents	343
Internat qualifiant	345
Autres stages	345
Formations données	348
Formations reçues	350
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux	357
Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux	358
<b>7. Missions scientifiques et conférences</b>	<b>360</b>

Missionnaires et délégations étrangères	361
Conférences de l'IPM en 2022	363
<b>8. Productions scientifiques 2022</b>	<b>364</b>
Publications	365
Communications orales	376
Communications affichées	380

# 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 Pasteur Network qui rassemble 33 établissements dans 25 pays sur 5 continents.

Le nombre de collaborateurs à l'IPM au 31 décembre 2022 s'élevait à 666 personnes dont 96% de nationalité malgache. Parmi elles, 19 sont des chercheurs statutaires nationaux, et 32 sont des médecins, pharmaciens, vétérinaires ou ingénieurs ayant une activité dans le domaine de la recherche. Huit personnes étaient détachées du Ministère de la Santé Publique. Parmi les expatriés, 1 est un expert technique international (ETI) du Ministère 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 3 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 différentes problématiques de santé publique à Madagascar et dans l'Océan Indien – peste, paludisme, tuberculose, arboviroses, poliomyélite, virus respiratoires (dont grippe, VRS et SARS-CoV-2), antibiorésistance, schistosomiasis, etc. En 2022, les activités de recherche ont été valorisées par 62 articles, dont 27 en tant que premier et/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 ou laboratoires 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, et (ii) la rougeole et la rubéole, tous trois 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 (MinSanP) : 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 MinSanP.

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 selon la norme ISO 15189 ;
- Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement accrédité selon la norme ISO 17025 ;
- 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), de Fianarantsoa et de Toliara. De plus, l'IPM a organisé en 2022 un cours international sur le diagnostic de la peste ainsi qu'un cours régional d'entomologie médicale destiné aux pays de la zone Océan Indien. Enfin, 1 postdoctorant et 122 étudiants (thèse de sciences, master 2, licence, internat qualifiant et thèse d'exercice, observation et formation) ont été accueillis à l'IPM dont 114 étaient de nationalité malgache.

### Faits marquants de l'année 2022

Monsieur Pierre-Arnaud LEMOINE a été nommé au poste de Directeur Administratif et Financier à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2022.

Si le début de l'année 2022 a été marqué par une circulation intense du SARS-CoV-2 avec un nombre encore important de cas de COVID-19 à Madagascar, l'IPM a pu reprendre petit à petit l'ensemble de ses missions de santé publique, de recherche et de formation, pour fonctionner selon un mode normal à compter du deuxième trimestre 2022.

L'année 2022 a vu la création en janvier de l'unité Parasitologie qui regroupe les ex-Unité Bilharziose et Unité de Recherche sur la Paludisme. Cette nouvelle unité héberge le Laboratoire central de la bilharziose du MinSanP.

De plus une nouvelle unité « Génétique et Biologie des Plasmodies » a été créée en septembre 2022.

### Épidémie de COVID-19 à Madagascar

Madagascar a connu une troisième vague de COVID-19 de novembre 2021 à mars 2022 dans le pays. En appui au MinSanP, les équipes de l'IPM sont intervenues dans les domaines de la surveillance épidémiologique et de confirmation biologique des cas de coronavirus SARS-CoV-2. En parallèle, l'IPM a continué à effectuer le séquençage des souches de SARS-CoV-2 – à partir des prélèvements adressés à l'IPM et au LA2M – afin de caractériser les variants circulants à Madagascar.

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

L'Agence Française de Développement (AFD) avait 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. En 2022, cet appui important a permis le renforcement de différentes capacités de l'Institut :

- 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 avec la construction d'un nouveau magasin dont les travaux ont démarré en décembre 2022 et devraient s'achever en septembre 2023.

Dans un contexte international tendu conduisant à une augmentation des prix des matériaux de construction et de difficultés d'approvisionnement grandissantes en 2022, l'AFD a continué d'apporter son soutien à l'IPM pour renforcer les moyens de riposte contre l'épidémie de COVID-19 et soutenir les activités essentielles de recherche et de santé publique sur les maladies infectieuses endémiques à Madagascar, en lui octroyant une nouvelle subvention de deux millions d'euros en décembre 2022. Cet appui de l'AFD, s'inscrit dans la continuité des précédents financements d'urgence octroyés à l'IPM en 2020 et 2021.

Ainsi, ce financement additionnel permettra à l'IPM de réaliser d'importants investissements sur la période 2023-2025 notamment : la construction d'un bâtiment pour l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique permettant le renforcement de la capacité en formation avec des locaux dédiés ; la réhabilitation des locaux administratifs existants ; la réhabilitation d'une animalerie, du centre de traitement antirabique et du centre international de vaccination ; et l'amélioration des performances énergétiques et environnementales de l'Institut.

### **Conseil de perfectionnement**

Le Conseil de perfectionnement, au cours duquel sont discutées les orientations stratégiques de santé publique et de recherche de l'IPM, s'est tenu le 7 juin 2022. Il a été présidé par le Pr. Fidiniaina Mamy RANDRIATSARAFARA, Directeur Général de la Médecine Préventive. L'Institut Pasteur (IP) à Paris, membre de droit de ce conseil était représenté par M. François ROMANEIX, Directeur Général Adjoint Administration et Finances de l'IP. Les activités de l'IPM, notamment celles réalisées dans le domaine de la santé publique, y ont été présentées. Ce Conseil a été une nouvelle fois l'occasion d'aborder les problèmes de fiscalité de l'IPM et le financement des vaccins antirabiques.

### **Conseil scientifique**

Le 6<sup>ème</sup> Conseil Scientifique de l'IPM s'est tenu du 14 au 16 novembre 2022. A cette occasion, les chercheurs de l'IPM ont présenté leurs travaux et projets scientifiques des 3 dernières années, le précédent Conseil Scientifique datant d'octobre 2019. Lors de cette édition, le Conseil Scientifique de l'IPM était composé d'experts Malagasy et internationaux : Pr. Lova Narindra RANDRIAMANANTSOA (Faculté de Médecine d'Antananarivo), Pr. Michel RATSIMBASON (Centre National d'Application de Recherches Pharmaceutiques), Pr. Antoine GESSAIN et Pr. Simon CAUCHEMEZ (Institut Pasteur, Paris), Pr. Didier FONTENILLE (IRD) et Pr. Robin BAILEY (The London School of Hygiene & Tropical Medicine).

### **Charte de responsabilité sociale et environnementale**

Afin de répondre aux enjeux environnementaux, sociétaux et éthiques devenus primordiaux dans notre société, l'IPM s'est engagé dans une démarche de Responsabilité Sociale et Environnementale (RSE) en instaurant une charte RSE en date du 12 juillet 2022. La politique de développement durable et sociétal est gérée conjointement par l'équipe de Direction de l'IPM et le Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement (HSQE) chargée de prendre en compte les principes de développement durable dans la politique et la stratégie de l'Institut. A ce titre, la Direction et le service HSQE de l'IPM sensibilisent, fédèrent et motivent toutes les parties prenantes autour de projets concrets, rendent compte et communiquent sur les actions conduites et les résultats obtenus.

Les principaux objectifs sont entre autres de faire de l'IPM un acteur éco-responsable avec une politique environnementale volontariste, promouvoir la diversité, promouvoir la parité femmes/hommes ou encore favoriser le développement des compétences et la promotion sociale.

### **Bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur et son héritage à Madagascar**

Afin de rendre hommage à Louis Pasteur, une exposition « Bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur et son héritage à Madagascar » a été organisée à l'Institut Français de Madagascar (IFM). Cette exposition retrace l'héritage scientifique et universel de Louis Pasteur via les grandes découvertes au sein des instituts du Pasteur Network, en particulier à Madagascar. L'exposition était en accès libre du 13 décembre 2022 au 21 janvier 2023 à la galerie de l'IFM.

### **Pour conclure**

En 2022, tout comme l'année précédente, l'Institut Pasteur de Madagascar a une nouvelle fois pu démontrer son efficacité et son engagement dans la lutte contre les maladies infectieuses – épidémie de COVID-19, investigations de foyers de peste pulmonaire notamment – 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 va rendre possible l'acquisition de gros équipements et la réalisation ou la rénovation d'infrastructures particulièrement importantes pour l'Institut sur la période 2023-2025. De plus, l'IPM va pouvoir financer sur fonds propres des travaux de réhabilitation d'un bâtiment non couverts par la subvention de l'AFD mais également prévoir le remplacement de certains équipements de laboratoire vieillissants tout en s'inscrivant dans une politique RSE structurée.

Enfin, les discussions doivent reprendre avec les autorités de l'Etat afin d'envisager dans quelle mesure l'IPM pourrait revenir à un statut fiscal dérogatoire conformément à la convention liant l'Institut Pasteur à Paris et l'Etat Malgache 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 (matériels, bâtiments, formations etc.) nécessaires à une recherche de pointe au profit de la population malgache.

En effet, 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 et Communication

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 missions.

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2022, les personnels chargés de la communication ont été rattachés à la Direction scientifique.

## I. Accompagnement de la recherche

Le début de l'année ayant vu la fin de la troisième vague de l'épidémie de COVID-19 à Madagascar, les activités de la Direction scientifique ont pu reprendre normalement au cours du second trimestre de l'année 2022.

Aucun projet n'a été examiné par **Comité d'éthique animale** en 2022.

**Le Comité Projet de l'IPM** a examiné 4 projets de recherche dont 1 projet de thèse.

Un mécanisme de financement existe à l'IPM pour soutenir des projets en démarrage notamment par les chercheurs juniors (projet interne). En 2022, 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.

**Quatre groupes thématiques** (paludisme, peste, rage, antibiorésistance) existent à l'IPM pour assurer la coordination et la transversalité des différents projets ainsi que la collaboration entre les chercheurs des différentes unités de l'institut. Ces groupes permettent aussi l'échange d'informations sur les projets en cours et d'actualités sur la thématique concernée, mais également de discuter de projets à venir.

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**), projet auquel participent 7 unités de recherche et services de l'IPM. Depuis septembre 2021, la coordination des activités du projet est assurée par Mme Marie Chrystine SOLOFOHARIVÉLO, coordinatrice scientifique et de recherche (CSR).

## II. Formation scientifique à l'IPM

La mission de formation de l'IPM est assurée par l'accueil **d'étudiants en stage**, l'organisation de formations au niveau interne, national ou international (ateliers, cours), mais aussi à travers la participation des chercheurs à l'enseignement dans les universités malgaches (Antananarivo, Fianarantsoa et Toliara). 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 Toliara et Université de Paris-Saclay (Structure et Dynamique des Systèmes Vivants).

En 2022, l'IPM a accueilli 41 étudiants provenant d'institutions supérieures malgaches ou étrangères (tableau 1), dont 8 préparant une thèse de sciences. De plus, 12 salariés de l'IPM sont inscrits en doctorat de sciences (PhD) : 8 à la faculté des sciences d'Antananarivo, 3 dans des universités étrangères et 1 en

cotutelle. L'IPM a accueilli également 1 chercheur post-doctorant au sein de l'unité de Bactériologie Expérimentale.

La Direction scientifique organise **la sélection et le suivi des stagiaires** provenant des universités nationales. En février-mars et en juillet 2022, la direction scientifique a organisé deux sélections pour les propositions de stages faites par les chercheurs de l'IPM. Lors de la 1<sup>ère</sup> session de sélection, sur 71 candidats, 9 étudiants stagiaires ont été retenus dont 1 en préparation d'une thèse de médecine vétérinaire de la faculté de médecine d'Antananarivo et 8 étudiants en préparation de leur mémoire de Master 2 (4 de l'Université d'Antananarivo, 1 de l'Université de Fianarantsoa et 3 de l'Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar). Lors de la 2<sup>ème</sup> session de sélection, sur 67 candidats, 9 candidats ont été retenus dont 8 étudiants en Master 2 (4 de l'Université d'Antananarivo, 1 de l'Institut d'Enseignement Supérieur d'Antsirabe Vakinakaratra et 3 de l'Université de Fianarantsoa) et 1 en préparation d'une thèse de médecine vétérinaire de la faculté de médecine d'Antananarivo.

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 2022, 2 nouvelles bourses Girard ont été attribuées. Des bourses d'un autre type sont également attribuées aux étudiants en Master 2 et thèse d'exercice.

Deux personnels de l'Unité Peste de l'IPM ont obtenu le diplôme d'Habilitation à diriger des recherches (HDR). Un salarié de l'Unité Epidémiologie et de Recherche Clinique a soutenu son doctorat en sciences (PhD) au cours de l'année 2022.

**Tableau 1** : Post-doctorant, étudiants et divers stagiaires en accueil à l'IPM en 2022.

Types de stage		Malgache	Non-malgache	Total	Bourses <sup>1</sup>
Post-doctorant		0	1	1	
Thèse de sciences (PhD)	Etudiants	5	3	8	5 BG, 1 CY, 1 FM 1 EDCTP
	Salariés IPM	12	0	12	
Master 2	Etudiants	16	0	16	16 M2
Thèse d'exercice		7	0	7	5 M2, 2 CIRAD
Internes qualifiants		4	0	4	
Master 1		3	1	4	
Licence		2	0	2	
				<b>53</b>	
Stage d'observation 3 <sup>ème</sup>		11	4	15	
Stage d'observation		45	0	45	
Formations diverses		9	0	9	
				<b>69</b>	
<b>Total</b>		<b>114</b>	<b>9</b>	<b>123</b>	

<sup>1</sup>BG : bourse Girard ; M2 : bourse de Master 2 et de thèse d'exercice ; CY : bourse Calmette & Yersin ; FM : bourse Fondation Mérieux ; CIRAD : Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement ; EDCTP : European and Developing Countries Clinical Trials Partnership.

La 6<sup>ème</sup> édition de la « Journée des Doctorants de l'IPM » s'est tenue le 4 novembre 2022 à la salle de

Conférence de l'IPM. Elle s'est déroulée sous forme de concours de « Ma Thèse en 180 secondes », auquel 20 étudiants en sciences ont participé. Le jury a décerné le premier prix à Madame Manou Rominah RAHANIRINA de l'Unité d'Entomologie Médicale. La seconde et la troisième place ont été respectivement attribuées à Madame Fanohinjanahary RASOAMALALA de l'Unité Peste et à Monsieur Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA de l'Unité de Virologie. Une exposition de posters scientifiques a également été organisée à l'occasion de cette journée ; le prix du meilleur poster scientifique a été remporté par Madame Mame Diarra Bousso NDIAYE de l'Unité des Mycobactéries et de l'Unité d'Immunologie des maladies infectieuses.

### III. Valorisation des activités de recherche

En termes de valorisation des travaux de recherche et de formation des étudiants stagiaires en communication scientifique, la Direction scientifique organise des conférences internes, les « Parlures », durant lesquelles les étudiants et jeunes chercheurs présentent leurs travaux. En 2022, 40 parlures ont été faites par 18 étudiants doctorants en sciences pour la présentation de l'avancement de leurs travaux de thèse, 13 étudiants en Master 1 et 2 en thèse d'exercice à la fin de leur stage, 1 médecin préparant le Diplôme d'Etudes de Formations Spécialisés (DEFS) en Médecine Interne, 4 chargés de recherche, 1 coordonnateur de projet, 1 co-investigateur de projet et 1 chercheur post-doctorant.

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 2022, 15 conférences ont pu être organisées avec la participation de 13 scientifiques internationaux et 2 chercheurs 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 2022, les chercheurs de l'IPM ont publié 62 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture dont 51 ayant un Impact Factor (IF>3 et 27 publiés par les chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteur (Tableau 2). Par rapport à l'année 2021, la production scientifique par les chercheurs de l'IPM s'est stabilisée en quantité mais elle est meilleure d'un point de vue de la qualité des revues. Bien que la proportion d'articles publiés par les chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteur ait légèrement diminué, le nombre de ces publications montre l'implication et le leadership des chercheurs de l'IPM dans la conduite des projets de recherche.

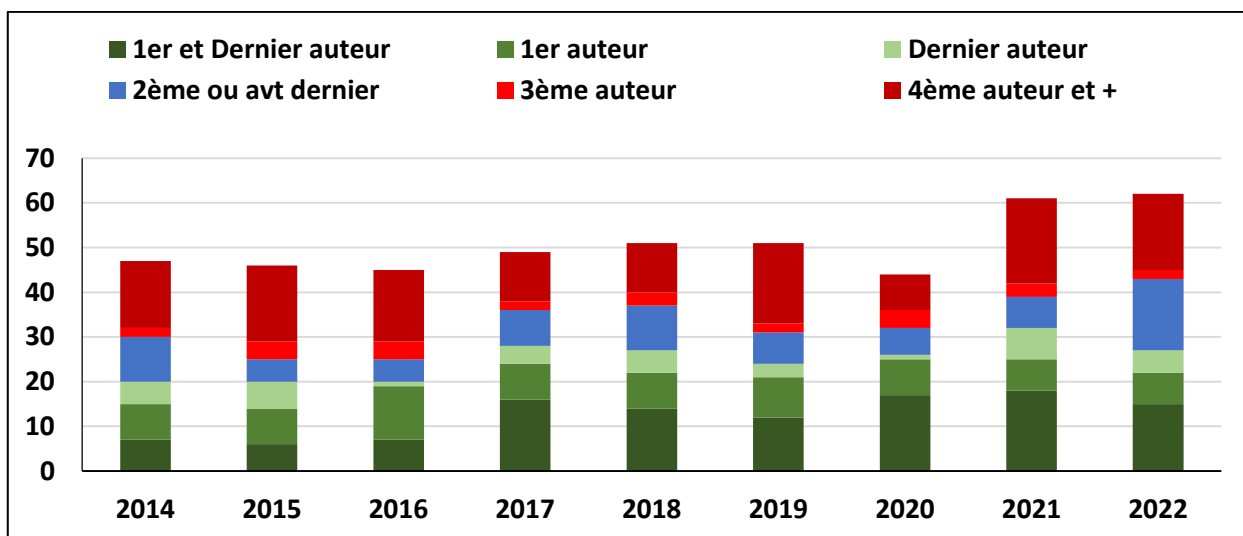


Figure 1 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2022) et du rang d'auteur.

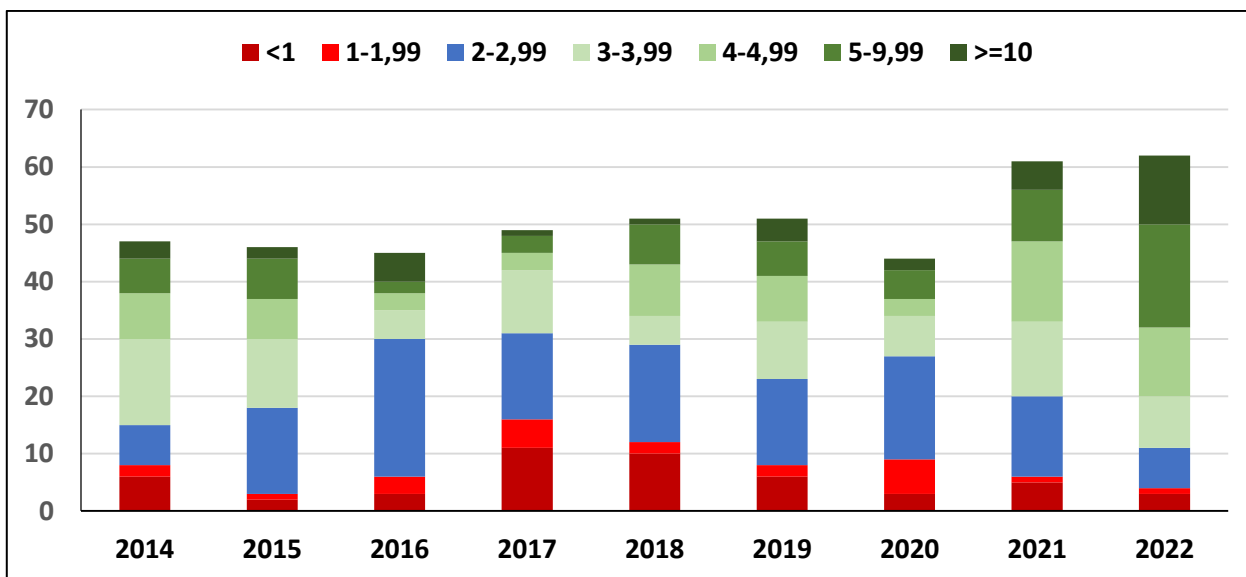


Figure 2 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2022) et de l'Impact Factor de la revue.

Tableau 2 : Nombre d'articles publiés par l'IPM dans des revues à comité de lecture avec un Impact Factor >3 et produites par des chercheurs IPM en premier et/ou dernier auteur de 2017 à 2022.

Année	IF>3	1 <sup>er</sup> et/ou dernier auteur
2017	18/49 (36,7%)	28/49 (57,1%)
2018	22/51 (43,1%)	27/51 (52,9%)
2019	28/51 (58,9%)	24/51 (47,1%)
2020	17/44 (38,6%)	26/44 (59,1%)
2021	41/61 (67,2%)	32/61 (52,5%)
2022	51/62 (82,3 %)	27/62 (43,6%)

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, figure 3).

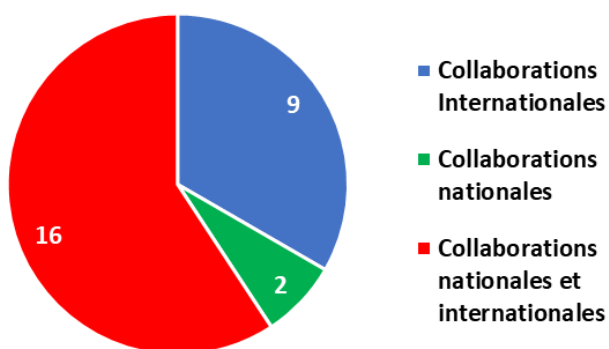


Figure 3 : Nombre de publications de chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteurs en fonction du type de collaborations en 2022.

Tableau 3 : Nombre de publications de chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteurs associant des auteurs provenant d'institutions nationales en 2022.

Institutions	Nombre de publications	Nombre de co-auteurs nationaux hors IPM
Universités	7	7
Ministère de la Santé Publique	4	3
Ministère de l'Agriculture et de l'Elevage	1	1
Centres hospitalo-universitaires	4	11
USAID Madagascar	4	4
Centre ValBio Ranomafana, Ifanadiana	1	2
Association Vahatra	1	1
Centres de Santé	1	1
ICF International, Antananarivo	1	1
U.S. Peace Corps Volunteers, Antananarivo	1	1
Humanity & inclusion, Toliara	1	0

Tableau 4 : Principales institutions internationales associées à des publications pour lesquelles les chercheurs de l'IPM sont en premier et/ou dernier auteurs en 2022.

Institutions	Nombre de publications
Institut Pasteur, Paris, France	12
Institut Pasteur de Shanghaï, Chine	4
Institut Pasteur de Dakar, Sénégal	4
Institut Pasteur de Bangui, RCA	3
Institut Pasteur du Cambodge, Cambodge	1
Universités françaises	7
Universités/institutions aux Etats Unis	12
Universités/institutions suisses	5
IRD	3
OMS	2
CIRAD	3
Institute of Tropical Medicine Belgique	2
Fondation Mérieux Lyon, France	1

Par ailleurs, 55 communications orales et 31 communications affichées ont été présentées à des conférences nationales ou internationales (cf. liste productions scientifiques).

#### IV. Activités de communication

Dans le cadre du rattachement du service de la communication à la Direction Scientifique, des actions ont été mises en œuvre pour redynamiser la communication interne et externe. L'objectif principal est d'améliorer la visibilité de l'institut et de ses actions au niveau national et international.

Après deux années marquées par la pandémie de la COVID-19, les activités de communication ont connu une croissance en 2022 liée notamment à la reprise d'événements au sein de l'IPM.

Les activités des chargés de communication comportent (tableau 5) :

- Un appui à l'organisation d'événements de la Direction et/ou des Unités/Services de l'IPM : en 2022, 37 événements ont été appuyés par les chargés de communication.



- **La proposition de matériels et visuels** de communication et **réalisation de supports** tels que le calendrier et le rapport d'activités annuel, les cartes visites, la plaquette de présentation de l'IPM, les vidéos de projets et le dépliant du LHAÉ.
- Une analyse des **besoins pour les activités publiques de l'IPM** en termes de supports de communication et de couverture médiatique lors de missions sur terrain.
- **La communication externe** pour améliorer la visibilité de l'IPM au niveau national et international : rédaction et diffusion de posts sur les réseaux sociaux (Facebook, LinkedIn, Twitter) et d'articles sur le site internet de l'IPM.
- **La communication interne** pour informer le personnel des actualités de l'IPM :
  - **La newsletter mensuelle** regroupant les actualités et les événements passés et à venir de l'IPM vise à améliorer le partage d'informations au sein de l'IPM.
  - **La revue de presse quotidienne** reprenant les actualités locales et internationales recueillies dans la presse écrite, télévisée et en ligne, vise à informer le personnel des faits marquants dans les médias.

Tableau 5 : Activités de communication en 2022.

Types d'activités de la communication	Nombre d'activités en 2022
Événements organisés par la Direction	20
Événements organisés par les Unités et/ou les Services	17
Matériels et visuels de communication	>100
Posts réseaux sociaux Facebook	113
Posts réseaux sociaux LinkedIn	113
Posts réseaux sociaux Twitter	113
Insertions sur site IPM	98
Couverture médiatique et missions sur terrain	20
Revue de presse quotidienne	207

En 2022, la communication via les réseaux sociaux a connu une croissance importante qui se traduit par une augmentation des abonnés (ou « followers ») et des visites des pages de l'IPM (figure 4, tableaux 6 et 7), offrant ainsi une plus grande visibilité aux missions et événements de l'IPM.

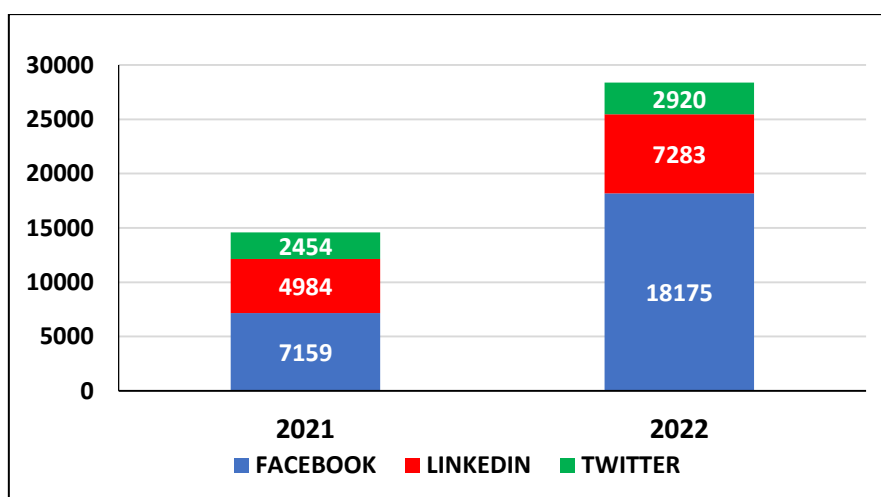


Figure 4 : Nombre de « followers » par type de réseau social en 2021 et 2022.

Tableau 6 : Nombre de visites des posts de l'IPM par type de réseau social en 2021 et 2022.

	2021	2022	Variation 2022-2021 (%)
<b>Facebook</b>	29 849	78 631	+163,4
<b>LinkedIn</b>	3 433	5 009	+45,9
<b>Twitter</b>	690	822	+19,1

Tableau 7 : Nombre de followers par type de réseau social en 2021 et 2022.

	2021	2022	Variation 2022-2021 (%)
<b>Facebook</b>	7 159	18 175	+153,9
<b>LinkedIn</b>	4 984	7 283	+46,1
<b>Twitter</b>	2 454	2 920	+19,0

## V. Faits marquants en communication

### Réorganisation de la communication à l'IPM

A partir du 1<sup>er</sup> juin 2022, après le départ de Madame Anthéa RAKOTOARISOA, chef de service de la communication, les chargés de communication ont été rattachés à la Direction Scientifique.

Madame Tiana ANDRIAMANANDRAIBE, assistante en communication, est également assistante de gestion du Projet RISE depuis le 15 juin 2022.

Dr Imène JAADANE, est en charge de la supervision des activités de la communication en tant que chargée de mission et de communication auprès de la Direction Scientifique.

Après le départ de Monsieur Miary Tiana RAZAFIMANDIMBY, chargé de communication digitale et graphiste, la direction, a mis en place un partenariat avec un prestataire en conception graphisme à partir du 1<sup>er</sup> décembre 2022, en soutien des activités de la communication.

### Changement du logo de l'Institut Pasteur de Madagascar

A partir d'octobre 2022, en accord avec le Pasteur Network, l'IPM a reçu son nouveau logo. Ainsi, une série d'actions de mise à jour et de création de nouveaux supports de communication a été lancée, au niveau des canaux de communication (site IPM et réseaux sociaux) et des services et unités de l'IPM. Ces activités se poursuivront en 2023.

### Evènement de la direction : « Bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur et son héritage à Madagascar »

Afin de rendre hommage à Louis Pasteur, une exposition, « Bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur et son héritage à Madagascar », a été organisée à l'Institut Français de Madagascar (IFM). A travers 22 panneaux (dont 11 conçus par les chargés en communication de l'IPM), l'exposition retrace l'héritage scientifique et universel de Louis Pasteur via les grandes découvertes au sein des instituts du Pasteur Network, en particulier à Madagascar. L'exposition était en accès libre du 13 décembre 2022 au 21 janvier 2023 à la galerie de l'IFM.

L'inauguration de l'exposition s'est déroulée le jeudi 15 décembre 2022 en présence de l'Ambassadeur de France à Madagascar, Son Excellence Monsieur Arnaud Guillois, du Ministre de la Santé publique malgache, le Professeur Zely Arivelo Randriamanantany et du directeur de l'IPM, le Dr Philippe Dussart.

Deux projections du film « Pasteur » d'Alain Brunard ont eu lieu dans la salle Albert Camus de l'IFM en accès libre (13 décembre 2022 et 19 janvier 2023).

Des visites scolaires ont été organisées par la communication en janvier 2023 pour les élèves du Collège de France et de la Clairefontaine afin de favoriser l'éveil scientifique des jeunes et de valoriser le travail des chercheurs.

## VI. 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 7 juin 2022 et à l'organisation du Conseil Scientifique de l'IPM du 14 au 16 novembre 2022.

## VII. Perspectives pour 2023

- La formation en expérimentation animale prévue en 2022 est reportée, et sera organisée pour quelques cadres et techniciens de différentes unités de recherche de l'IPM.
- Pour favoriser les échanges de connaissances entre unités de recherche de l'IPM, la Direction Scientifique propose la tenue de journées scientifiques périodiques. En 2023, une journée scientifique sera organisée dans le cadre des 125 ans de l'IPM.
- Une journée au cours de l'année 2023 sera consacrée à une réflexion sur la suite du Projet RISE qui est prévu s'achever en juillet 2024.

### En termes de communication

- Poursuite des mises à jour des supports de communication suite au changement de logo de l'IPM.
- Refonte et réorganisation du site internet de l'IPM pour augmenter la visibilité de l'Institut et de ses différentes missions et actualités au niveau national et international.
- Participation à l'organisation de la célébration des 125 ans de l'IPM.
- Amélioration du format de la newsletter interne pour une meilleure diffusion.
- Diversification des formes et canaux de communication (vidéo institutionnelle et vidéos portraits, reportages).

## VIII. Personnel de la Direction scientifique

- 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
- Mialitiana RANAIVOARIVELO, MSc (jusqu'au 18 septembre 2022), Chargée de mission
- Lisy Hanitriniela RAZAFINIMPIASA (depuis le 21 septembre 2022), PhD, Chargée de mission
- Imène JAADANE (depuis le 10 janvier 2022), PhD, Chargée de mission et de communication
- Mamy Tiana Iriantsoa ANDRIAMANANDRAIBE, Assistante en communication
- Fabrice RANDRIANATOLOTRA, Chargé de communication interne

- Miary Tiana RAZAFIMANDIMBY (jusqu'au 1<sup>er</sup> septembre 2022), Graphiste

**Autres personnels rattachés au Projet RISE**

- Landy ANDRIAMAMPANDRY, Operations and Finance Manager du Projet RISE
- Diane RANDRIANASOLO, Operations and Finance Officer du Projet RISE
- Charlotte ANFRAY (depuis le 5 décembre 2022), Chargée de communication du Projet RISE



# Direction Administrative et Financière

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

## I. Activités

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

Sous la responsabilité de M. Pierre-Arnaud LEMOINE depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022, la Direction Administrative et Financière regroupe les sept services et cellule 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 de 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 investigateurs principaux de chaque projet et les project managers des Unités de recherche.
- **Service Approvisionnements**, dont le rôle est de rationaliser et d'assurer l'ensemble des approvisionnements, 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, lingerie, 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 :
  - o Le suivi de l'exécution budgétaire dont la mission essentielle est l'élaboration du budget annuel, le suivi des engagements de dépenses, le contrôle de l'exécution budgétaire, l'amélioration en d'outils de pilotage correspondant ;
  - o Le contrôle financier et l'analyse de gestion participant à la modélisation de la gestion de l'information économique, au suivi des dépenses et recettes à travers avec tableaux de bord dynamiques.
- **Service Informatique (SI)**, qui assure le bon fonctionnement des infrastructures des systèmes d'information : réseau, système, logiciels, stockage des données, sécurisation et sauvegarde. Le SI a la responsabilité des systèmes de communication ainsi que des systèmes de contrôle d'accès et de vidéosurveillance. Il coordonne la maintenance de l'ensemble de ces infrastructures.
- **Cellule Achats**, dont l'activité est d'optimiser les achats de l'Institut en recourant aux appels d'offre et achats groupés, en passant des contrats cadres avec les fournisseurs les plus importants, en supportant les autres services et unités dans leur politiques d'achats. Les personnels ont été détachés du service Achats-Approvisionnements à la création de cette cellule en mars 2022.

## I.2. Missions

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

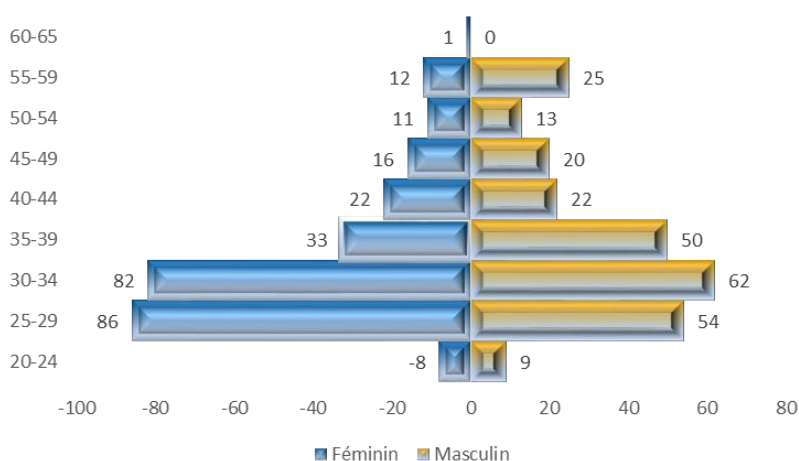
- Veiller à la bonne gestion administrative et financière de l'Institut en respectant les normes juridiques, comptables et fiscales en vigueur ; les règles et décisions définies par le statut ou transmises par les autorités de tutelle ; les règles définies par les bailleurs.
- Assurer la transparence 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. Ressources Humaines

### II.1. Répartition des effectifs au 31 décembre 2022

Au 31/12/2022	Nombre	%
<b>Personnels scientifiques et techniques</b>	<b>391</b>	<b>59%</b>
Chercheurs	41	6%
Personnels des laboratoires	130	20%
Personnels technique	198	30%
Médecins	22	3%
<b>Fonctions support</b>	<b>275</b>	<b>41%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>666</b>	<b>100%</b>

Au 31 décembre 2022, 59% de l'effectif total étaient composés de personnels scientifiques et techniques ; les personnels des fonctions support représentaient 41% de l'effectif.



Au 31 décembre 2022, l'IPM comprenait 48% de personnels masculins et 52% de personnels féminins.

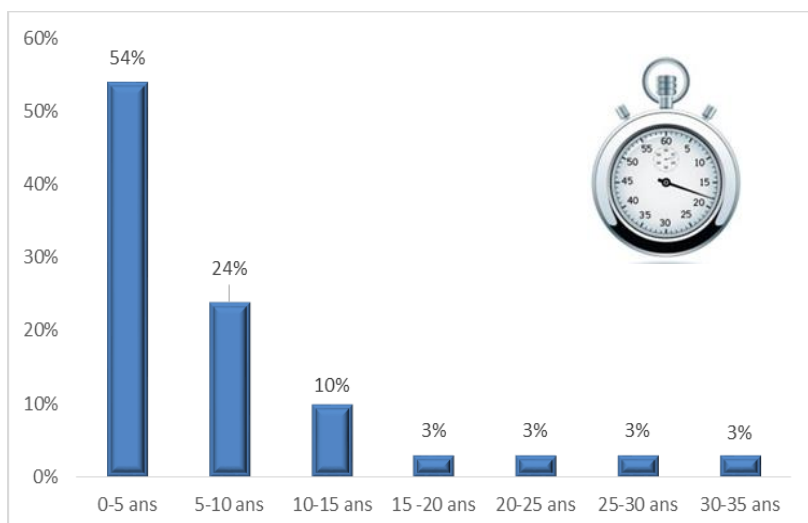
Avec un âge moyen de 35 ans, le personnel tous statuts confondus était constitué de :

- 57% de moins de 35 ans
- 36% de 35 à 54 ans
- 7% de 55 ans et plus

Au total, 96% des effectifs étaient de nationalité malgache.

## II.2. Ancienneté et formations

### Ancienneté



Parmi les personnels salariés de l'IPM, au 31 décembre 2022 :

- **54%** avaient une ancienneté de service **inférieure à 5 ans** ;
- **24%** avaient une ancienneté comprise **entre 5 et 10 ans** ;
- **22%** avaient **plus de 10 ans d'ancienneté**.

### Formations et évolution des carrières

Type de formation	Nombres de personnes formées
Correspondance	32
Etranger	20
Interne	306
Madagascar	17
Université	5
<b>Total général</b>	<b>380</b>

380 salariés ont bénéficié de formations, pour un coût total de 99 k€ dont :

- 87% de formations certifiantes ;
- 2% de formations diplômantes ;
- 11% de formations professionnelles.

## III. Faits marquants

L'année 2022 a été marquée par :

- Création de la cellule achats en mars 2022 ;
- Lancement de la première opération « Campus Propre » en mars 2022 ;
- Obtention pour l'IPM de la Procédure Accélérée de Dédouanement (P.A.D.) en avril 2022 ;
- Mise en place d'une Charte de Responsabilité Sociale et Environnementale (RSE) le 12 juillet 2022 ;
- Application sur une année entière de l'impôt sur les marchés publics (IMP) ;
- Financements sur fonds propres : réfection de la route d'accès au LHAÉ, démarrage de la réfection des bâtiments de l'IPM ;

## IV. Perspectives 2023

- Ressources humaines :
  - Finalisation de la mise en place de l'intranet du Service des ressources humaines (SRH) ;
  - Finalisation de la révision de l'Accord d'établissement ;
  - Révision du règlement intérieur ;
  - Mise à jour de la procédure d'accueil des stagiaires ;
  - Mise à jour et simplification des procédures internes du SRH ;
  - Validation et mise en place du livret d'accueil.
  
- Service approvisionnements :
  - Création d'un magasin général adapté aux besoins ;
  - Mise en œuvre de toutes les mesures nécessaires pour maintenir la P.A.D (évaluation à chaque fin du mois effectuée par l'administration douanière) ;
  - Renouvellement du dossier d'agrément de transit-maison pour l'IPM ;
  - Maximisation des réapprovisionnements import par bateau pour réduire les coûts de transport ;
  - Mise en place d'une nouvelle organisation du service en vue de l'exploitation du futur magasin centralisé dont la fin des travaux est prévue pour septembre 2023.
  
- Cellule achats :
  - Elargissement de la base de données des fournisseurs :
    - Prospections approfondies des fournisseurs agréés par des descentes sur terrain ;
    - Sélection des prestataires informels qualifiés afin de contractualiser leurs prestations.
  - Polyvalence de l'équipe achats : augmentation du taux d'implication de la cellule achats dans la part des achats réalisés par l'ensemble des services et unités ;
  - Développement de la cellule achats : validation des choix de fournisseurs avant toute commande, vérification des arguments de choix et contrôle du respect de la procédure achats ;
  - Etudes et analyses des besoins améliorés pour mieux rationaliser les achats.
  
- Moyens généraux :
  - Evacuations des matériels non utilisés afin de gagner de l'espace ;
  - Réalisation de travaux financés par les bailleurs et réalisés sur fonds propres ;
  - Valorisation du parc de l'Institut avec la réfection des aménagements à partir de matériaux naturels et recyclés sur le campus.
  
- Outils de pilotage et de contrôle :
  - Amélioration continue de l'outil de collecte des données pour l'élaboration du budget annuel (tableaux de bord) ;
  - Analyse et optimisation des coûts sur les postes analytiques de fonctionnement ;
  - Contribution à la mise en œuvre des achats groupés ;
  - Fiabilité des informations, des données financières et de la consommation utilisés dans les différents rapports.



- Gestion des programmes :
  - o Mise à jour des procédures de gestion de projets ;
  - o Amélioration des tableaux de suivis ;
  - o Uniformisation de la méthodologie générale de travail ;
  - o Rationalisation de la répartition des projets entre les gestionnaires de projets ;
  - o Regroupement des gestionnaires de projets au niveau du Service gestion de programmes ;
  - o Renforcement de capacités des gestionnaires de projets.
  
- Comptabilité :
  - o Mise en place et optimisation de l'utilisation de SAGE BI-REPORTING : traitement à temps des données pour respecter les délais dans l'établissement des Reporting mensuels, arrêtés des comptes semestriels et annuels et les différents tableaux de bords ;
  - o Élaboration d'indicateurs pertinents pour le suivi des activités et dans les domaines financiers, comptables, de trésorerie etc.
  
- Système d'information et applications de gestion :
  - o Mise en place d'infrastructures sécurisées stables ;
  - o Digitalisation des activités du SRH.

## V. Personnels de la DAF

Au 31 décembre 2022, la Direction administrative et financière était composée de 167 personnels répartis en huit services et une cellule qui contribuent au bon fonctionnement de l'Institut.

Service de la DAF	Nombre
Directeur	1
Coordination RISE	2
Ressources humaines	11
Achats	2
Approvisionnements	12
Finance - Comptabilité	12
Informatique	8
Moyens généraux	111
Contrôle	3
Gestion de programmes	5
<b>Total</b>	<b>167</b>



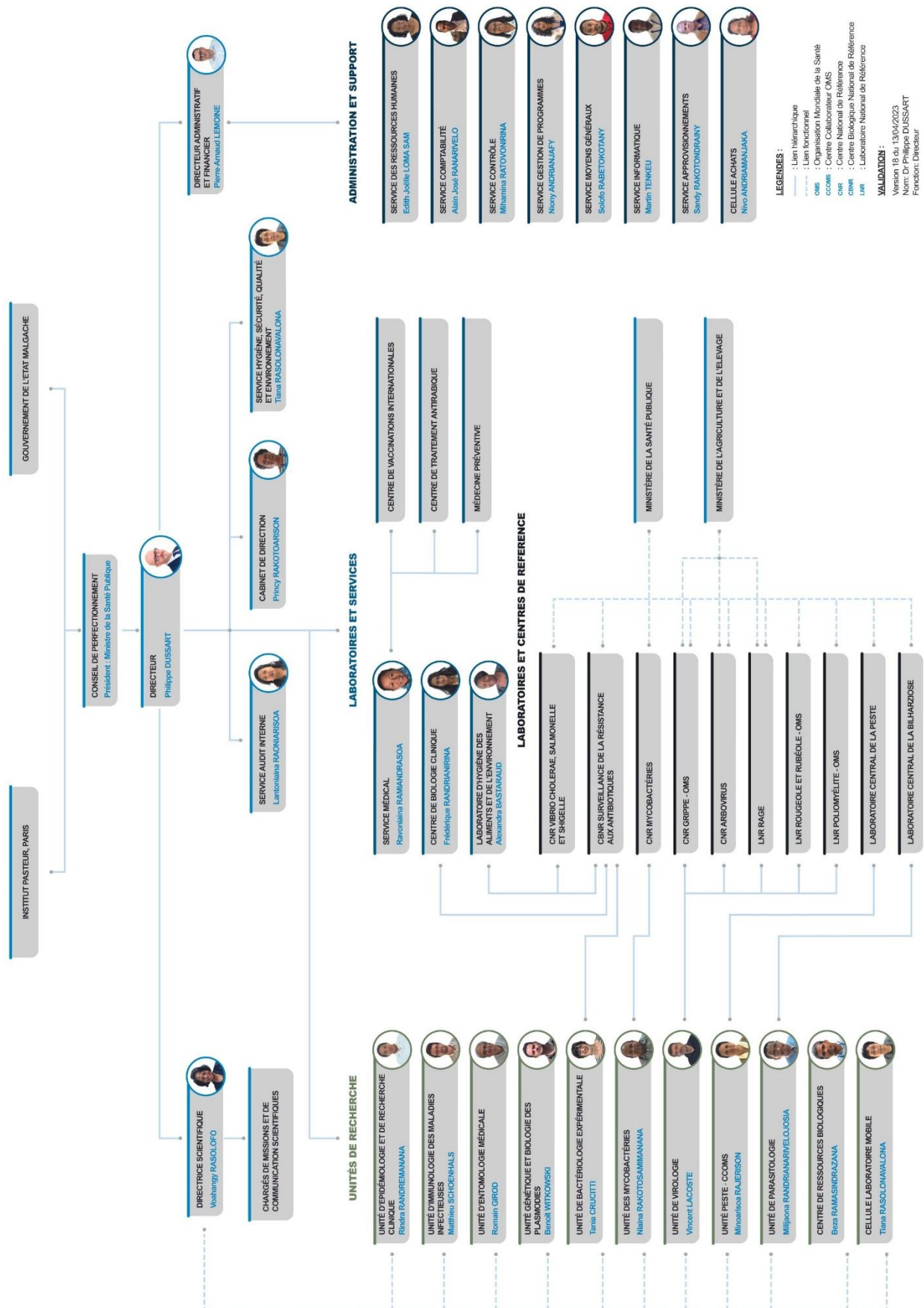
## Évènements marquants de l'année 2022

Date	Évènement
17 au 21 janvier	Formation « Évaluation des tests diagnostiques » dans le cadre du Projet RISE
14 au 25 mars	Formation « Insectes et maladies à transmission vectorielle à Madagascar » dans le cadre du Projet RISE
21 mars	Visite de Madame FONTANA, directrice des stages de l'INSP
30 mars	Visite officielle du Gouvernement Princier de Monaco : SE Mme Isabelle BERRO AMADEI, Ministre des Affaires Etrangères et Mme la Directrice de la Coopération Internationale
19 au 29 avril	Formation « Epidémiologie participative » dans le cadre du Projet RISE
9 au 20 mai	Formation et atelier « Renforcement des capacités en transfert de connaissances » dans le cadre du Projet RISE
20 mai	Visite officielle du groupe sénatorial d'amitié France-Madagascar
6 au 10 juin	Formation « Investigations d'épidémies » dans le cadre du Projet RISE
6 et 7 juin	Visite officielle de Mr François ROMANEIX, Directeur Général Adjoint de l'Institut Pasteur et Mr Guillaume DAUFRESNE, Secrétaire général de la Direction internationale de l'Institut Pasteur
7 juin	Conseil de perfectionnement
11 au 16 juillet	International course on plague : laboratory diagnosis and surveillance
22 au 26 août	Formation « Initiation à la programmation en R avec R studio » dans le cadre du Projet RISE
29 août au 2 septembre	Formation « Analyse Multicritère Spatialisée (AMS) » dans le cadre du Projet RISE
5 au 16 septembre	Formation « Diagnostic microscopique du paludisme (Basic Malaria Diagnosis Refresher Training) » dans le cadre du Projet RISE
12 au 16 septembre	Formation « Rédaction scientifique » dans le cadre du Projet RISE
13 septembre	Visite de Mr Patrick BOSDURE et Mme Nolwenn BOBO du Service de Coopération et d'Action Culturelle, Ambassade de France
27 septembre	Visite d'une délégation du projet AFROSCREEN
28 septembre	Atelier de restitution des résultats du projet BIRDY 2
4 octobre	Visite de SEM Arnaud Guillois, Ambassadeur de France à Madagascar
17 au 21 octobre	Formation « R pour la régression linéaire et la régression logistique » dans le cadre du Projet RISE
4 novembre	6 <sup>ème</sup> édition de la Journée des doctorants de l'IPM
7 au 11 novembre	Formation Entomologie : les techniques de collecte et d'identification des moustiques d'intérêt sanitaire dans la région sud-ouest de l'Océan Indien

---

<b>14 au 16 novembre</b>	Conseil scientifique de l'Institut Pasteur de Madagascar
<b>7 décembre</b>	Restitution des résultats du projet TB KIDS à Madagascar
<b>13 décembre 2022 au 21 janvier 2023</b>	Exposition : « Bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur et son héritage à Madagascar »
<b>16 décembre</b>	Signature d'un accord de financement de 2 millions d'euros de l'AFD pour l'IPM

# Organigramme



# 1. Présentation des entités

# Unité de Bactériologie Expérimentale

## Introduction

L'Unité de Bactériologie expérimentale (UBE) mène des travaux de recherche sur les microbiotes humains et les résistances des bactéries aux antibiotiques et leurs mécanismes. Elle travaille aussi 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 sexuellement transmissibles comme le gonocoque, et les maladies chez l'enfant comme la coqueluche et les diarrhées infectieuses. Elle met en œuvre des techniques de microbiologie classiques et moléculaires, et dispose d'un spectromètre de masse de type MALDI-TOF pour l'identification bactérienne.

## I. Activités

### I.1. Activités de recherche

- « Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-income countries » : fiche **UBE-BIRDY 2**
- 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 GIFT : fiche **UBE-GIFT**
- Surveillance de l'Antibio-Résistance en Afrique : fiche **UBE-SARA**
- « Pertussis Immunization programs in Low-Income Countries » : fiche **UBE-PERIC**

### I.2. Activités de santé publique/services

- Participation en tant que cadre scientifique au Centre de Ressources Biologiques : fiche **CRB-IPM**
- Participation aux analyses qPCR pour les cibles bactériennes et parasitaires dans la surveillance des diarrhées dans le cadre du « Réseau de surveillance sentinelle biologique par les CSB\_R à Madagascar » du programme RISE : fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**
- Membre du Centre Biologique National de Référence de la surveillance de la résistance aux antibiotiques.

## II. Faits marquants de l'année 2022

- Participation au 23<sup>ème</sup> Congrès International sur les Infections Sexuellement Transmissibles, du 2 au 9 septembre à Victoria Falls, Zimbabwe (L. Rafetrarivony, T. Crucitti) ;
- Participation à l'atelier sur l'Analyse des génomes pour la surveillance de l'antibiorésistance théorie et pratique, du 10 juin au 9 juillet 2022 à Paris (L. Rafetrarivony, T. Crucitti) ;
- Participation au 32<sup>ème</sup> Congrès de Microbiologie clinique et des maladies infectieuses - ECCMID, du 22 au 28 avril 2022 Portugal (C. Rahaingosoamamitiana) ;
- Réunion de coordination administrative et financière du projet SARA, du 8 au 18 octobre 2022 à l'Institut Pasteur Paris (K. Razanakolona) ;
- Journée de restitution des résultats du « Projet BIRDY 2 et NeoLIC », le mercredi 28 septembre 2022 au Radisson Blu Hôtel Tanà Water Front Ambodivona, Antananarivo, Madagascar ;
- Obtention du financement du projet CIRCUS (Circulation des enterobacteries multiresistantes) chez les humains, les animaux et dans l'environnement dans les zones rurales, périurbaines et urbaines

des pays en développement : une approche « one health » et préparation du protocole pour la soumission au CERBM en février 2023.

### III. Perspectives pour 2023

- Inclusion des participantes pour l'étude GIFT et collectes des données ;
- Finalisation des projets : NeoLIC et SARA ;
- Projet NeoLIC, analyses bactériologiques à finaliser ainsi que les séquençages d'ADN et analyses des résultats ;
- Projet CIRCUS, en collaboration avec le CHU Anosiala, le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) et le DMV, kick-off meeting pour l'ouverture du projet, inclusion des patients cas et des témoins et analyses bactériologiques de leur prélèvement ;
- Recrutement d'un stagiaire en Master 2 pour la validation du test PCR temps réel en multiplex pour la détection des entéropathogènes responsables de la diarrhée des enfants moins de 5 ans à Madagascar – projet Diarrhée RISE ;
- Soumission d'un nouveau projet sur l'estimation des taux de prévalence des infections sexuellement transmissibles dans six villes de Madagascar ;
- Soutenance de deux stagiaires en Master 2 ;
- Soutenance d'une thèse de science (PhD).

### IV. Personnel de l'entité



#### Les cadres scientifiques

- Tania CRUCITTI, PhD, Chef d'Unité, Pharm Clin Biol
- Lalaina Odile LALAINA, PhD SOA, Adjointe au Chef d'Unité
- Lala RAFETRARIVONY, Coordinatrice de laboratoire, Vétérinaire
- Noah RABENANDRASANA, Msc (étudiant en thèse), Chercheur

## Les personnels permanents

- Project-Manager : 1
- Technicien, surveillant : 1
- Technicien, correspondant qualité : 1
- Agent d'entretien : 1

## Les personnels non permanents

- Assistant PM : 1
- Technicien : 2

## Les stagiaires

- Thèse de doctorat : 1
- Master 2 : 2

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients suspected of pulmonary or bubonic plague during the Madagascar epidemic in 2017.** Rakotondrasoa A, Andrianonimiadana LM, Rahajandraibe S, Razafimahatratra S, Andrianaivoarimanana V, Rahelinirina S, Crucitti T, Brisse S, Jeannoda V, Rajerison M, Collard JM. *Sci Rep.* 2022;12(1):6871. doi: 10.1038/s41598-022-10799-4. **IF: 4,996.**
- **Leveraging serology to titrate immunisation programme functionality for diphtheria in Madagascar.** Razafimahatratra SL, Menezes A, Wesolowski A, Rafetrarivony L, Cauchemez S, Razafindratsimandresy R, Harimanana A, Crucitti T, Collard JM, Metcalf CJE. *Epidemiol Infect.* 2022;150:e39. doi: 10.1017/S0950268822000097. **IF: 2,451.**
- **Neonatal acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the community of a low-income country (NeoLIC): protocol for a household cohort study in Moramanga, Madagascar.** Harimanana A, Rakotondrasoa A, Rivoarilala LO, Criscuolo A, Opatowski L, Rakotomanana EFN, Herindrainy P, Collard JM, Crucitti T, Huynh BT; NeoLIC study group. *BMJ Open.* 2022;12(9):e061463. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061463. **IF: 3,007.**
- **High prevalence of small intestine bacteria overgrowth and asymptomatic carriage of enteric pathogens in stunted children in Antananarivo, Madagascar.** Collard JM, Andrianonimiadana L, Habib A, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Rabenandrasana MAN, Weill FX, Sauvonnnet N, Randremanana RV, Guillemot V, Vonaesch P, Sansonetti PJ, for the AfriBiota Investigators. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(5):e0009849. doi: 10.1371/journal.pntd.0009849. **IF: 4,411**
- **LAMP4yaws : *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* loop mediated isothermal amplification – protocol for a cross-sectional, observational, diagnostic accuracy study.** Handley BL, Gonzalez-Beiras C, Tchatchouang S, Basing LA, Hugues KA, Bakheit M, Becherer L, Ries C, Tabah EN, Crucitti T, Borst N, Lüert S, Frischman S, Haerpfert T, Landmann E, Amanor I, Sylla A, Kouamé-Sina MS, Ndzomo-Ngono JP, Tano A, Arhinful D, Awondo P, Kakou SN, Eyangoh S, Addo KK, Harding-Esch EM, Knauf S, Mitjà O, Marks M. *BMJ Open.* 2022;12(3):e058605. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058605. **IF: 3,007**
- ***Mycoplasma genitalium* and Antimicrobial Resistance Among a Cohort of West African Men Who Have Sex With Men Using Preexposure Prophylaxis (CohMSM-PrEP ANRS 12369-Expertise France Study).** Baetselier ID, Vuylsteke B, Cuylaerts V, Cuer B, Yaya I, Mensah E, Dah E, Anoma C, Koné A, Diandé S, Dagnra A, Fayé-Ketté H, Yeo A, Smet H, den Bossche VD, Keita BD, Spire B, Laurent C, Crucitti T, for the CohMSM-PrEP Study Group. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(11): ofac615. doi: 10.1093/ofid/ofac615. **IF:4, 423**
- **Prevalence and factors associated with faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales among peripartum women in the community in Cambodia.** De



Lauzanne A, Sreng N, Foucaud E, Sok T, Chon T, Yem C, Hak V, Heng S, Soda L, Gouali M, Nadimpalli M, Inghammar M, Rabenandrasana MAN, Collard JM, Vray M, Le Hello S, Kerleguer A, Piola P, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Huynh BT, Borand L, on behalf of the BIRDY study group. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2658-2666. doi: 10.1093/jac/dkac224. **IF: 5,758**

- **Putative biomarkers of environmental enteric disease fail to correlate in a cross-sectional study in two studies sites in Sub-Saharan Africa.** Vonaesch P, Winkel M, Kapel N, Nestoret A, Barbot-Trystram L, Pontoizeau C, Barouki R, Rakotondrainipiana M, Kandou K, Andriamanantena Z, Andrianonimiadana L, Habib A, Rodriguez-Pozo A, Hasan M, Vigan-Womas I, Collard JM, Gody JC, Djorie S, Sansonetti PJ, Rendremanana RV and on behalf of the AfriBiota Investigators. *Nutrients.* 2022;14(16):3312. doi: 10.3390/nu14163312. **IF: 6,706**
- **Worryingly high prevalence of resistance-associated mutations to macrolides and fluoroquinolones in Mycoplasma genitalium among men who have sex with men with recurrent sexually transmitted infections.** De Baetselier I, Vuylsteke B, Reyniers T, Smet H, Van den Bossche D, Kenyon C, Crucitti T. *Int J STD AIDS.* 2022;33(4):385-390. doi: 10.1177/09564624211070704. **IF: 1,456**

## V.2. Communications orales

- **Characterization of Antimicrobial Resistance Determinants in *Neisseria gonorrhoeae* from Patients Attending at Medical Laboratory, Institut Pasteur Madagascar.** Rafetrarivony L. 23<sup>rd</sup> IUSTI World Congress. Le 5 septembre 2022. Zimbabwe.

## V.3. Communications affichées

- **Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* among Patients Attending a Medical Laboratory, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo: A Retrospective Study (2014-2020).** Rafetrarivony L. 23<sup>rd</sup> IUSTI World Congress. Du 4 au 7 septembre 2022. Zimbabwe.
- **High positivity of Diarrheagenic *Escherichia coli* as bacteria pathogens in children younger than 5 years with diarrhea in Madagascar – a one-year prospective study.** Rivoarilala LO, Razanajatovo I, Randrianasolo L, Tsiry Tahina Rasolofomana TT, Andrianonimiadana LM, Ranoelison NN, Raherinandrasana AH, Miamina Ankasitrahana F, Dussart P, Lacoste V, Heraud JM, Crucitti T. 3<sup>ème</sup> congrès de Recherche en Santé de l'Océan Indien. Les 9 et 10 novembre 2022. La Réunion, France.
- **Infections sexuellement transmissibles (IST) et vaginose bactérienne chez les femmes en âge de procréer à l'hôpital de Befelatanana à Antananarivo : Prévalence et facteurs de risque.** Fortas C. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

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

- Néant

# Unité d'Entomologie Médicale

## Introduction

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

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

En matière d'appui à la santé publique, l'UEM est impliquée dans des activités de surveillance des anophèles et des puces et d'évaluation de l'efficacité des outils et méthodes de lutte et de prévention contre le paludisme et la peste. L'unité 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 et des étudiants de tous niveaux et divers horizons.

## I. Activités

### I.1. Activités de recherche

#### Activités coordonnées par l'entité

- Les puces et leurs petits mammifères hôtes associés à la maintenance et la réémergence de la peste : fiche **Entomo-Emerge**
- Bioécologie et compétence vectorielle des puces vis-à-vis de *Yersinia pestis* : fiche **Entomo-BioCompet**
- Rôle de la puce de l'homme, *Pulex irritans*, dans la transmission de la peste à Madagascar : fiche **Entomo-Pulex**
- Évaluation de l'efficacité des pièges de repos en tant qu'outil de surveillance et de lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme : fiche **Entomo-AnoRest**
- Diversité génétique d'*Anopheles coustani* et rôle dans la transmission du paludisme à Madagascar : fiche **Entomo-coustani**
- Application d'une méthode de séquençage ciblé pour la surveillance des vecteurs du paludisme à Madagascar : fiche **Entomo-AnoSpp**
- Étude de la dynamique des moustiques vecteurs d'arbovirus en zone péri-urbaine d'Antananarivo, capitale de Madagascar : fiche **Entomo-ModelVect**
- Cartographie et modélisation de la distribution et de la dynamique des moustiques vecteurs d'arbovirus et des risques de maladies associées à Madagascar : fiche **Entomo-M2Moka**
- Virôme à haute résolution appliqué aux moustiques et identification de la circulation d'arbovirus chez l'homme : fiche **Entomo-SPILLOVER**
- Caractérisation complète des populations du moustique vecteur *Aedes aegypti* dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien : fiche **Entomo-aegypti-OI**

- Diversité et rôle vecteur des insectes hématophages négligés (hors *Culicidae*) à Madagascar : fiche **Entomo-Vecteur**

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

- Étude de la circulation de la peste dans le Parc naturel de Makira : fiche **Peste-SWM**
- Appui à la lutte, riposte et évaluation des risques de diffusion de la peste à Miandrandra et dans les communes limitrophes : fiche **Peste-SURV**

#### I.2. Activités de santé publique/services

- Surveillance des indicateurs entomologiques du risque pesteux dans six districts de Madagascar : fiche **Entomo-surv-puces**
- Evaluation de la bio-efficacité de moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées à Madagascar : fiche **Entomo-LLIN**

## II. Faits marquants de l'année 2022

- Démarrage des travaux de réhabilitation des insectariums et laboratoires associés au sous-sol du bâtiment Girard ;
- Nouvelle affiliation d'un chercheur de l'équipe à l'Akademia Malagasy ;
- Poursuite de l'encadrement des trois étudiants en thèse de l'Université d'Antananarivo, encadrement d'un étudiant en Master 2 de l'Université d'Antananarivo, accueil d'un étudiant en thèse de l'Université de Montpellier et d'un étudiant en Master 2 de l'Université Emory ;
- Accueil de deux collaborateurs, l'un de l'Université Champagne-Ardenne et l'autre du CIRAD, pour consolider les travaux portant sur les phlébotomes et les culicoides de Madagascar, respectivement. Accueil de deux collaborateurs de l'IRD (UMR Mivegec) en appui aux projets pilotés par le chercheur de l'IRD en accueil au sein de l'unité ;
- Redimensionnement du partenariat avec l'Unité de Veille Sanitaire de la COI (contribution aux travaux du groupe sur le risque vectoriel dans la zone sud-ouest Océan Indien) et du DP-OHOI, piloté par le CIRAD. Mise en place d'une formation en entomologie à l'attention des partenaires techniques de la région ;
- Implication soutenue dans les réunions, ateliers, séminaires organisés par les partenaires techniques et financiers de santé publique (MSP, OMS, USAID-PMI, PSI Madagascar, PMI-VectorLink, ...), notamment, revue annuelle du PNLP, élaboration du PSN 2023-2027, préparation du MOP. Participation régulière aux réunions du groupe RBM etc. ;
- Continuité des travaux soutenus par USAID-PMI dans le cadre du projet RISE : évaluation de la bio-efficacité 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, recueil des indicateurs entomologiques du risque pesteux en zone d'endémie ;
- Investigations entomologiques en cas d'épidémie, notamment de peste (districts Arivonimamo, Fenoarivobe) dans le cadre du projet RISE et avec l'appui de l'OMS ;
- Organisation d'un cours d'entomologie médicale dans le cadre du projet RISE en appui aux partenaires de santé publique et de recherche à Madagascar, avec l'appui de l'IRD ;
- Poursuite des activités de terrain et de laboratoire sur l'écologie vectorielle des puces et leur rôle dans la transmission de la peste à Madagascar, prévues dans le cadre de l'ACIP « FleaVec » ;
- Renforcement des collaborations avec les partenaires de l'Unité de Recherche Internationale Pasteurienne (PIU) « Plague » ;

- Début effectif des travaux de terrain et de laboratoire du projet s'intéressant au rôle de *Pulex irritans* dans la transmission de la peste à Madagascar (Collaboration University of Emory) ;
- Démarrage effectif du projet AnoSPP portant sur l'application du séquençage ciblé pour la surveillance des anophèles vecteurs du paludisme, investissement important sur le terrain, développement des collaborations attendues avec les partenaires locaux, établissement des autorisations de recherche nécessaires ;
- Poursuite des travaux de laboratoire et des analyses statistiques et de modélisation de données dans le cadre du projet M2Moka. Octroi d'un financement supplémentaire du Wellcome Trust. Acquisition de compétences nouvelles en arbovirologie, renforcement bénéfique des collaborations avec l'Unité de Virologie de l'IPM ;
- Poursuite des activités de terrain et de laboratoire du projet SPILLOVER portant sur le virôme des moustiques de Madagascar et la détection de nouveaux arbovirus, en collaboration avec l'IP ;
- Démarrage effectif du projet s'intéressant à la caractérisation des populations et au rôle vecteur d'*Aedes aegypti* dans la région sud-ouest Océan Indien. Réalisation de missions de terrain au niveau national et régional. Obtention des autorisations requises pour les travaux de terrain et renforcement des collaborations internationales nécessaires au bon déroulement du projet ;
- Publication de cinq articles dans les journaux internationaux à comité de lecture dont deux en premier et/ou dernier auteur. Contribution à 15 communications orales et 9 communications affichées dans des congrès/workshops internationaux ou nationaux.

### III. Perspectives pour 2023

- Finalisation des travaux et équipement des insectariums et laboratoires associés au sous-sol du bâtiment Girard ;
- Accompagnement des étudiants en thèse et master 2 jusqu'à leur soutenance, proposition de nouveaux stages, révision de l'implication de l'UEM dans l'enseignement universitaire ;
- Accueil, en missions courte et/ou longue durée, de chercheurs, ingénieurs et/ou techniciens impliqués dans les projets menés en collaboration avec l'unité ;
- Continuité du partenariat avec l'UVS (COI) et le DP-OHOI (CIRAD). Mise en place d'une seconde session du cours d'entomologie médicale destinée aux partenaires de la région océan Indien ;
- Organisation d'une seconde session du cours d'entomologie médicale dans le cadre du projet RISE en appui aux partenaires de santé publique et de recherche à Madagascar ;
- Continuité des travaux menés dans le cadre du projet RISE : révision du projet AnoRest, redimensionnement du projet LLIN et poursuite des activités de surveillance des indicateurs entomologiques du risque pesteux, mise en place d'une activité nouvelle concernant la surveillance du risque d'introduction d'*Anopheles stephensi* à Madagascar ;
- Investigations entomologiques en cas d'épidémie, en tant que de besoin, dans le cadre du projet RISE et avec l'appui éventuel de l'OMS ;
- Maintien de l'implication de l'unité dans les réunions et ateliers organisés par les partenaires techniques et financiers de santé publique (MSP, OMS, USAID-PMI, PSI Madagascar, PMI-VectorLink) ;
- Finalisation des activités de l'ACIP « FleaVec ». Recherche de soutiens financiers afin de poursuivre les travaux initiés. Poursuite des travaux menés dans le cadre de la PIU « Plague ». Poursuite du projet s'intéressant au rôle de *Pulex irritans* dans la transmission de la peste à Madagascar ;
- Poursuite des activités du projet AnoSPP en collaboration étroite avec les partenaires locaux et le Sanger Institute ;

- Redynamisation des études et collaborations possibles autour de l'évaluation des outils et méthodes de lutte antivectorielle en cases pièges expérimentales ;
- Finalisation des travaux de laboratoire et poursuite des analyses de modélisation statistique des données générées par le projet M2Moka. Finalisation des activités de terrain et de laboratoire du projet SPILLOVER et analyse conjointe des données avec l'équipe de l'IP à Paris impliquée ;
- Mise en place des activités de terrain et de laboratoire prévues dans le cadre du projet Africam piloté par le CIRAD et l'IRD et soutenu par l'AFD ;
- Poursuite des travaux s'intéressant à la caractérisation des populations et au rôle vecteur d'*Aedes aegypti* dans la région sud-ouest de l'océan Indien. Réalisation de missions de terrain nationales et régionales. Mise en place des travaux de génétique et compétence vectorielle avec les partenaires ;
- Valorisation scientifique des données générées par les différents projets de recherches et de santé publique : articles scientifiques, communications en réunions et congrès nationaux et internationaux.

#### IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

##### Les cadres scientifiques

- Romain GIROD, PhD, Chef d'Unité
- Mireille HARIMALALA, PhD, Chargée de recherche, Adjointe au Chef d'Unité
- Luciano TANTELY, PhD, Chargé de recherche
- Diego AYALA, PhD, HDR, Chercheur de l'IRD en accueil
- Thierry NEPOMICHENE, PhD, Chargé d'études

## Les personnels permanents

- Gestionnaire de Projet : 1
- Assistant Administratif : 1
- Surveillant : 1
- Techniciens : 8
- Aide-techniciens : 2
- Agent d'entretien : 1

## Les personnels non permanents

- Techniciens : 4
- Assistant administratif : 1
- Gestionnaire de données : 1

## Les stagiaires

- Thèse de sciences : 3
- Master 2 : 2

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **MALDI-TOF MS: An effective tool for a global surveillance of dengue vector species.** Rakotonirina A, Pol M, Raharimalala FN, Ballan V, Kainiu M, Boyer S, Kilama S, Marcombe S, Russet S, Barsac E, Vineshwaran R, Selemago MK, Jessop V, Robic G, Girod R, Brey PT, Colot J, Dupont-Rouzeyrol M, Richard V, Pocquet N. *PLoS One*. 2022;17(10):e0276488. doi: 10.1371/journal.pone.0276488. **IF: 3,752.**
- **Tracking of mammals and their fleas for plague surveillance in Madagascar, 2018-2019.** Rahelinirina S\*, Harimalala M\*, Rakotoniaina J, Randriamanantsoa MG, Dentinger C, Zohdy S, Girod R\*\*, Rajerison M\*\*. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;106(6):1601-1609. doi: 10.4269/ajtmh.21-0974. **IF: 3,707.**
- **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*. 2022;59(2):667-674. doi: 10.1093/jme/tjab207. **IF: 2,435.**
- **A *Francisella tularensis*-Like bacterium in tropical bed bugs from Madagascar.** Peta V, Tantely ML, Potts R, Girod R, Pietri JE. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2022;22(1):58-61. doi: 10.1089/vbz.2021.0079. **IF: 2,523.**

### V.2. Communications orales

- **Persistence of plague in rodents and fleas in foci with widespread anthropogenic land use in the Central Highlands of Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala M, Rasoamalala F, Randriamanantsoa MG, Girod R, Rajerison M. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
- **Entomological investigation of a Rift Valley Fever epizootic/epidemic reveals new aspects of the vectorial transmission of the virus in Madagascar.** Tantely ML, Andriamandimby SF, Ambinintsoa MF, Raharinirina MR, Rafisandratantsoa JT, Ravalohery JP, Harimanana A, Ranoelison NN, Irinantenaina J, Randrianasolo L, Rendremanana RV, Lacoste V, Dussart P, Girod R. European Society of Vector Ecology Congress 2022. Du 11 au 14 octobre, 2022. Sofia, Bulgaria.
- **Défis, opportunités et applications du concept « Une seule santé » lors de l'épizootie de Fièvre de la Vallée du Rift, Madagascar, 2021.** Andriamandimby SF, Razafindrabe NH, Harimanana A, Tantely ML, Ranoaritiana DB, Tchuidjang J, Rafisandratantsoa JT, Rasoanarimalala H, Randrianasolo L, Ravalohery JP, Ankasitrahana MF, Fenzara SP, Rabenarivahiny R, Rendremanana R, Girod R, Dussart P, Lacoste V. The inaugural Africa One Health Network (AfOHNet) workshop. Managing

zoonotic infectious diseases in Africa: the key role of the One Health Approach. Du 3 au 7 octobre 2022. Accra, Ghana.

- **Perte précoce de bio-efficacité des moustiquaires distribuées en masse à Madagascar : implications pour la stratégie de prévention et de lutte contre le paludisme.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Raharinjatovo J, Swamidoss I, Mapp C, Kapesa L, Razafindrakoto J, Bowen A, Belemvire A., Zodhy A, Poyer S, Girod R. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Predicting urban adaptation of *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*, major malaria vectors, in Central Africa.** Ayala D, Longo-Pendy NM. 8th Pan-African Mosquito Control Association annual conference. Du 26 au 28 septembre 2022. Kigali, Rwanda.
- **Heterogeneity of *Anopheles coustani* populations in Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Girod R, Bourgoïn C, Dauga C. Society for Vector Ecology International Congress 2022. Du 19 au 23 septembre 2022. Honolulu, Hawaii, USA.
- **The evolutionary history of *Anopheles coluzzii* in Gabon: Local adaptation in the face of strong gene flow.** Daron J, Fontaine M, Ayala D. Meeting on "Molecular and population biology of mosquitoes and other disease vectors". Du 24 au 28 juillet 2022. Kolymbari, Crete, Greece.
- **Predicting urban adaptation of *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*, major malaria vectors, in Central Africa.** Ayala D, Longo-Pendy NM. European Molecular Biology Organization Workshop: "Molecular and developmental biology of drosophila". Du 19 au 25 juin 2022. Kolymbari, Crete, Greece.
- **Susceptibility of *Aedes albopictus* populations from Madagascar to insecticides.** Raharimalala FN, Epelboin Y, Rakotomanga MN, Vololoniaina AO, Cornelie S, Dusfour I, Girod R. Atelier régional "Risque vectoriel, Changement climatique et Santé". Du 21 au 24 juin 2022. Flic-en-Flac, Maurice.
- **Fleas and their small mammal hosts in seaports of the Southwestern Indian Ocean.** Harimalala M, Rakotobe Harimanana R, Hamza AA, Doorgakant B, Girod R. Atelier Régional « Risque vectoriel, changement climatique et santé ». Du 21 au 24 juin 2022. Flic-en-Flac, Maurice.
- **Surveillance des moustiques vecteurs d'arbovirus à Madagascar : le projet M2Moka.** Tantely ML, Guis H, Garros C, Tran A, Cêtre Sossah C, Heraud JM, Andriamandimby SF, Lacoste V, Walker T, Girod R. Atelier régional "Risque vectoriel, Changement climatique et Santé". Du 21 au 24 juin 2022. Flic-en-Flac, Maurice.
- **First steps for virome analysis of mosquito populations combined to the quest for novel human arboviruses in Madagascar.** Bennouna A, Tantely ML, Temmam S, Ambinintsoa MF, Andriamandimby SF, Schoenhals M, Randremanana RV, Randrianasolo L, Pérot P, Regnault B, Bigot T, Chrétien D, Raharinosy V, Dussart P, Lacoste V, Girod R, Eloit M. Journées départementales de Virologie 2022 de l'Institut Pasteur. Du 16 au 18 mai 2022. Le Pouliguen, France.
- **Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs.** Rahelinirina S, Harimalala M, Randriamanantsoa MG, Girod R, Rajerison M. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Du 20 au 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Investigation de l'épizootie/épidémie de fièvre de la Vallée du Rift dans le district sanitaire de Mananjary, avril-mai 2021.** Harimanana A, Tantely ML, Andriamandimby SF, Ranoaritiana DB, Randrianasolo L, Ankasitrahana MF, Irinanteniaina J, Ranoelison NM, Rasolonavalona T, Rakotoarisoa TM, Raherinandrasana AH, Vololoniaina MC, Randriatsarafara F, Lacoste V, Dussart P, Girod R, Randremanana RV. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Du 20 au 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.

- **Perte rapide de la bio-efficacité des moustiquaires distribuées pour la lutte antipaludique lors de la campagne de distribution de masse organisée à Madagascar en 2018.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Mapp C, Swamidoss I, Raharinjatovo J, Girod R. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Du 20 au 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.

### V.3. Communications affichées

- **Mécanisme et déterminisme de la compétence vectorielle de *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla brasiliensis* vis-à-vis de *Yersinia pestis*.** Rakotobe Harimanana R, Sebbane F, Girod R, Harimalala M. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Bio-écologie et rôle vecteur d'*Aedes aegypti* dans la région septentrionale de Madagascar.** Raharinirina MR, Tantely ML, Paupy C, Ratsimbazafy J, Ayala D. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Surveillance des puces de petits mammifères à Ankazobe, Madagascar : implication dans l'épidémiologie de la peste.** Rasoamalala F, Rajerison M, Parany M, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Gorgé O, Valade E, Rasolofo V, Gostic K, Harimalala M, Ramasindrazana B. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Socio-ecological risk factors associated with rural household flea infestations in the plague endemic area of Madagascar.** Raveloson AO, Mugel SG, An N, Andriamiadanarivo A, Girod R, Gillespie TR, Miarinjara A. 71st Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
- **Early bio-efficacy loss of nets mass distributed for malaria vector control in Madagascar: implications for malaria prevention strategy.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Raharinjatovo J, Swamidoss I, Mapp C, Kapesa L, Razafindrakoto J, Bowen A, Belemvire B, Zodhy S, Poyer S, Girod R. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
- **Larval performance, breeding habitat preference, and interspecific competition between *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in Madagascar.** Miharisoa S, Ravelomanana A, Rajaonarison RH, Rice B L, Girod R, Tantely ML. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre. Seattle, USA.
- **Resistance in a heterogeneous vector and prevalence landscape: Leveraging the CRS-Princeton cohort study in southeastern Madagascar.** Miharisoa S, Rice B, Rebalaha M, Girod R, Tantely ML. Annual Meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene: « Tropical issues in malaria and resistance ». Les 11 et 12 octobre, 2022. Liverpool, UK.
- **Surveillance of fleas of small mammals in Ankazobe district, Madagascar: implication in plague epidemiology.** Rasoamalala F, Rajerison M, Parany MJ, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Rasoamanarivo H, Gorgé O, Valade E, Rasolofo V, Harimalala M, Ramasindrazana B. 14<sup>th</sup> International *Yersinia* Symposium. Du 25 au 28 septembre 2022. St. Petersburg, Russia.
- ***Aedes albopictus*: a "sleeper" vector of arboviruses in Madagascar.** Tantely ML, Guis H, Walker T, Lacoste V, Raharinirina MH, Miharisoa S, Nomenjanahary LA, Jeffries C, Ayala D, Tran A, Héraud JM, Fontenille D, Girod R. 5<sup>ème</sup> atelier international sur *Aedes albopictus*. Du 11 au 13 mai 2022. Montpellier, France.

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

- Néant





# Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique

## Introduction

L'unité mène de multiples activités en épidémiologie, en recherche clinique, en sciences sociales et en géomatique / télédétection afin d'appuyer les programmes de santé publique prioritaires à Madagascar. L'unité participe également à des activités de formation. Ses principales activités dans le cadre de la recherche biomédicale sont : i) les études épidémiologiques et 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) la modélisation spatio-temporelle utilisant des Systèmes d'Information Géographique (SIG) ainsi que les données de télédétection appliquée à la santé pour mieux comprendre les écosystèmes, iii) la socio-anthropologie de la santé permettant des études qualitatives enrichissant la connaissance des résultats de nos problématiques de recherche, iv) l'approche une seule santé («One Health») intégrant santé humaine et animale ainsi que l'ensemble des composantes environnementales, v) la surveillance biologique renforcée menée en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique (MinSanP) et, vii) les investigations d'épidémie avec le MinSanP qui se font dans un cadre multidisciplinaire. La diversité des compétences au sein de l'Unité est riche grâce à l'accueil de chercheurs du CIRAD (Département ASTRE) et de l'IRD (Département MIVEGEC), ce qui nous permet de développer les projets type «One Health» et les questions environnementales et sociétales. Par ailleurs, notre unité travaille en très étroite collaboration avec les équipes de l'Institut Pasteur à Paris (IPP), l'IRD, l'Université d'Oxford et d'autres collaborateurs internationaux. L'équipe a le soutien d'une équipe de gestion de projets qui assurent le montage et le suivi des aspects budgétaires, administratifs et logistiques des projets. En termes d'activités de formation, l'unité accueille des stagiaires malagasy et étrangers dans le cadre de Masters, de travaux de thèses d'exercices (médecine, pharmacie, vétérinaire) et de thèses d'université. L'unité organise ou participe à de nombreuses formations sur les bonnes pratiques cliniques (BPC), SIG et télédétection et la recherche clinique.

## I. Activités

### I.1. Activités de recherche

Les principales thématiques de recherche sont les maladies infectieuses et la santé mère-enfant. Un axe important concerne les populations vulnérables (femmes enceintes, détenus, populations vivant dans des zones d'accès difficiles). L'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique apporte son expertise méthodologique et technique à de nombreux projets et bénéficie du support des laboratoires de recherche au sein de l'Institut Pasteur de Madagascar. L'unité coordonne plusieurs projets qui impliquent d'autres unités de l'Institut Pasteur de Madagascar.

#### Activités coordonnées par l'entité

Les activités de recherche de l'unité suivantes se sont poursuivies :

- Physiopathologie du syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo et Bangui (Madagascar- volet anthropologique) : fiche **EPI-RC-AFRIBIOTA**
- Essai ouvert de non-infériorité et de l'innocuité de la ciprofloxacine par rapport aux aminosides + ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique : fiche **EPI-RC-IMASOY**
- Contribution au projet "African coalition for Epidemic Research, Response and Training" (EDCTP): fiche **EPI-RC-ALERT**

- Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar : fiche **EPI-RC-MIARINA**
- 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 : 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**
- Étude qualitative sur la vaccination de routine des enfants de moins de cinq ans dans deux zones à Madagascar : Antananarivo et Ampanihy : fiche **EPI-RC-VACC**
- 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**
- Etude qualitative des conditions de réussite de la Méthode Mère Kangourou (MMK) en milieu communautaire à Madagascar : fiche **EPI-RC-PREMA**
- Cinétique d'évolution des anticorps du SARS-CoV-2 : fiche **EPI-RC-REPAIR QUANTI**
- Analyses des données sur la surveillance et la prophylaxie de la rage humaine à Madagascar : fiche **EPI-RC-Rage CTAR**
- Evaluation des facteurs de risque d'infection par le Coronavirus SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé des Centres Hospitaliers de référence de la prise en charge des cas de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar : fiche **EPI-RC-HCW2**

Les projets qui ont débuté en 2022 sont les suivants :

- Modélisation de la dynamique de transmission du paludisme : fiche **EPI-RC-Malaria Modeling**
- Pratiques de prescriptions et d'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes en milieu urbain et rural à Madagascar : fiche **EPI-RC-DRUG-MIS**
- Test sérologique et traitement pour *Plasmodium vivax* : d'un essai randomisé en grappe en Ethiopie et à Madagascar à une intervention soutenue par la technologie mobile : fiche **EPI-RC-PvSTATEM**

#### **Fiches activités dont le correspondant appartient à une autre entité de l'IPM.**

- Utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte à Madagascar : fiche **TB-DROP-GCC**
- 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**
- Evaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin MTBVAC par rapport au BCG chez les nouveau-nés à Madagascar : fiche **TB-EDCTP-MTBVACN3**
- Surveillance des multirésistances par la recherche de résistance et le suivi du traitement des patients à risque ou atteint de tuberculose multi-résistante à Madagascar : fiche **TB-MR**

- Séquençage du génome complet de l'agent responsable de la Tuberculose pour le contrôle de la maladie à Madagascar – un essai contrôlé randomisé en grappe pour évaluer différentes stratégies d'intervention à l'échelle communautaire : fiche **TB-WGS cRCT**
- Infections sexuellement transmissibles et vaginose bactérienne chez les femmes en âge de procréer à Antananarivo, Madagascar : Prévalence et facteurs de risque (Projet PrevISTana ; cf. fiche UBE-GIFT)
- Un essai clinique observationnel multicentrique visant à comparer la faisabilité et la performance du test d'inflammation génitale : fiche **UBE-GIFT**
- Acquisition néonatale d'E-BLSE dans un pays à bas revenu : fiche **UBE-NeoLIC**
- Réponse aux besoins de surveillance du SARS-CoV-2 et de pathogènes émergents : fiche **Viro-AFROSCREEN-MADA**
- Appui à la lutte, riposte et évaluation des risques de diffusion de la peste à Miandrandra et dans les communes limitrophes : fiche **Peste-SURV**

## I.2. Activités de santé publique/services

- Réseau de surveillance sentinelle biologique par les CSB\_R à Madagascar : fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**

## II. Faits marquants de l'année 2022

- Démarrage des différents projets (cf. paragraphe I.1) ;
- Obtention d'un projet sur un essai clinique sur le paludisme à *Plasmodium Vivax* financé par la Commission européenne et mené en collaboration avec l'IPP, la London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) et d'autres institutions internationales.

## III. Perspectives pour 2023

- Continuer la 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), en vue de la relève ;
- Renforcement de l'appui de l'unité aux autres unités de l'IPM en analyse statistique de données et en méthodologie ;
- Continuer les collaborations internationales pour augmenter la visibilité de l'équipe.

## 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 DREYFUS, HDR, PhD, MSc, DVM adjointe de l'unité (jusqu'en août 2022)
- 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

Personnels permanents : 21

- PSRL : 4
- Coordinateur d'Etude clinique : 6
- Anthropologue : 1
- Project Manager : 2
- Ingénieur Géomatique : 1
- Data Manager : 3
- Infirmière de Recherche Clinique : 2
- Chauffeur : 1
- Agent d'entretien : 1

Personnels non permanents : 248

- Epidémiologiste (ETI) : 1
- Coordinateur d'Etude clinique : 8
- Socio-anthropologue : 1
- Chargée de capitalisation : 1
- Coordinatrice Opérationnelle de projet : 1
- Ingénieur d'étude : 1
- Chercheur accueilli : 3
- Consultante anthropologue : 1
- Project Manager : 4
- Responsable caisse : 1
- Coordinateur d'Etude qualitative : 8
- Attaché de Recherche Clinique : 16
- Modélisateur : 1
- Biostatisticien : 1
- Data Manager : 7
- Développeur Informatique : 2
- Ingénieur Géomatique : 1
- Assistant de coordination : 9

- Assistant Administratif : 2
- Logisticien : 2
- Co-investigateur de Projet : 1
- Assistant de Recherche Clinique : 20
- Infirmier de Recherche clinique : 64
- Technicien d'Etude clinique : 51
- Gestionnaire de site : 1
- Enquêteur- Interprète : 13
- Traductrice : 4
- Agent Cartographe : 10
- Agent de saisie : 3
- Agent de santé : 1
- Femme de ménage : 1

Stagiaires

- Thèse d'exercice : 1
- Thèse de Vétérinaire : 2
- Licence : 1



## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Analytical framework to evaluate and optimize the use of imperfect diagnostics to inform outbreak response : Application to the 2017 plague epidemic in Madagascar.** Bosch QT\*, Andrianaivoarimanana V\*, Ramasindrazana B\*, Mikaty G, Rakotonanahary RJL, Nikolay B, Rahajandraibe S, Feher M, Grassin Q, Paireau J, Rahelinirina S, Randremanana R, Rakotoarimanana F, Melocco M, Rasolofo V, Pizarro-Cerda J, Le Guern AS, Bertherat E, Ratsitorahina M, Spiegel A, Baril L\*\*, Rajerison M\*\*, Cauchemez S\*\*. *PLoS Biol.* 2022;20(8):e3001736. doi: 10.371/journal.pbio.3001736. **IF : 8,029.**
- **Changes in systemic regulatory T cells, effector T cells and monocyte populations associated with early life stunting.** Andriamanantena Z, Randrianarisaona F, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Randremanana R, Randrianirina F, Novault S, Duffy D, Huetz F, Hasan M, Schoenhals M, Sansonetti PJ, Vonaesch P, Vigan-Womas I, and the Afribiota Investigators[Barbot-Trystram L, Barouki R, Bastarud A, Collard JM, Doria M, Djorie SG, Giles-Vernick T, Gondje BP, Gody JC, Heraud JM, Hunald FA, Kapel N, Lombart JP, Manirakiza A, Nigatoloum SN, Parfrey LW, Raharimalala L, Randriamizao HMR, Robinson AL, Rubbo PA, Schaeffer L, Gouandjika-Vassilache I, Vondo SS. *Front Immunol.* 2022;13:864084. doi: 10.3389/fimmu.2022.864084. **IF : 7,561.**
- **Comparison of the Serion IgM ELISA and microscopic agglutination test for diagnosis of *Leptospira* spp. infections in sera from different geographical origins and estimation of *Leptospira* seroprevalence in the Wiwa indigenous population from Colombia.** Dreyfus A, Ruf MT, Goris M, Poppert S, Mayer-Scholl A, Loosli N, Bier NS, Paris DH, Tshokey T, Stenos J, Rajaonarimirana E, Concha G, Orozco J, Colorado J, Aristizábal, Dib JC, Kann S. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(6):e0009876. doi: 10.1371/journal.pntd.0009876. **IF : 4,411.**
- **Factors associated with anaemia among preschool-age children in underprivileged neighbourhoods in Antananarivo, Madagascar.** Randrianarisoa MM, Rakotondrainipiana M, Randriamparany R, Andriantsalama PV, Randrianarijaona A, Habib A, Robinson A, Raharimalala L, Hunald FA, Etienne A, Collard JM, Randrianirina F, Barouki R, Pontoizeau C, Nestoret A, Kapel N, Sansonetti P, Vonaesch P, Randremanana RV. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1320. doi: 10.1186/s12889-022-13716-6. **IF : 3,295.**
- **High prevalence of small intestine bacteria overgrowth and asymptomatic carriage of enteric pathogens in stunted children in Antananarivo, Madagascar.** Collard JM, Andrianonimiadana L, Habib A, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Rabenandrasana MAN, Weill FX, Sauvonnet N, Randremanana RV, Guillemot V, Vonaesch P, Sansonetti PJ, Afribiota Investigators. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(5):e0009849. doi: 10.1371/journal.pntd.0009849. **IF : 4,411.**
- **Identification of factors associated with residual malaria transmission using school-based serological surveys in settings pursuing elimination.** Rakotondramanga JM, Vigan-Womas I, Steinhardt LC, Harimanana A, Ravaoarisoa E, Rasoloharimanana TL, Razanatsiorimalala S, Wesolowski A, Randrianarivelosia M, Roche B\*\*, Garchitorena A\*\*. *Malaria J.* 2022;21(1):242. doi: 10.1186/s12936-022-04260-0. **IF : 2,979.**
- **Leveraging serology to titrate immunization programme functionality for diphtheria in Madagascar.** Razafimahatratra SL\*, Menezes A\*, Wesolowski A, Rafetrarivony L, Cauchemez S, Razafitsimandresy R, Harimanana A, Crucitti T, Collard JM, Metcalf CJE. *Epidemiol Infect.* 2022;150:e39. doi : 10.1017/S0950268822000097. **IF : 2,451.**

- **Neonatal acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the community of a low-income country (NeOLIC): protocol for a household cohort study in Moramanga, Madagascar.** [Harimanana A](#), Rakotondrasoa A, Rivoarilala LO, Criscuolo A, Opatowski L, [Rakotomanana EFN](#), Herindrainy P, Collard JM, Crucitti T, Huynh BT, NeOLIC study group [[Rasolon D](#), [Gamana TM](#), [Andriamarohasina L](#), [Mattern C](#)]. *BMJ Open*. 2022;12(9):e061463. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061463. **IF : 3,007.**
- **Prevalence and factors associated with human *Taenia solium* taeniosis and cysticercosis in twelve remote villages of Ranomafana rainforest, Madagascar.** Rahantamalala A, Rakotoarison RL, Rakotomalala E, Rakotondrazaka M, Kiernan J, Castle PM, Hakami L, Choi K, Rafalimanantsoa AS, [Harimanana A](#), Wright P, Lapierre SG, Schoenhals M, Small PM, Marcos LA, Vigan-Womas I. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(4):e0010265. doi: 10.1371/journal.pntd.0010265. **IF : 4,411.**
- **Proactive community case management decreased malaria prevalence in rural Madagascar: results from a cluster randomized trial.** [Ratovoson R\\*](#), [Garchitorea A\\*](#), [Kassie D](#), Ravelonarivo JA, Andrianaranjaka V, Razanatsiorimalala S, Razafimandimby A, [Rakotomanana F](#), Ohlstein L, [Mangahasimbola R](#), [Randrianirisoa SAN](#), Razafindrakoto J, Dentinger CM, Williamson J, Kapesa L, Piola P, [Randrianariveლოსია M](#), Thwing J, Steinhardt LC, Baril L. *BMC Med*. 2022;20(1):322. doi: 10.1186/s12916-022-02530-x. **IF: 8.775.**
- **Putative biomarkers of environmental enteric disease fail to correlate in a cross-sectional study in two studies sites in Sub-Saharan Africa.** Vonaesch P, Winkel M, Kapel N, Nestoret A, Barbot-Trystram L, Pontoizeau C, Barouki R, Rakotondrainipiana M, Kandou K, Andriamanantena Z, Andrianomiadana L, Habib A, Rodriguez-Pozo A, Hasan M, Vigan-Womas I, Collard JM, Gody JC, Djorie S, Sansonetti PJ, [Randremanana RV](#) and on behalf of the AfriBiota Investigators [...], [Bastaraud A](#), ..., [Randriamparany RN](#), [Andriantsalama PV](#), ..., [Randrianirina F](#), ...]. *Nutrients*. 2022, 14(16), 3312. doi: 10.3390/nu14163312. **IF : 5,717.**
- **SARS-CoV-2 infection rate in Antananarivo frontline health care workers, Madagascar.** [Ratovoson R\\*](#), Raberahona M\*, Razafimahatratra R\*, [Randriamanantsoa L\\*](#), Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Rakotonaivo A, [Randrianarisaona F](#), Dussart P, Heraud JM, Jean de Dieu de Randria M, Schoenhals M, [Randremanana RV](#). *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(6):994-1003. doi: 10.1111/irv.13022. **IF : 4,380.**
- **Transversal Pertussis Sero-Epidemiological Study in Fully Vaccinated Children and Adolescents in Antananarivo, Madagascar, and in Dapaong, Togo.** Noel G, [Harimanana A](#), Alfa AKM, Rafetrarivony L, Koba AK5, Razafimahatratra SL, [Randriamoramanana AM](#), Ait Ahmed M, Guiso N, [Njanpop-Lafourcade BM](#), Collard J-M, Taieb F. *J Immunol Infect Dis* 8(1): 105. **IF: 4,399.**
- **Vector competence of mediterranean Mosquitoes for Rift Valley Fever Virus : a meta-analysis.** Drouin A, [Chevalier V](#), Durand B, Balenghien T. *Pathogens*. 2022;11(5):503. doi: 10.3390/pathogens11050503. **IF : 3,492.**
- **Stunted children display ectopic small intestinal colonization by oral bacteria, which cause lipid malabsorption in experimental models.** Vonaesch P, Araújo JR, Gody JC, Mbecko JR, Sanke H, Andrianonimiadana L, Naharimanananirina T, Ningatoloum SN, Vondo SS, Gondje PB, Rodriguez-Pozo A, Rakotondrainipiana M, Kandou KJE, Nestoret A, Kapel N, Djorie SG, Finlay BB, Wegener Parfrey L, Collard JM, [Randremanana RV](#), Sansonetti PJ; AfriBiota Investigators. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022; 119(41):e2209589119. doi: 10.1073/pnas.2209589119. **IF : 12,779.**

## V.2. Communications orales

- **Souillure et organisation de l'espace à Antananarivo (Madagascar). Prévenir les risques de contamination par la matière fécale humaine, Rakotomanana E.** Journée de l'Ecole Doctorale Sociétés, politique, santé publique. Le 17 mai 2022. Bordeaux, France (intervention à distance).
- **Aspects cliniques, gravité, prise en charge et issue des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne. Harimnana A.** 9<sup>ème</sup> journée de la Société de pathologie infectieuse de Madagascar. Le 28 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Vers davantage de care dans la prise en charge du VIH ? Reconfiguration des collaborations entre patient.es, soignant.es, acteur.trices associatifs sous l'effet de la pandémie de Covid-19 à Antananarivo, Madagascar.** Pourette D, Rakotoarisoa O, Louault M, Rakotomanana E, Mattern C. Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Du 15 au 17 juin 2022. Marseille, France.
- **Perceptions des femmes enceintes et allaitantes de l'utilisation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques en milieu urbain à Majunga I, Madagascar. Kassié D, Rakotosamimanana S, Harimanana A, Dreyfus A, Brazy-Nancy E, Noelson R, Rakotoharimanana F, Randriasamimanana JR, Ravololomihanta V, Raherinandrasana AH, Razafindrabesa THY, Mattern C.** Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Navigating the challenges of competing epidemics in a randomised controlled trial. A case study of bubonic plague.** Raberahona M, Randremanana R on behalf of the IMASOY team. ISARIC Member Assembly. Le 18 novembre 2022 (Online presentation).
- **Modélisation de la dynamique de population d'Anopheles vecteurs du paludisme à Madagascar. Rakotoarison H A, Tantely L M, Guis H, Nepomichene T, Rakotoniaina S, Girod R, Rakotomanana F, Tran A.** IX<sup>ème</sup> Congrès International d'Epidémiologie. Du 18 au 20 août 2022. Québec, Canada.
- **Efficacité et faisabilité de la prise en charge communautaire du paludisme non-complicqué à tout âge (mCCM) : résultats d'un essai randomisé en grappes. Garchitorea A.** Conférence scientifique 2022 / santé de la mère, de l'enfant, et lutte contre le paludisme. Le 28 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Déterminants des connaissances vis-à-vis de la COVID-19 et impacts de la pandémie chez les femmes en âge de procréer en zones rurale et urbaine du district de Moramanga. Rakotosamimanana S, Mangahasimbola RT, Norolalao P, Ratovoson R, Randremanana RV.** Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **La prise en charge du VIH en milieu carcéral à Madagascar. Chevallier E, Mattern C, Rakotomanana E, Andriamandimbisoa A.** Colloque National du VIH. En juin 2022. Tamatave, Madagascar.
- **Renforcement des vulnérabilités des personnes détenues en temps de pandémie : le cas de quatre établissements pénitenciers à Madagascar. Mattern C, Rakotomanana E, Andriamandimbisoa A, Chevallier E, Rakotomanana F.** Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Les 15, 16 et 17 juin 2022. Marseille, France.
- **Prévalence de la tuberculose et infection VIH en milieu carcéral, Antananarivo Madagascar. Rakotomanana F, Dreyfus A, Raberahona M, Chevallier E, Randrianarisoa MM, Andrianasy H E, Bernardson B, Ranaivomanana P, Ralaitilanihazy F, Rasoamaharo M, Randrianirisoa SAN, Rakotosamimanana N, Baril L, Randremanana RV.** Congrès EPITER-ADEL. Du 18 au 20 août 2022. Québec, Canada.



- **Improving prison health in Madagascar through knowledge translation: an innovative challenge.** Chevallier E, Mattern C, Razaf M, Rakotomanana F, Hot A, Dagenais C. The Global Health Network 2022. Les 24 et 25 novembre 2022. Cape Town, South Africa.
- **Attentes et perceptions de la qualité des soins obstétricaux de base et d'urgence par les femmes.** Brazy-Nancy E, Mattern C. Conférence « Pause & Reflect ». Le 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Etude qualitative sur les conditions de réussite de pratique de la Méthode Mère Kangourou en milieu communautaire.** Brazy-Nancy E, Mattern C. Conférence « Pause & Reflect ». Le 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Reconfiguration des pratiques des soignants face à la COVID-19 à Antananarivo, Madagascar.** Rafiringa S, Mattern C, Rakotomanana E. Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Du 15 au 17 juin. Marseille, France.
- **Enquête sur les infections par COVID-19 chez les personnels de santé, Antananarivo.** Ratovoson R, Raberahona M, Razafimahatratra R, Randriamanantsoa L, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, Dussart P, Heraud JM, Randria MJD, Schoenhals M, Rendremanana RV. Journées scientifiques de la Société de Pathologies Infectieuses de Madagascar. Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

### V.3. Communications affichées

- **Effets de la perception locale du lait maternel et de la structure familiale sur les pratiques alimentaires infantiles dans un quartier défavorisé à Antananarivo (Madagascar).** Rakotomanana E. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Se soigner en milieu carcéral : la "démédicalisation contrainte" du VIH à Madagascar.** Chevallier E, Mattern C, Rakotomanana E, Andriamandimbisoa C, Rakotomanana E. AFRAVIH. En avril 2022. Marseille, France.
- **Aperçu anthropologique de la pratique de la MMK dans les centres de santé de base (milieu communautaire) à Madagascar.** Brazy-Nancy E, Mattern C, Rakotonandrasana B, Rasoanandrasana V, Kapesa L, Norolalao P. Conférence scientifique 2022 / santé de la mère, de l'enfant, et lutte contre le paludisme. Le 28 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

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

- **Anthonio RAKOTOARISON.** 2 décembre 2022, « Télédétection et modélisation spatiale : application à la surveillance et au contrôle du paludisme à Madagascar », thèse de sciences, cotutelle entre l'Université de Montpellier et l'Université d'Antananarivo.
- **Judickaele IRINANTENAINA.** 30 septembre 2022, « Déterminants de l'infection plasmodiale chez les enfants moins de 15 ans dans le district de Farafangana, Madagascar, 2019-2021 », Master 2 en Santé Publique, Université de Bordeaux.
- **Ravaka ANDRIAMPARANY.** 21 juin 2022, « Prématurité : prévalence et facteurs de risque à Moramanga et Antananarivo, Madagascar », Master 2 en Santé Publique, Université d'Aix Marseille.
- **Tsinjo RASOANAIVO.** 30 octobre 2022, « Prescription patterns and appropriateness of antimicrobials in the management of fever in hospital environment in Antananarivo, Madagascar », Master 2 en Santé Publique, European Programme in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology.

- **Hasivelo Kanto RAFIDISON.** 22 décembre 2022, « Aspects cliniques, gravité, prise en charge et issues des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne : cas d'Antananarivo », thèse de Médecine, Université d'Antananarivo.

# Unité Génétique et Biologie des Plasmodies

## Introduction

La thématique générale de cette unité de recherche porte sur le paludisme et plus particulièrement sur la mise en œuvre d'activités transversales. Nous prévoyons des activités fondamentales de recherche notamment sur la transmission du parasite mais aussi sur les aspects thérapeutique et relation hôte-pathogène. Ces approches se feront toujours en relation avec des problématiques de santé publique qui sont rencontrées en zone d'endémie palustre et plus particulièrement à Madagascar.

## I. Activités

### Activités de recherche

A l'heure actuelle aucun programme de recherche n'a été lancé dans la période octobre-décembre 2022. Deux programmes majeurs sont cependant en cours de développement et seront opérationnels en 2023. Ces programmes sont décrits au paragraphe III.

## II. Faits marquants de l'année 2022

L'obtention d'un financement de la part de Medicine For Malaria Venture (Genève, CH) et University of Georgia (Athens, USA) a permis la construction d'un laboratoire P2 dédié à la recherche sur les vecteurs anophèles infectés. En outre, ce premier financement d'amorçage a permis d'équiper ce laboratoire afin qu'il soit opérationnel au premier trimestre en 2023. Cette structure sera indispensable dans la mise en œuvre du futur projet R01-LS (voir ci-dessous).

## III. Perspectives pour 2023

**Projet R01-LS.** Ce projet débutera en 2023 pour une durée de 3 ans en collaboration avec University of Georgia. L'objectif principal est la mise en évidence des nouveaux composés capables de cibler efficacement le stade hépatique de *Plasmodium (P.) vivax* et plus particulièrement les formes hypnozoïtes responsables du caractère pseudo-chronique de cette infection. L'objectif secondaire sera d'étudier la biologie du parasite au stade hépatique, ses capacités de transmission mais également de perfectionner le modèle in vitro d'infection hépatique.

**Projet PvSTATEM.** Ce projet vise à l'évaluation de méthodes innovantes dans le contrôle de *P. vivax* et est plus amplement détaillé dans le rapport d'activité de l'unité EPI-RC qui porte le projet au sien de l'IPM. Notre rôle sera la coordination des aspects laboratoire de ce projet. Outre l'activité principale, nous prévoyons de lancer des études complémentaires notamment sur la réaction du parasite à la pression de sélection conférée par cette intervention.

**Ressources humaines.** Dans le cadre des deux projets précédemment cités, il est prévu le recrutement de deux chercheurs contractuels (postdoctorants junior et senior) afin de réaliser la coordination de ces projets. En outre, nous anticipons également le recrutement de quatre techniciens de laboratoire.

## IV. Personnel de l'entité



Le cadre scientifique :

- Benoit WITKOWSKI, PhD HDR, Chef d'Unité.

## V. Productions scientifiques

- Néant

# Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

## Introduction

Les maladies infectieuses sont l'une des principales causes de mortalité et de morbidité en Afrique et particulièrement à Madagascar. Les réponses immunitaires sont primordiales dans la défense contre les agents responsables de ces pathologies. L'étude des mécanismes de réponses permet le développement de stratégies diagnostiques et thérapeutiques 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 la COVID-19, à (ii) développer des tests pour caractériser l'immunisation de la population et à (iii) développer des stratégies thérapeutiques pour ces pathologies et d'autres maladies.

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™), un AutoMac™, un microscope inversé à fluorescence (Leica DMIL™) et un plateau de sérologie doté d'un appareil permettant de réaliser des analyses multiplex (2 appareils MagPix™). L'unité est également équipée d'un laboratoire de culture cellulaire complet avec trois postes de sécurité microbiologique (PSM), deux incubateurs à 5% de CO<sub>2</sub>, un compteur automatique de cellules (Invitrogen Countess™ 3), un compteur de spots (AID™ ISPOT ELISPOT READER) ou encore un système d'analyse d'interaction produisant des données fiables d'affinité notamment (Biacore X100). Ces différents appareils permettent la mise-en-place d'investigations complètes de la réponse immunitaire. Enfin, l'unité IMI sera équipée en 2023 d'un trieur de cellules Sony SH800™ permettant le tri de cellules uniques en plaques 96 puits. Un plateau de production et de purification de protéines recombinantes est également disponible.

## I. Activités

### I.1. Activités de recherche

#### Activités coordonnées par l'entité

- Diagnostic et analyse des réponses immunes humorales et cellulaires chez des patients atteints de peste bubonique ou pulmonaire (projet codéveloppé par les unités Peste et IMI) : fiche **IMI-Peste-RIYP** ;
- Analyse des répertoires épitopiques des patients atteints de peste et production d'anticorps monoclonaux à partir de B-mémoires d'individus y ayant survécu : fiche **IMI-Peste-PlagmAb** ;
- Identification et validation de nouveaux candidats vaccins et d'anticorps monoclonaux pour prévenir et traiter les infections à *Yersinia pestis* : fiche **IMI-Peste VACCIN-DTRA** ;
- Evaluation de la séroprévalence de plusieurs maladies à partir de sang sur papiers buvards (DBSs) : fiche **IMI- SAYIHOPE** ;
- Une caractérisation de l'immunisation des donneurs de sang de l'Analamanga : fiche **IMI-CRTS-UNICEF** ;

- Étude de l'immunité innée et de la réponse adaptative d'enfants africains suite à une infection par SARS-CoV-2 : fiche **IMI-COVID-CHILD** ;
- Immunophénotypage peptidique des réponses immunitaires dirigées contre les protéines structurales de SARS-CoV-2 des lymphocytes B et T chez les patients à COVID-19 : fiche **IMI-COV-PIM**.

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

- Développement d'un test multiplexe robuste de sérologie SARS-CoV-2 pour comprendre l'impact de l'infection à SARS-CoV-2 chez les contacts intra-domiciliaires de patients tuberculeux : fiche **TB-APRECIT** ;
- Une étude de la réponse à la vaccination RAGE en collaboration avec l'unité de Virologie et l'unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique : fiche **EPI-RC-RESIST-3** ;
- Une recherche d'exposition à de nouveaux arbovirus, en collaboration avec l'unité d'Entomologie Médicale et l'unité de Virologie : fiche **Entomo-SPILLOVER**.

#### I.2. Activités de santé publique/services

- Production de tests de diagnostic sérologiques pour renforcer le diagnostic de la téniose, la cysticercose et la neurocysticercose. 210 plaques ELISA et 796 bandelettes réactives fournies en 2022.

## II. Faits marquants de l'année 2022

Suite à deux études sur la réponse humorale au SARS-CoV-2 réalisées en 2021, trois projets ont obtenu des financements en 2022 : **TB-APRECIT-COVID-19** (projet réalisé en collaboration avec l'unité des Mycobactéries), **IMI-PIVOT**, en collaboration avec l'ONG Pivot et **IMI-CRTS-UNICEF**, une étude de l'impact qu'ont eu les vagues successives de COVID-19 sur les répertoires T et B des donneurs de sang de la région Analamanga. Deux projets ayant obtenu des financements *Flash-COVID-19* du RIIP ont bien avancé : **IMI-COVID-CHILD**, une étude de l'immunité innée et de la réponse adaptative pendant les stades précoces de l'infection au COVID-19 protégeant les enfants africains contre les manifestations cliniques sévères ; et l'étude **IMI-COV-PIM**, un immunophénotypage peptidique des réponses immunitaires dirigées contre les protéines structurales de SARS-CoV-2. Les premiers résultats de cette dernière étude ont été acceptés pour publication en 2022 et sont à l'origine d'une demande de brevet. Ils permettront de décortiquer les spécificités antigéniques des réponses humorales à SARS-CoV-2 à Madagascar et au Sénégal.

L'unité est également de plus en plus impliquée dans l'analyse des réponses immunes cellulaires et humorales au cours de la peste. En étroite collaboration avec l'unité Peste, nous souhaitons, grâce à une meilleure connaissance de l'immunité engendrée par cette infection, renforcer l'arsenal thérapeutique existant. L'Unité IMI et l'Unité Internationale Peste exploitent un financement de 700 000 € de l'ANR (Agence nationale de la recherche) pour le projet **IMI-Peste-PlagmAb**. Ce projet vise à caractériser les profils immunitaires des patients atteints de peste en termes de réponse humorale (épitopes B) d'une part et de réponse cellulaire (épitopes T) d'autre part, en utilisant des peptides couvrant les principaux antigènes. Les épitopes protecteurs ont été sélectionnés, et des lignées cellulaires seront dérivées rapidement à partir des patients porteurs d'anticorps protecteurs, à Madagascar, pour produire des anticorps monoclonaux spécifiques aux épitopes en cours d'identification.

Enfin, un projet innovant a été retenu pour financement par DTRA (plus de 2M\$ pour l'IPM obtenus en collaboration avec NAU). Il vise à identifier et valider de nouveaux antigènes, candidats vaccins, pour prévenir et traiter les infections à *Yersinia pestis* (**IMI-Peste VACCIN-DTRA**).

### III. Perspectives pour 2023

La majorité des projets en cours seront clôturés en 2023. Les thématiques nouvelles sont maintenant prioritaires notamment la description de réponse immunitaire à la peste. 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 d'avantage 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 de flux, la culture cellulaire, le tri en cellule unique ou le multiplexing.

Notre équipe d'experts en immunologie transversale est capable de concevoir et 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 recrutant des jeunes chercheurs qui seront impliqués sur de nouveaux projets d'avantage fondamentaux.

Enfin, nous devons continuer de valoriser les fruits des travaux de recherche menés au sein de l'unité en particulier en lien avec la thématique SARS-CoV-2.

### 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

## Les personnels permanents

- Techniciens : 2
- Gestionnaire de projet : 1

## Les personnels non permanents

- Techniciens : 2
- Agent d'entretien : 1

## Les stagiaires

- Thèse de sciences : 3
- Master : 1

## V. Productions scientifiques

### V.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, Schoenhals M, de D. Randria MJ\*\*, Heraud JM\*\*, Randremanana RV\*\*. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(1):48–55. doi: 10.1111/irv.12896. **IF: 4,380**
- **Prevalence and factors associated with human *Taenia solium* taeniosis and cysticercosis in twelve remote villages of Ranomafana rainforest, Madagascar.** Rahantamalala A, Rakotoarison RL, Rakotomalala E, Rakotondrazaka M, Kiernan J, Castle PM, Hakami L, Choi K, Rafalimanantsoa AS, Harimanana A, Wright P, Grandjean Lapierre S, Schoenhals M, Small PM, Marcos LA, Vigan-Womas I. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(4):e0010265. doi: 10.1371/journal.pntd.0010265. **IF : 4,411**
- **Plasma host protein signatures correlating with *Mycobacterium tuberculosis* activity prior to and during antituberculosis treatment.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana LT, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hoffmann J\*\*, Rakotosamimanana N\*\*. *Sci Rep*. 2022;12(1):20640. doi: 10.1038/s41598-022-25236-9. **IF: 4,996**
- **Changes in systemic regulatory T cells, effector T cells and monocyte populations associated with early life stunting.** Andriamanantena Z, Randrianarisaona F, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Randremanana R, Randrianirina F, Novault S, Duffy D, Huetz F, Hasan M, Schoenhals M, Sansonetti PJ, Vonaesch P, Vigan-Womas I, and the Afribiota Investigators[Barbot-Trystram L, Barouki R, Bastaraud A, Collard JM, Doria M, Djorie SG, Giles-Vernick T, Gondje BP, Gody JC, Heraud JM, Hunald FA, Kapel N, Lombart JP, Manirakiza A, Nigatoloum SN, Parfrey LW, Raharimalala L, Randriamizao HMR, Robinson AL, Rubbo PA, Schaeffer L, Gouandjika-Vassilache I, Vondo SS]. *Front Immunol*. 2022;13:864084. doi: 10.3389/fimmu.2022.864084. **IF : 8,787**
- **SARS-CoV-2 infection rate in Antananarivo frontline health care workers, Madagascar.** Ratovoson R\*, Raberahona M\*, Razafimahatratra R\*, Randriamanantsoa L\*, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, Dussart P, Heraud JM, Jean de Dieu de Randria M, Schoenhals M, Randremanana RV. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(6):994-1003. doi: 10.1111/irv.13022. **IF : 5,606**

### V.2. Communications orales

- **Analyses immunologiques des épidémies de COVID-19 à Madagascar.** Schoenhals M. Le 9 février 2022. Centre Pasteur du Cameroun.
- **Surveillance de la séroprévalence des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang de Madagascar.** Razafimahatratra SL, Schoenhals M. Académie Nationale de Médecine de Madagascar. Le 25 janvier 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Caractérisation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale à SARS-CoV-2 sur une population de donneurs de sang à Madagascar.** Razafimahatratra SL. MT 180secondes, Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.



- **Identification of host protein biomarker signatures for diagnosis and treatment monitoring of tuberculosis infection in Madagascar using a multiplex assay.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana T, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. 53<sup>ème</sup> Conférence Mondiale sur la santé pulmonaire (The Union). Du 8 au 11 novembre 2022. En distanciel.
- **Développement et évaluation de tests diagnostiques innovants pour la tuberculose et étude de l'impact croisé de la pandémie de Sars-CoV-2.** Ndiaye MD. MT 180 secondes, Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

### V.3. Communications affichées

- **Caractérisation de l'historique d'immunisation de la population de donneurs de sang à Antananarivo par SARS-CoV-2 et ses VoCs.** Razafimahatratra SL. Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Étude des mécanismes immunitaires suite à une infection à *Yersinia pestis*.** Bernaude N. Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Plasma host protein signatures correlating with *Mycobacterium tuberculosis* activity prior to and during antituberculosis treatment.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana LT, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hofmann J, Rakotosamimanana N. EMBO Workshop sur la Tuberculose 2022. Du 12 au 16 septembre 2022. Institut Pasteur Paris, France.

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

- Néant

# 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). L'unité exerce 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) ainsi que pour les cas de TB extrapulmonaire. 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 aussi bien bactériologique qu'immunitaire et la transmission de l'agent pathogène de la TB 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.

#### Activités coordonnées par l'entité

- Utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte à Madagascar : fiche **TB-DROP-GCC** ;
- Evaluation du test QFT-P pour dépister l'infection tuberculeuse chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 12 ans à Moramanga, Madagascar et à St Louis, Sénégal : fiche **TB-EDCTP-MTBVAC203** ;
- Evaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin MTBVAC par rapport au BCG chez les nouveau-nés à Madagascar : fiche **TB-EDCTP-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 : fiche **TB-INTENSE** ;
- Surveillance des agents pathogènes respiratoires infectieux : Réseau de surveillance du virus syncytial et de la tuberculose : fiche **TB-FSPI** ;
- Séquençage du génome complet de l'agent responsable de la tuberculose pour le contrôle de la maladie à Madagascar – un essai contrôlé randomisé en grappe pour évaluer différentes stratégies d'intervention à l'échelle communautaire : fiche **TB-WGS cRCT**.

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

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

### I.2. Activités de santé publique/services

- Surveillance des multirésistances par la recherche de résistance et le suivi du traitement des patients à risque ou atteints de tuberculose multi-résistante à Madagascar : fiche **TB-MR** ;
- Centre National de Référence des Mycobactéries : diagnostic, recherche de résistances, évaluation et mise en place de nouveaux outils de diagnostic de TB et des résistances : fiche **TB-CNRM**.

## II. Faits marquants de l'année 2022

- Implémentation du test Quantiferon-TBGGoldPlus pour la patientèle de Centre de Biologie Clinique de l'IPM ;
- Certification du CNRM pour la compétence culture bactérienne en milieu liquide avec l'automate BACTEC-MGIT par le laboratoire supranational OMS-GLI d'Anvers Belgique ;
- Signature d'une convention entre l'IPM et l'Organisation Internationale pour les Migrations (OIM) pour la réalisation de tests liés à la TB : culture, microscopie et test Quantiferon-TBGGoldPlus pour les personnes affiliées ;
- Utilisation du séquençage de génome complet de *Mycobacterium tuberculosis* par la technologie Illumina, en plus du système ONT (Oxford Nanopore Technologies) disponible dans le laboratoire pour identifier les isolats cliniques bactériens et les résistances aux anti-tuberculeux ;
- Fin du recrutement pour l'étude transversale du projet MIARINA (TB-PRISONS) financés par l'Initiative ;
- Fin du recrutement des participants du projet DROP-TB2 financé par le Grand Challenge Canada ;
- Fin du recrutement des participants du projet FSPI financé par l'Ambassade de France en Afrique du Sud ;
- Lancement du recrutement pour le projet TB-WGS cRCT ;
- Mise en place du projet MTBVACN3 pour des essais du candidat vaccin MTBVAC à Madagascar ;
- Validation de compétences des personnels sur le test Quantiféron et isolation et cryoconservation de PBMC, dosage de cytokine intracellulaire du sang total avec l'équipe de SATVI ;
- Restitution des résultats du projet TBKids.

## III. Perspectives pour 2023

- Fin de l'inclusion pour le projet APRECIT financé par l'Initiative pour l'amélioration du suivi des sujets contacts de patients atteints de tuberculose à Madagascar et au Cameroun ;
- Lancement du projet APRECIT-BIS pour l'utilisation de la biobanque du projet APRECIT pour rechercher de nouveaux marqueurs de TB (financement ANRS) ;
- Lancement de l'essai vaccinal MTBVACN3 chez des nouveau-nés à Madagascar ;
- Lancement de l'Enquête nationale sur la pharmaco-résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux anti-tuberculeux à Madagascar (CRS/PNLT).

## IV. Personnel de l'entité

Les cadres scientifiques

- Niaina RAKOTOSAMIMANANA, PhD, Chef de l'Unité
- Mamy Serge RAHERISON, MD, détaché du PNLT
- Paulo RANAIVOMANANA, PhD, Assistant de Recherche PSRL
- Arminanitra RAZAFIMAHATRATRA, MSc, Ingénieure
- Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOME, MSc, Ingénieure\*

Les personnels permanents

- Surveillante : 1
- Correspondante Qualité : 1
- Technicien : 1
- Agents de laboratoire : 2
- Project Manager : 1

Les personnels permanents

- Techniciens : 4
- Assist. administrative : 1
- Secrétaire : 1

non Les stagiaires

- Master : 2
- Vétérinaire : 1
- PhD : 2\*



## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **A data compendium associating the genomes of 12,289 *Mycobacterium tuberculosis* isolates with quantitative resistance phenotypes to 13 antibiotics.** The CRyPTIC Consortium [Brankin A, Malone KM, Barilar I, Battaglia S, Borroni E, Brandao AP, Cabibbe AM, Carter J, Chetty D, Cirillo DM, Claxton P, Clifton DA, Cohen T, Coronel J, Crook DW, Dreyer V, EarleS G , Escuyer V, Ferrazoli L, Gao GF, Gardy J, Gharbia S, Ghisi KT, Ghodousi A, Cruz ALG, Grandjean L, Grazian C, Groenheit R, Guthrie JL, He W, Hoffmann H, Hoosdally SJ, Hunt M, Ismai NA, Jarrett L, Joseph L, Jou R, Kambil P, Khot R, Knaggs J, Koch A, Kohlerschmidt D, Kouchaki S, Lachapelle AS, Lalvani A, Lapierre SG, Laurenson IF, Letcher B, Lin WH, Liu C, Liu D, Mandal A, Mansjo M, Matias D, Meintjes G, Mendes FF, Merker M, Mihalic M, Millard J, Miotto P, Mistry N, Moore D, Musser KA, Ngcamu D, Nhung HN, Niemann S, Nilgiriwala KS, Nimmo C, O'Donnell M, Ozoki N, Oliveira RS, Omar SV, Paton N, Peto TEA, Pinhata JMW, Plesnik S, Puyen ZM, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N, Rancoita PMV, Rathod P, Robinson E, Rodger G, Rodrigues C, Rodwell TC, Roohi A, Santos-Lazaro D, Shah S, Kohl TA, Smith G, Solano W, Spitaleri A, Supply P, Steyn AJC, Surve U, Tahseen S, Thuong NTT, Thwaites G, Todt K, Trovato A, Utpatel C, Rie AV, Vijay S, Walker TM, Walker AS, Warren R, Werngren J, Wijkander M, Wilkinson RJ, Wilson DJ, Wintringer P, Xiao YX, Yang Y, Yanlin Z, Yao SY, Zhu B, Fowler PW, Iqbal Z]. *PLoS Biol.* 2022;20(8):e3001721. doi: 10.1371/journal.pbio.3001721. **IF : 8,029.**
- **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-Cortés MC, Eholié S, Tchabert GA, Ouassa T, Raberahona M, Rakotoarivelo R, Razafindrakoto H, Rahajamanana L, Wilkinson RJ, Davis A, Maxebengula M, Abrahams F, Muzoora C, Nakigozi N,

- Nyehangane D, Nanjebe D, Mbega H, Kaitano R, Bonnet M, Debeaufrap P, Miró JM, Anglaret X, Rakotosamimanana N, Calmy A\*\*, Bonnet F\*\*, Ambrosioni J\*\*, INSTENSE-TBM Group. *Infect Dis Ther.* 2022;11(4):1327-1341. doi: 10.1007/s40121-022-00667-z. **IF : 6,119.**
- **Evaluation of Nanopore sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing and outbreak investigation: a genomic analysis.** Hall MB, Rabodoarivelo MS, Koch A, Dippenaar A, George S, Grobbelaar M, Warren R, Walker TM, Cox H, Gagneux S, Crook D, Peto T, Rakotosamimanana N, Lapierre SG, Iqbal Z. *Lancet Microbe.* 2022; S2666-5247(22)00301-9. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00301-9. **IF: 86,208.**
  - **Genome-wide association studies of global *Mycobacterium tuberculosis* resistance to 13 antimicrobials in 10,228 genomes identify new resistance mechanisms.** The CRyPTIC Consortium [Earle SG, Wilson DJ, Barilar I, Battaglia S, Borroni E, Brandao AP, Brankin A, Cabibbe AM, Carter J, Chetty D, Cirillo DM, Claxton P, Clifton DA, Cohen T, Coronel J, Crook DW, Dreyer V, Escuyer V, Ferrazoli L, Fowler PW, Gao GF, Gardy J, Gharbia S, Ghisi KT, Ghodousi A, Cruz ALG, Grandjean L, Grazian C, Groenheit R, Guthrie JL, He W, Hoffmann H, Hoosdally SJ, Hunt M, Iqbal Z, Ismai NA, Jarrett L, Joseph L, Jou R, Kambal P, Khot R, Knaggs J, Koch A, Kohlerschmidt D, Kouchaki S, Lachapelle AS, Lavani A, Lapierre SG, Laurensen IF, Letcher B, Lin WH, Liu C, Liu D, Malone KM, Mandal A, Mansjö M, Matias D, Meintjes G, Mendes FF, Merker M, Mihalic M, Millard J, Miotto P, Mistry N, Moore D, Musser KA, Ngcamu D, Nhung HN, Niemann S, Nilgiriwala KS, Nimmo C, O'Donnell M, Ozoki N, Oliveira RS, Omar SV, Paton N, Peto TEA, Pinhata JMW, Plesnik S, Puyen ZM, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N, Rathod P, Rancoita PMV, Robinson E, Rodger G, Rodrigues C, Rodwell TC, Roohi A, Santos-Lazaro D, Shah S, Kohl TA, Smith G, Solano W, Spitaleri A, Supply P, Steyn AJC, Surve U, Tahseen S, Thuong NTT, Thwaites G, Todt K, Trovato A, Utpatel C, Rie AV, Vijay S, Walker TM, Walker AS, Warren R, Werngren J, Wijkander M, Wilkinson RJ, Wintringer P, Xiao YX, Yang Y, Yanlin Z, Yao SY, Zhu B]. *PLoS Biol.* 2022;20(8):e3001755. doi: 10.1371/journal.pbio.3001755. **IF : 8,029.**
  - **High fluoroquinolone resistance proportions among multidrug-resistant tuberculosis driven by dominant L2 *Mycobacterium tuberculosis* clones in the Mumbai Metropolitan Region.** Dreyer V\*, Mandal A\*, Dev P\*, Merker M, Barilar I, Utpatel C, Nilgiriwala K, Rodrigues C, Crook DW; CRyPTIC Consortium [Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N]; Rasigade JP, Wirth T, Mistry N\*\*, Niemann S\*\*. *Genome Med.* 2022;14(1):95. doi: 10.1186/s13073-022-01076-0. **IF : 15,266.**
  - **Intensified tuberculosis treatment to reduce the mortality of HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis meningitis (INTENSE-TBM): study protocol for a phase III randomized controlled trial.** Maitre T, Bonnet M, Calmy A, Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Rakotosamimanana N, Ambrosioni J, Miró JM, Debeaudrap P, Muzoora C, Davis A, Meintjes G, Wasserman S, Wilkinson R, Eholié S, Nogbou FE, Calvo-Cortes MC, Chazallon C, Machault V, Anglaret X, Bonnet F. *Trials.* 2022;23(1):928. doi: 10.1186/s13063-022-06772-1. **IF: 2,728.**
  - **Plasma host protein signatures correlating with *Mycobacterium tuberculosis* activity prior to and during antituberculosis treatment.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana LT, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hoffmann J\*\*, Rakotosamimanana N\*\*. *Sci Rep.* 2022;12(1):20640. doi: 10.1038/s41598-022-25236-9. **IF: 4,996.**
  - **The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis.** Walker TM, Miotto P, Köser CU, Fowler PW, Knaggs J, Iqbal Z, Hunt M, Chindelevitch L, Farhat M, Cirillo DM, Comas I, Posey J, Omar SV, Peto TE, Suresh A, Uplekar S, Laurent S, Colman RE, Nathanson CM, Zignol M, Walker AS, Crook DW, Ismail N, Rodwell TC and CRyPTIC Consortium [GrandJean LS, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N] the

Seq&Treat Consortium. *Lancet Microbe*. 2022;3(4):e265-e273. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00301-3. IF : 86,208.

## V.2. Communications orales

- **Évaluer les variations de la réponse immune induite par la tuberculose chez les femmes enceintes VIH séronégatives.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra MC, Ratovoson R, Rakotosamimanana N. Congrès de la Société Pathologies Infectieuses de Madagascar (SPIM). Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Détecter et prendre en charge les personnes avec une infection tuberculeuse latente.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra MC, Ratovoson R, Rakotosamimanana N et l'équipe APRECIT. Congrès de la Société Pathologies Infectieuses de Madagascar (SPIM). Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Assessing the variations of *M. tuberculosis*-induced interferon- $\gamma$  responses in HIV-negative pregnant women.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra MC, Ratovoson R, Rakotosamimanana N. The Union World Conference on Lung Health 2022. Du 8 au 11 novembre 2022. Virtual Event.
- **Identification of host protein biomarker signatures for diagnosis and treatment monitoring of tuberculosis infection in Madagascar using a multiplex assay.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana T, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. 53<sup>ème</sup> Conférence Mondiale sur la santé pulmonaire (The Union). Du 8 au 11 novembre 2022. En distanciel.
- **Nanopore genomic sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing in Madagascar.** Rakotosamimanana N. International Colloquium on Nanotechnology, NanoMADA 2022. Les 18 et 19 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Estimating the TB prevalence in cattle for human consumption in abattoirs from Madagascar.** Ranaivomanana P. Atelier final du projet FSPI. November 14-15, 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Characterizing a TB outbreak in captive wild animals in a zoo of Antananarivo by whole genome sequencing.** Rakotosamimanana N. Atelier final du projet FSPI. Les 14 et 15 novembre 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.
- ***Mycobacterium tuberculosis* TB-drug Resistome in Madagascar; a Retrospective Study using Whole Genome Sequencing to characterize drug-resistance profiles.** Rakotosamimanana N. Atelier final du projet FSPI. Les 14 et 15 novembre 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.

## V.3. Communications affichées

- **Plasma host protein signatures correlating with *Mycobacterium tuberculosis* activity prior to and during antituberculosis treatment.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana T, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. EMBO Workshop sur la Tuberculose 2022. Du 12 au 16 septembre 2022. Institut Pasteur, Paris, France.

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

- Néant

# Unité Parasitologie

## Introduction

L'Unité de parasitologie de l'Institut Pasteur de Madagascar œuvre sur le diagnostic et le traitement du paludisme et des helminthiases d'une part ; et sur l'amélioration de l'état de connaissance sur les hémoparasites des animaux d'autre part. Les activités de l'unité portent ainsi principalement sur l'évaluation de l'efficacité des antiparasitaires (médicaments et remèdes), le génotypage de parasites incluant le typage des marqueurs génétiques de la résistance aux principaux médicaments recommandés par la politique nationale de santé à Madagascar ; la détection et la caractérisation des parasites. Elle a aussi une activité de formation pour les professionnels de santé.

## I. Activités

### I.1. Activités de recherche

Le présent rapport porte sur la standardisation de la méthode de détection des mutations du gène *pfcr* qui code pour la résistance de *Plasmodium falciparum* à la pipéraquline, et la détection de *Trypanosoma* sp. chez le rat à Toliara.

#### Activités coordonnées par l'entité

- Standardisation du typage du gène *pfcr* codant pour la résistance à la pipéraquline chez des isolats de *Plasmodium falciparum* à Maevatanana : fiche **UP-PFCRT-PPQ**
- Détection et identification de *Trypanosoma* sp chez le rat à Toliara : fiche **UP-TRYPANO-TLE**
- Enquête préliminaire sur la bilharziose : fiche **UP-BILH-PRELIMINAIRE**
- Formation sur le diagnostic microscopique pour des professionnels de santé : fiche **UP-MICROSCOPIE**

### I.2. Activités de santé publique/formation

- Infection plasmodiale dans la région subaride du sud de Madagascar : fiche **UP-PALU-SAKARAH**

## II. Faits marquants de l'année 2022

Dans l'optique d'asseoir au sein de l'Unité de Parasitologie la compétence pour le diagnostic microscopique de la bilharziose, une formation ad hoc – adossée à des missions de terrain, a été faite pour les techniciens et les ingénieurs de recherche. Aussi, nous avons amélioré la formation des microscopistes du ministère de la santé publique sur le diagnostic du paludisme. Par PCR et séquençage, nous avons mis en évidence la présence de *Trypanosoma lewisi* chez *Rattus norvegicus* à Toliara qui serait une première observation à Madagascar.

## III. Perspectives pour 2023

Dans le cadre du projet RISE financé par PMI/USAID, l'Unité de Parasitologie poursuivra la surveillance de l'efficacité thérapeutique des médicaments recommandés pour la prise en charge des accès palustres non compliqués à Madagascar. Les sites d'études sous la responsabilité de l'Institut Pasteur de Madagascar seront dans le district de santé de Maevatanana (côte nord-ouest) et dans le district de santé de Mananjary (côte sud-est).

L'Unité de Parasitologie assurera l'organisation de la deuxième édition de formation en microscopie pour la détection des infections plasmodiales ; la réalisation des enquêtes sur le terrain sur la bilharziose et le

paludisme ; et la détection des hémoparasites chez les bovidés et les petits mammifères. Pour ce dernier point, une collaboration avec le Ministère de l'agriculture et de l'élevage de Madagascar sera établie.

#### IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

##### Les cadres scientifiques

- Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA, Professeur d'Enseignement Supérieur, Chef d'Unité
- Dina RANDRIAMIARINJATOVO, MSc et PhD candidate, Ingénieure de recherche
- Sehen RAZANATSIORIMALALA, MSc et PhD candidate, Ingénieure de recherche

##### Les personnels permanents

- Techniciens de laboratoire : 2
- Aide technicien : 1
- Assistante administrative : 1

##### Les personnels non permanents

- Techniciens : 3

##### Les stagiaires

- Master 2 : 1
- Médecine (USA) : 1

##### Personnels du Laboratoire Central Bilharziose du Ministère de la Santé Publique :

- Médecin : 1
- Technicien : 1
- Secrétaire : 1



## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

**Proactive community case management decreased malaria prevalence in rural Madagascar: results from a cluster randomized trial.** Ratovoson R, Garchitorea A, Kassie D, Ravelonarivo JA, Andrianaranjaka V, [Razanatsiorimalala S](#), Razafimandimby A, Rakotomanana F, Ohlstein L, Mangahasimbola R, Randrianirisoa SAN, Razafindrakoto J, Dentinger CM, Williamson J, Kapesa L, Piola P, [Randrianariveლოსია M](#), Thwing J, Steinhardt LC, Baril L. *BMC Med.* 2022;20(1):322. doi: 10.1186/s12916-022-02530-x. **IF : 8,775**

- **Identification of factors associated with residual malaria transmission using school-based serological surveys in settings pursuing elimination.** Rakotondramanga JM, Vigan-Womas I, Steinhardt LC, Harimanana A, Ravaoarisoa E, Rasoloharimanana TL, [Razanatsiorimalala S](#), Wesolowski A, [Randrianariveლოსია M](#), Roche B, Garchitorea A. *Malar J.* 2022;21(1):242. doi: 10.1186/s12936-022-04260-0. **IF : 3,469**

**Plasmodium falciparum pfhrp2 and pfhrp3 Gene Deletions from Persons with Symptomatic Malaria Infection in Ethiopia, Kenya, Madagascar, and Rwanda.** Rogier E, McCaffery JN, Nace D, Svigel SS, Assefa A, Hwang J, Kariuki S, Samuels AM, Westercamp N, Ratsimbao A, [Randrianariveლოსია M](#), Uwimana A, Udhayakumar V, Halsey ES. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(3):608-616. doi: 10.3201/eid2803.211499. **IF : 6,883**

### V.2. Communications orales

- **Efficacité thérapeutique de l'artésunate + amodiaquine et de l'artéméther + luméfantine dans le traitement du paludisme non compliqué à Plasmodium falciparum chez les enfants à Madagascar.** [Randrianariveლოსია M](#). Projet RISE – Réunion à mi-parcours « Pause and reflect ». Le 14 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Le paludisme dans le sud-ouest de Madagascar.** [Randrianariveლოსია M](#). Jubilé du 120<sup>ème</sup> anniversaire de l'Akademia Malagasy. Le 9 septembre 2022. Toliara, Madagascar. Présentation invitée.

### V.3. Communications affichées

- **Taux élevés de paludisme autochtone en milieu urbain à Toliara, dans la zone subaride du sud-ouest de Madagascar.** [Randriamiarinjatovo D](#), Alpha, Razafindravao V, Nomenjanahary R, [Razanatsiorimalala S](#), [Randrianariveლოსია M](#). Actualités de Pharo. Du 5 au 7 octobre 2022. Marseille, France.
- **Meta-analysis of Plasmodium falciparum neutral microsatellites used for molecular correction in therapeutic efficacy studies in Africa.** Zhou Z, Plucinski MM, Svigel SS, Lucchi NW, Abdallah RA, Ezema B, Dimbu PR, Adeothy A, Kpemasse A, Kahunu GM, Assefa A, Beavogui AH, [Randrianariveლოსია M](#), Rakotomanga TA, Nhacolo A, Uwimana A, Ishengoma DS, Mohamed A, Nsobya SL, Udhayakumar V, Halsey ES. Annual meeting, ASTMH. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, Washington, USA.
- **Plasmodium falciparum multidrug resistance 1 gene polymorphisms influence outcomes after antimalarial treatment.** Laird VR, Plucinski MM, Venkatesan MM, Rondini KA, Lucchi NW, Souza SS, Zhou Z, [Randrianariveლოსია M](#), Andriamananjara MN, Hawela M, Ishengoma DS, Arlindo, Chidimatembue, Dimbu PR, Adeothy AL, Beavogui AH, Kariuki S, Kanya MR, Aline, Kahunu UGM, Assefa A, Koita OA, Udhayakumar V, Halsey ES. Annual meeting, ASTMH. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, Washington, USA.

- **Deletions of *Plasmodium falciparum* *pfhrp2* and *pfhrp3* genes in specimens collected from participants in an antimalarial efficacy trial in Madagascar in 2020.** McCaffery J, Nace D, Rakotomanga T, Harimanana A, Irinantenaina J, [Razanatsiorimalala S](#), [Randriamiarinjatovo D](#), Ratsimbaoa A, [Randrianarivelosia M](#), Rogier E. Annual meeting, ASTMH. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, Washington, USA.

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

- **Mamy Arilandy RAKOTOMAMONJY, 9 décembre 2022**, « Interaction entre remède anti-tazo à base de katrafay (*Cedrelopsis grevei*) et les antipaludiques communément utilisés à Madagascar », thèse de sciences (PhD). Université de Mahajanga.
- **Arsène INDRIAMBELO, 16 décembre 2022**, « Stratégies pour mieux étudier les remèdes traditionnels utilisés dans le traitement du tazo à Madagascar », thèse de sciences (PhD), Université de Toliara.

# Unité Peste

## Introduction

L'Unité Peste regroupe l'unité de recherche sur la peste et le Laboratoire Central Peste (LCP) du Ministère de la Santé Publique (MSan). L'unité assure la confirmation biologique des cas de peste du pays et la surveillance de la sensibilité des souches de *Yersinia pestis* aux antibiotiques. L'unité dispose d'un plateau technique pour la mise au point et la production des Tests de Diagnostic Rapide (TRD). Elle met à disposition des Services de Santé du District (SSD) et même au niveau 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 (EPI-RC), d'Entomologie Médicale (UEM) et d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI). Les activités de recherches sont orientées vers la compréhension de la persistance de la peste à Madagascar et aborde en particulier les caractéristiques génétiques de l'agent pathogène, les réservoirs et leur écologie 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 amélioration des méthodes de lutte contre la peste. Une évaluation des candidats vaccins a été entreprise dans le cadre d'étude de faisabilité ou « proof of concept ».

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

## I. Activités

### I.1. Activités de recherche

#### Activités coordonnées par l'entité

- Evaluation d'outil de diagnostic « Lateral Flow Immunoassay (F1 & V) » pour la détection de la peste humaine à Madagascar : fiche **Peste-MedDx** ;
- Evaluation de l'effet protecteur de vaccins contre la peste (vaccin à ARN) chez la souris : fiche **Peste-BACTIVAC** ;
- Etude de la circulation de la peste dans le Parc naturel de Makira : fiche **Peste-SWM** ;
- Développement des stratégies efficaces de lutte contre les rongeurs pour réduire le risque de maladie dans des paysages ruraux : fiche **Peste-REDROZ** ;
- Evaluation des facteurs de risque de transmission de la leptospirose humaine dans la zone urbaine d'Antananarivo : fiche **Peste-LeptOneHealth** ;
- 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, riposte et évaluation des risques de diffusion de la peste à Miandrandra et dans les communes limitrophes : fiche **Peste-SURV**.

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

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

- « Investigating flea vector roles towards understanding human bubonic plague persistence in Madagascar » (UEM): participation aux activités de terrains et analyses biologiques (notamment isolement de *Y. pestis*) ;
- 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- Imasoy (fiche **EPI-RC-IMASOY**), projet pour lequel l'Unité Peste est responsable de la confirmation du diagnostic et de la sérologie des patients ;
- Développement et mise en place d'un test pour caractériser la réponse de l'homme à la peste et identifier les cibles vaccinales : fiche **IMI-Peste-VACCIN-DTRA** ;
- Etude des mécanismes de la réponse immunitaire chez les patients convalescents suite à l'infection par *Y. pestis* : fiche **IMI-Peste-PlagmAb**.

### I.2. Activités de santé publique/services

- Laboratoire Central de la peste : Surveillance de la peste humaine à Madagascar, 2022 : fiche **Peste-EpiRC-Surveillance** ;
- Centre collaborateur OMS pour la lutte contre la peste et la recherche : fiche **Peste-CCOMS** ;
- Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs : fiche **Peste-Asurv**.

## II. Faits marquants de l'année 2022

- Tenue du « International course on plague : Laboratory diagnosis and surveillance » du 11 au 16 juillet 2022 à l'IPM, Antananarivo, Madagascar, organisé par l'Unité Peste en collaboration avec les membres de l'Unité mixte Peste au sein du réseau des Instituts Pasteur (PIU-Peste) et l'OMS (Genève, Lyon), avec l'appui financier de la Division Internationale-Institut Pasteur (DI-IP), OMS Genève/HQ ;
- Mise en place d'un projet de collaboration sur le « Développement et mise en place d'un test pour caractériser la réponse de l'homme à la peste et identifier les cibles vaccinales » avec la participation des deux unités IMI et Peste, projet financé par le DTRA à travers le Northern Arizona University ;
- Prolongation de l'appui de l'USAID pour la surveillance de la peste (animale et humaine) dans le cadre du projet RISE permettant aussi d'assurer l'investigation de l'épidémie de peste pulmonaire dans le district Sanitaire (SSD) de Fenoarivobe-Direction Régionale de Santé (DRS) Bongolava en février 2022 ;
- Dans le cadre de la PIU-Peste, stage de Lovasoa Randriantseho à l'Unité des Yersinia à l'IPP (Thèse sur le WP1 du projet PIU-Peste).

## III. Perspectives pour 2023

- 1) Poursuite des activités dans le cadre des projets listés ci-dessus ;
  - 2) Mise en place des nouveaux projets :
- « Mitigating rodent impacts on health and well-being in rural Madagascar » (Financement Wellcome-Trust-Fellow PI: S Telfer - Univ Aberdeen) ;

- « Use of host circulating miRNAs as biomarkers for infectious disease diagnosis: proof of concept on plague » (Financement ANRS-Emergences PRFI 2022, PI O Dussurget - Unité Yersinia IPP) ;
  - « Geographic origin of the parasite *Angiostrongylus cantonensis* and role of the mollusc *Achatina fulica* in its dispersion, in Central and West Africa and in the French departments of America » (Financement ACIP-2022).
- 3) Organisation et réalisation d'un atelier « National stakeholder workshop: optimising rodent pest management in rural Madagascar » en collaboration avec l'Université d'Aberdeen, dans le cadre du projet **Peste-REDROZ**.

#### IV. Personnel de l'entité



##### Les cadres scientifiques

- Minoarisoa RAJERISON, PhD, HDR, Chef d'Unité (PSRL)
- Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA, PhD, Adjointe au Chef d'Unité (PSRL) (jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet 2022)
- Soanandrasana RAHELINIRINA, PhD (PSRL)
- Beza RAMASINDRAZANA, PhD, HDR (PSRL)
- Hantalalao RAMAMIARISOA, Médecin détaché du Msan, MD
- Gauthier DOBIGNY, PhD-Chargé de Recherche IRD (à partir du 23 août 2022)

##### Les personnels permanents

- Surveillante : 1
- Project Manager: 1
- Data Manager : 1 (MSan)
- Techniciens : 4 (3IPM, 1 MSan)

##### Les personnels non permanents

- Techniciens : 4 (2 thésards)
- Assistante administrative : 1

##### Les stagiaires

- Master II : 2
- Thèse d'exercice : 1
- Thèse science : 1

- Aide-Techniciens : 2
- Agent de labo : 1 (Msan)

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Analytical framework to evaluate and optimize the use of imperfect diagnostics to inform outbreak response: Application to the 2017 plague epidemic in Madagascar.** Bosch QT, [Andrianaivoarimanana V](#), [Ramasindrazana B](#), Mikaty G, Rakotonanahary\_RJL, Nikolay B, [Rahajandraibe S](#), Feher M, Grassin Q, Paireau J, [Rahelinirina S](#), Randremanana R, Rakotoarimanana F, Melocco M, Rasolofo V, Pizarro-Cerda J, Le Guern AS, Bertherat E, Ratsitorahina M, Spiegel A, Baril L, [Rajerison M](#), Cauchemez S. *PLoS Biol.* 2022;20(8): e3001736. doi: 10.1371/journal.pbio.3001736. **IF: 8,029.**
- **Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients suspected of pulmonary or bubonic plague during the Madagascar epidemic in 2017.** Rakotondrasoa A, Andrianonimiadana LM, [Rahajandraibe S](#), Razafimahatratra S, [Andrianaivoarimanana V](#), [Rahelinirina S](#), Crucitti T, Brisse S, Jeannoda V, [Rajerison M](#), Collard JM. *Sci Rep.* 2022;12(1):6871. doi: 10.1038/s41598-022-10799-4. **IF: 4,996.**
- **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, BoyerS, [Rajerison M](#), [Ramasindrazana B](#). *J Med Entomol.* 2022;59(2):667-674. doi: 10.1093/jme/tjab207. **IF: 2,435.**
- **Local-scale diversity of *Yersinia pestis*: A case study from Ambohitromby, Ankazobe District, Madagascar.** [Ramasindrazana B](#), [Parany MNJ](#), [Rasoamalala F](#), Rasoanoro M, [Rahajandraibe S](#), Vogler AJ, Sahl JW, [Andrianaivoarimanana V](#), [Rajerison M](#), Wagner DM. *Zoonoses Public Health.* 2022;69(1):61-70. doi: 10.1111/zph.12892. **IF: 2,954.**
- **Plague in Tanzania: first report of sylvatic plague in Morogoro region, persistence in Mbulu focus, and going quiescence in Lushoto and Iringa foci.** Haikukutu L, Lyaku JR, Lyimo C, Kasanga CJ, Kandusi SE, [Rahelinirina S](#), [Rasoamalala F](#), [Rajerison M](#), Makundi R. *IJID Reg.* 2022;4:105-110. doi: 10.1016/j.ijregi.2022.06.006. **IF: 0.**
- **Proteomic signatures of antimicrobial resistance in *Yersinia pestis* and *Francisella tularensis*.** Kaiser BLD, Birdsell DN, Hutchison JR, Thelaus J, Jenson SC, [Andrianaivoarimanana V](#), Byström M, Myrtenäs K, McDonough R, Nottingham RD, Sahl JW, Schweizer HP, [Rajerison M](#), Forsman M, Wunschel DS, Wagner DM. *Front Med (Lausanne).* 2022;9 :821071. doi: 10.3389/fmed.2022.821071. **IF : 5,058.**
- **Risk factors for intestinal parasite portage in an informal suburb on the West coast of Madagascar.** Razafiarimanga ZN, Kouakou Yao YB, [Rajerison M](#), Randriamampianina LV, [Rahelinirina S](#), Rakotoarison R, Bastaroud A, Elisoa H, Handshumacher P, Jambou R. *Parasite Epidemiol Control.* 2022;19:e00267. doi: 10.1016/j.parepi.2022.e00267. **IF: 2,451.**
- **Tracking of Mammals and Their Fleas for Plague Surveillance in Madagascar, 2018-2019.** [Rahelinirina S](#), Harimalala M, Rakotoniaina J, Randriamanantsoa MG, Dentinger C, Zohdy S, Girod R, [Rajerison M](#). *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106(6):1601-1609. doi: 10.4269/ajtmh.21-0974. **IF: 3,707.**
- **Transmission of antimicrobial resistant *Yersinia pestis* during a pneumonic plague outbreak.** [Andrianaivoarimanana V](#), Wagner DM, Birdsell DN, Nikolay B, Rakotoarimanana F, [Randriantseho LN](#), Vogler AJ, Sahl JW, Hall CM, Somprasong N, Cauchemez S, Schweizer HP, Razafimandimby H, Rogier C, [Rajerison M](#). *Clin Infect Dis.* 2022;74(4):695-702. doi: 10.1093/cid/ciab606. **IF: 20,999.**
- **Molecular prevalence, genetic characterization and patterns of *Toxoplasma gondii* infection in domestic small mammals from Cotonou, Benin.** Etougbétché JR, Hamidović A, Dossou HJ, Coan-Grosso

M, Roques R, Plault N, Houéménou G, Badou S, Missihoun AA, Abdou Karim IY, Galal L, Diagne C, Dardé M-L, [Dobigny G](#), Mercier A. *Parasite*. 2022;29:58. doi: 10.1051/parasite/2022058. IF: 3,020.

- **Zoonotic emergence at the animal-environment-human interface: the forgotten urban socio-ecosystems.** [Dobigny G](#), Morand S. *Peer Community Journal*. 2022; 2:e79. doi.org/10.24072/pcjournal.206. IF=0.

## V.2. Communications orales

- **Co-construction de projets à base communautaire dans les quartiers précaires des villes africaines : Premiers retours d'expérience du projet SCARIA.** [Dobigny G](#). Pathways to Sustainability, Future Earth. Le 6 décembre 2022. Online.
- **L'urbanisation en Afrique et les risques zoonotiques associés aux rongeurs : l'exemple de la leptospirose à Cotonou, Bénin.** [Dobigny G](#). Co-Savez-vous, IRD. Le 25 octobre 2022. Online.
- **Plague is a persisting modern threat of a biological nature: The situation in Madagascar.** [Rajerison M](#). Symposium International de *Yersinia* "14<sup>ème</sup> *Yersinia Symposium* ». Du 25 au 28 septembre 2022. Saint-Petersburg, Russie. Présentation invitée.
- **Local surveillance of plague reservoirs in an endemic focus, Ankazobe, impact on public health.** [Parany MNJ](#), Ramasindrazana B, Rasoamalala F, Rahajandraibe S, Andrianaivoarimanana V, Rasoamanarivo H, Gorgé O, Valade E, Stenseth NC, Rajerison M. The 14<sup>th</sup> International *Yersinia* Symposium. Du 26 au 28 septembre 2022. Saint Petersburg, Russia.
- **Persistence of plague in rodents and fleas in foci with widespread anthropogenic land use in the Central Highlands of Madagascar.** [Rahelinirina S](#), Harimalala M, Rasoamalala F, Randriamanantsoa MG, Girod R, Rajerison M. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 71<sup>st</sup> Annual Meeting. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Washington, USA.
- **Prevention of plague in Madagascar through animal-based surveillance.** [Rahelinirina S](#), Rahajandraibe S, Rakotosamimanana S, Rajerison M. 7<sup>th</sup> International Conference on Rodent Biology and Management (ICRBM). Du 5 au 8 juillet 2022. Arusha, Tanzanie.

## V.3. Communications affichées

- **Rodents and public health global action network: a new initiative to achieve reduction of the public health threats caused by rodent infestations.** Bertherat E, Riviere-Cinamond A, Belmain S, Munoz-Zanzi C, Costa F, [Dobigny G](#). International Conference on Rodent Biology and Management, 7<sup>th</sup> edition. Du 5 au 8 juillet 2022. Arusha, Tanzania.
- **Surveillance of fleas of small mammals in Ankazobe, Madagascar: implication in plague epidemiology.** [Rasoamalala F](#), Rajerison M, Parany M, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Gorgé O, Valade E, Rasolofo V, Gostic K, Harimalala M, Ramasindrazana B. 14<sup>th</sup> International *Yersinia* Symposium. 25 au 28 septembre 2022, Saint-Pétersbourg, Russie. Puis, lors de la Journée des doctorants de l'IPM. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Local surveillance of plague reservoirs in an endemic focus, Ankazobe, impact on public health.** [Parany MNJ](#), Ramasindrazana B, Rasoamalala F, Rahajandraibe S, Andrianaivoarimanana V, Rasoamanarivo H, Gorgé O, Valade E, Stenseth NC, Rajerison M. The 14<sup>th</sup> International *Yersinia* Symposium, September 26-28, 2022. Saint Petersburg, Russia. Puis, lors de la Journée des doctorants de l'IPM. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Contribution à la caractérisation génétique de *Yersinia pestis* à Madagascar.** [Randriantseho L](#), Birdsell D, Sahl J, Mas Fiol G, Rahajandraibe S, Gorgé O, Ramamiarisoa H, Randriamanantsoa M, Andrianaivoarimanana V, Valade E, Pizarro-Cerda J, Wagner D, Rajerison M. Journée des doctorants de l'IPM. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

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

- **Andoniaina RAHARISOLOFO**, 30 juin 2022, « Contrôle de la fertilité du rat noir (*Rattus rattus*) réservoir de la peste à Madagascar : évaluation au laboratoire et sur le terrain », thèse d'exercice (médecine vétérinaire), Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo.
- **Haingotiana Cynthia MARTIN**, 11 juillet 2022, « *Yersinia pestis* chez les petits mammifères terrestres et leurs puces dans le parc Makira », thèse d'exercice (médecine vétérinaire), Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo.
- **Haingo Tiana RAJERARISOA**, 2 décembre 2022, « Identification des facteurs de risque de létalité due à la peste dans le district de Tsiroanomandidy », thèse d'exercice (médecine humaine), Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo.



# 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-CoV-2), (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, disposant chacun d'un label de laboratoire de référence, en charge de ces différentes thématiques : 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 CNR pour les arbovirus (CNRA) 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 (Arrêté N° 13497/2014). Ces différents laboratoires sont impliqués dans des activités de surveillance, de recherche et de formation. Les laboratoires de l'unité sont souvent les seuls, 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 et de l'Élevage, Universités) mais aussi internationaux (Institut Pasteur à Paris, US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), CIRAD, Princeton University, University of Chicago, National Institute of Communicable Diseases, etc...).

#### Activités coordonnées par l'entité

- Étude de la dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar : fiche **Viro-ViReSy**
- Épidémiologie et diversité génétique des Entérovirus à Madagascar : découverte de la partie cachée de l'écosystème des Entérovirus : fiche **Viro-EVinCA&M**
- Évaluation de trois systèmes de détection rapide du SARS-CoV-2 (Étude multisites de phase 2, en simple aveugle) : fiche **Viro-EDCTP-Labsuitecase**
- Réponse aux besoins de surveillance du SARS-CoV-2 et de pathogènes émergents : fiche **Viro-AFROSCREEN-MADA**
- "Field tests for rabies diagnostic": fiche **Viro-FiTeRaD**

L'Unité de Virologie contribue également à des projets coordonnés par ou copilotés avec d'autres équipes de l'IPM, principalement l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, l'Unité d'Entomologie Médicale et l'Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses.

### 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 **Entomo-SPILLOVER**

### 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 de moins de cinq ans : fiche **Viro-Surv-SARI-RSV**
- Surveillance de la grippe aviaire chez les volailles vivantes à Madagascar : fiche **Viro-Surv-GripAvi**
- 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 de cinq 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 2022

En termes de santé publique, au regard des activités menées par l'Unité de Virologie, l'année 2022 a été marquée par i) la survenue de trois vagues de COVID-19 : la première d'ampleur - en début d'année - correspondant à la fin de la troisième vague touchant le territoire, suivie de deux vagues de moindre intensité ; ii) la circulation de la grippe tout au long de l'année ; iii) une détection continue de virus dérivés de souche vaccinale de poliovirus de type 1 (VDPV1) ; iv) une épidémie de rubéole.

En 2022, l'unité a reçu 10 781 prélèvements pour le diagnostic du SARS-CoV-2, celui-ci faisant désormais partie des activités de surveillance du CNRG. Parmi ceux-ci, 3 183 (29,5%) ont été testés positifs dont 3 013 nouveaux cas. La surveillance génomique des souches de SARS-CoV-2 circulantes par séquençage haut débit à l'aide des technologies Illumina (ISeq100) et Nanopore (MinION), effectuée sur 1 131 prélèvements, a permis d'obtenir 1 090 (96,4%) séquences génomiques répondant aux critères de qualité. Les échantillons séquencés provenaient d'une part des prélèvements reçus à l'IPM et d'autre part du Laboratoire d'Analyses Médicales Malagasy (LA2M). Au total, depuis la mise en place du séquençage génomique en mars 2020, 2 256 séquences génomiques de SARS-CoV-2 ont été obtenues dont 1 756 à l'IPM. Ces données de séquences couvrent 21 régions de Madagascar. Une partie des séquences obtenues a été déposée sur la plateforme GISAID (*Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*). En 2022, seul le variant Omicron et ses sous-variants ont été détectés sur le territoire. En parallèle du SARS-CoV-2, l'année a été marquée par trois vagues successives de circulation grippale par les sous-types grippaux A/H3N2, B/Victoria puis A/H1N1pdm. Nous avons également démarré notre activité de surveillance de la grippe aviaire chez les volailles prélevées au niveau de trois marchés de la capitale. Par ailleurs, la surveillance du virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants de moins de cinq ans hospitalisés pour une infection respiratoire aiguë a permis de mettre en évidence une épidémie de VRS entre les mois de février et d'avril. A noter que deux autres centres hospitaliers ont été inclus dans notre réseau de surveillance des infections

respiratoires aigus sévères (SARI). En 2022, le LNR Poliomyélite a continué à mettre en évidence la présence de souches circulantes de VDPV1 à partir de prélèvements de selles de cas de PFA (Paralysie Flaque Aigüe) et de cas contacts ainsi qu'à partir de prélèvements environnementaux (eaux usées). Les virus cVDPV1 ont ainsi été isolés à partir de 34 prélèvements issus de 13 cas de PFA et de dix cas contacts répartis au niveau de neuf régions de l'île. Par ailleurs, la détection de ces souches cVDPV1 dans des prélèvements environnementaux témoigne de la faible couverture vaccinale de la population autour des sites d'échantillonnage. Or, cette épidémie à cVDPV1 a commencé en septembre 2020 et en dépit de campagnes de vaccination organisées en 2021 et 2022, le LNR a continué à en détecter tout au long de l'année. Le LNR Rougeole/Rubéole a quant à lui mis en évidence une épidémie de rubéole avec un taux de positivité en IgM au-delà de 50% au cours des deux derniers mois de l'année sans qu'aucune activité de riposte ne soit mise en place. La surveillance de la rage a permis de confirmer biologiquement un cas de rage humaine et de mettre en évidence une infection rabique pour 71% des prélèvements animaux reçus (majoritairement des chiens, majoritairement de la région Analamanga). Enfin, aucune circulation d'arbovirus n'a été détectée en 2022.

Concernant les différents contrôles externes de la qualité (CEQ) auxquels les différents laboratoires de l'unité participent, le CNRG a obtenu pour la 9<sup>ème</sup> 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 deuxième CEQ sur le SARS-CoV-2 également organisé par l'OMS. 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.

Quant aux activités de recherche, celles-ci ont été globalement moins impactées par nos activités sur le COVID-19 en 2022 que lors des deux années précédentes. Les résultats générés de chaque projet sont détaillés dans les fiches dédiées. Par ailleurs, les scientifiques de l'unité ont pu participer à certaines conférences internationales afin d'y présenter leurs travaux, soit sous forme de communications orales soit sous forme de posters (cf. V.2 et V.3), et ont pu bénéficier d'un nombre conséquent de formations dont des stages de longue durée. L'ensemble des travaux menés par les membres de l'unité ont abouti à la publication de 16 articles en 2022.

### III. Perspectives pour 2023

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 l'intégration de nouveaux centres de santé biologiques référents (CSB-R) au réseau de surveillance biologique. Avec le concours de la Direction des Services Vétérinaires, l'Unité de Virologie doit également intégrer de nouveaux sites pour la surveillance de la grippe aviaire.

Bien que la rage soit endémique à Madagascar, on constate toujours une sous-déclaration des individus mordus par un chien potentiellement infecté, et le diagnostic de cette infection chez les animaux est actuellement largement sous-estimé. En 2022, la rage a été identifiée par les services en charge de la santé humaine et de la santé animale comme zoonose prioritaire. Un Plan National stratégique de contrôle de la rage couvrant la période 2022-2027 a été élaboré. Sa version finale devrait voir le jour rapidement. En parallèle, la Banque Mondiale (BM) s'est engagée à mettre à disposition du Ministère de la Santé Publique et de l'IPM un financement d'amorçage destiné au financement des vaccins rage pour l'homme ainsi qu'au renforcement de la surveillance animale et humaine de la rage. L'année 2022 a donc été une année charnière pour la lutte contre la rage à Madagascar initiant une nouvelle dynamique vis-à-vis d'une maladie jusque-là négligée. Au travers du financement de la BM et d'un financement FSPI (Fonds de Solidarité pour

les Projets Innovants) obtenu auprès du Ministère de l'Europe et des Affaires Etrangères, l'Unité de Virologie va être en mesure de renforcer la surveillance de la rage humaine et canine. Pour plus d'efficacité, nous avons décidé de nous appuyer sur les différents points focaux et les vétérinaires sanitaires « rapidement » ou « facilement » opérationnels sur la rage de la communauté urbaine d'Antananarivo dans le cadre du FSPI et des régions Vakinankaratra, Sofia et Bongolava, jusque-là très actifs, dans le cadre du financement de la BM. En plus de ses activités de laboratoire, l'unité va contribuer à des actions de sensibilisation et de formation auprès des acteurs clés de cette surveillance (médecins hospitaliers et de centres de santé ; médecins et personnels des CTAR périphériques ; vétérinaires sanitaires et vétérinaires privés, personnels responsables du SIMR (Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte) et personnels responsables du SMS (Service Médico-Social). Ces actions vont permettre de renforcer la capacité des acteurs périphériques sur le prélèvement et le diagnostic de la rage et d'améliorer l'acheminement des prélèvements vers le LNR pour une confirmation au laboratoire.

L'unité mène depuis plusieurs années un programme de recherche portant sur l'étude des facteurs saisonniers dans la transmission des zoonoses virales des chauves-souris frugivores endémiques de Madagascar. Ce programme, financé par le NIH (*National Institutes of Health*), est mené en collaboration avec le Dr. Cara Brook de l'Université de Chicago. Il a, entre autres, débouché sur la caractérisation de nouveaux virus (coronavirus et henipavirus) et a participé à la mise en place à l'unité de nouveaux outils dont le séquençage de nouvelle génération. Dans le contexte épidémique actuel auquel nous sommes confrontés et dans la dynamique de grandes initiatives (type PREZODE, DEEP VZN, Global Virome Project, ...), l'unité va continuer à mener ce type de travaux au travers du programme AfriCAM. AfriCAM, financé par l'AFD (Agence Française du Développement) dans le cadre de l'initiative PREZODE (*Preventing Zoonotic Disease Emergence*), est piloté par le CIRAD et implique de nombreux partenaires. Il a pour objectif d'étudier et de mieux comprendre l'impact de l'anthropisation des terres de Madagascar sur l'émergence de maladies infectieuses et va se déployer en 2023. Au sein de ce consortium, l'Unité de Virologie doit, entre autres, développer et/ou renforcer les capacités de surveillance de maladies zoonotiques prioritaires telles que la fièvre de la vallée du Rift (et autres maladies vectorielles), les pathogènes ayant la faune pour origine (hantavirus, paramyxovirus et coronavirus, essentiellement) ainsi que la rage de façon à pouvoir identifier et quantifier le risque de transmission de ces zoonoses.

Grâce à l'implémentation du séquençage NGS, nous avons été en mesure au cours des deux dernières années de suivre la dynamique de circulation des variants du SARS-CoV-2 sur le territoire. Nous avons en parallèle mis en place le séquençage génomique du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) et du virus de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV). L'objectif en 2023 est de renforcer cette activité avec une montée en puissance de nos outils (séquenceur, infrastructure informatique) mais également en l'élargissant à d'autres pathogènes d'intérêt pour l'unité (grippe, entérovirus, arbovirus, ...). Ces différents aspects sont soutenus par le projet AFROSCREEN. Cependant, pour que cet investissement soit pleinement efficace, il nous faut absolument pouvoir recruter un ingénieur en bioinformatique afin de traiter les données générées et former d'autres personnels.

Au-delà des aspects scientifiques, le travail important initié afin d'optimiser le fonctionnement de l'unité en termes de locaux, d'équipements et d'effectifs, ainsi que sa progression dans la démarche qualité doit se poursuivre. Ce travail doit nous permettre 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

- Vincent LACOSTE, PhD, HDR, Chef d'Unité
- Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, MD, PhD, Adjointe au chef d'unité et responsable technique du LNR de la Rage et du LNR des Arbovirus
- Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY, PhD, Responsable technique du LNR OMS pour la Poliomyélite et du LNR OMS Rougeole-Rubéole
- Norosoa RAZANAJATOVO, PhD, Co-responsable du CNR OMS pour la Grippe
- Iony RAZANAJATOVO, PhD, Responsable technique du Laboratoire de sécurité de Niveau 3 (LSB3)
- Joelinotahiana RABARISON, MD, Médecin coordonnateur d'étude
- Lalaina NOMENJANAHARY, Responsable de l'Animalerie, Vétérinaire

### Les personnels permanents

- Surveillante : 1
- Manager de Projet : 1
- Ingénieur : 4
- Techniciens : 7
- Data Manager : 1
- Agents de Laboratoire : 2
- Animalier : 2

### Les personnels non permanents

- Médecin d'étude Clinique : 1
- Médecin coordonnateur : 1
- Infirmière de recherche clinique : 2
- Ingénieur : 1
- Techniciens : 5
- Manager de Projet : 0,5
- Secrétaire : 1
- Agent de saisie : 1
- Agent préleveur : 1

### Les stagiaires

- Thèse de Science : 3
- Master 2 : 3
- Master 1 : 4

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Assessment of surveillance predictors to suspect respiratory syncytial virus, influenza, and *Streptococcus pneumoniae* infections in under 5-year-old children in Madagascar.** [Razanajatovo](#)

- NH, Andrianirina ZZ, Andriatahina T, Guillebaud J, Harimanana A, Ratsima EH, Rakotoariniana H, Orelle A, Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Heraud JM\*\*, Richard V\*\*. *IJID Regions*. 2022;2:82-89. doi: 10.1016/j.ijregi.2021.12.003. **IF : 0**
- **Changes in systemic regulatory T cells, effector T cells and monocyte populations associated with early life stunting.** Andriamanantena Z, Randrianarisaona F, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Randremanana R, Randrianirina F, Novault S, Duffy D, Huetz F, Hasan M, Schoenhals M, Sansonetti PJ, Vonaesch P, Vigan-Womas I, and the AfriBiota Investigators [Barbot-Trystram L, Barouki R, Bastarud A, Collard JM, Doria M, Djorie SG, Giles-Vernick T, Gondje BP, Gody JC, Heraud JM, Hunald FA, Kapel N, Lombart JP, Manirakiza A, Nigatoloum SN, Parfrey LW, Raharimalala L, Randriamizao HMR, Robinson AL, Rubbo PA, Schaeffer L, Gouandjika-Vassilache I, Vondo SS]. *Front Immunol*. 2022;13:864084. doi: 10.3389/fimmu.2022.864084. **IF : 8,787**
  - **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*. 2022;38:100533. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100533. **IF : 5,324**
  - **Discovery and Genomic Characterization of a Novel Henipavirus, Angavokely Virus, from Fruit Bats in Madagascar.** Madera S, Kistler A, Ranaivoson HC, Ahyong V, Andrianiaina A, Andry S, Raharinosy V, Randriambolamanantsoa TH, Ravelomanantsoa NAF, Tato CM, DeRisi JL, Aguilar HC, Lacoste V, Dussart P, Heraud JM, Brook CE. *J Virol*. 2022;96(18):e0092122. doi: 10.1128/jvi.00921-22. **IF : 6,549**
  - **Enterovirus detection in different regions of Madagascar reveals a higher abundance of enteroviruses of species C in areas where several outbreaks of vaccine-derived polioviruses occurred.** Razafindratsimandresy R, Joffret ML, Andriamandimby SE, Andriamamonjy S, Rabemanantsoa S, Richard V, Delpyroux F \*\*, Heraud JM\*\*, Bessaud M\*\*. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):821. doi: 10.1186/s12879-022-07826-0. **IF : 3,669**
  - **Epidemiology and molecular analyses of influenza B viruses in Senegal from 2010 to 2019.** Touré CT, Fall A\*, Andriamandimby SF\*, Jallow MM, Goudiaby D, Kiori D, Sy S, Diaw Y, Ndiaye KN, Mbaye F, Niang MN, Heraud JM, Dia N. *Viruses*. 2022;14(5):1063. doi: 10.3390/v14051063. **IF : 5,818**
  - **Full genome *Nobecovirus* sequences from Malagasy fruit bats define a unique evolutionary history for this Coronavirus Clade.** Kettenburg G, Kistler A, Ranaivoson HC, Ahyong V, Andrianiaina A, Andry S, DeRisi JL, Gentles A, Raharinosy V, Randriambolamanantsoa TH, Ravelomanantsoa NAF, Tato CM, Dussart P, Heraud JM\*\*, Brook CE\*\*. *Front Public Health*. 2022;10:786060. doi: 10.3389/fpubh.2022.786060. **IF : 6,461**
  - **Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition.** Sánchez-Méndez N, Bugianesi E, Gish RG, Lammert F, Tilg H, Nguyen MH, Sarin SK, Fabrellas N, Zelber-Sagi S, Fan JG, Shiha G, Targher G, Zheng MH, Chan WK, Vinker S, Kawaguchi T, Castera L, Yilmaz Y, Korenjak M, Spearman CW, Ungan M, Palmer L, Yilmaz Y, Korenjak M, Spearman CW, Ungan M, Palmer M, El-Shabrawi ME, Gruss HJ, Dufour JF, Dhawan A, Wedemeyer H, George J, Valenti L, Fouad Y, Romero-Gomez M, Eslam M, Global multi-stakeholder consensus on the redefinition of fatty liver disease [Andriamandimby SF]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):388-390. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00062-0. **IF : 45,042**

- **Leveraging serology to titrate immunization programme functionality for diphtheria in Madagascar.** Razafimahatratra SL\*, Menezes A\*, Wesolowski A, Rafetrarivony L, Cauchemez S, [Razafindratsimandresy R](#), Harimanana A, Crucitti T, Collard JM, Metcalf CJE. *Epidemiol Infect.* 2022;150:e39. doi : 10.1017/S0950268822000097. **IF : 4,434**
- **Multiple chikungunya virus introductions in Lao PDR from 2014 to 2020.** Calvez E, Bounmany P, Somlor S, Xaybounsou T, Viengphouthong S, Keosenhom S, Brey PT, [Lacoste V](#), Grandadam M. *PLoS One.* 2022;17(7):e0271439. doi: 10.1371/journal.pone.0271439. **IF: 3,752**
- **Reproduction, seasonal morphology, and juvenile growth in three Malagasy fruit bats.** Andrianiana A, Andry S, Gentles A, Guth S, [Héraud JM](#), [Ranaivoson HC](#), Ravelomanantsoa NAF, Treuer T, Brook CE. *J Mammal.* 2022;103(6):1397–1408. doi: 10.1093/jmammal/gyac072. **IF : 2,291**
- **SARS-CoV-2 infection rate in Antananarivo frontline health care workers, Madagascar.** Ratovoson R\*, Raberahona M\*, Razafimahatratra R\*, Randriamanantsoa L\*, Andriamasy EH, Herindrainy P, [Razanajatovo N](#), [Andriamandimby SF](#), Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, [Dussart P](#), [Heraud JM](#), Jean de Dieu de Randria M, Schoenhals M, Randremanana RV. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022;16(6):994-1003. doi: 10.1111/irv.13022. **IF : 5,606**
- **Strengthened surveillance revealed a rapid disappearance of the poliovirus serotype 2 vaccine strain in Madagascar after its removal from the oral polio vaccine.** [Razafindratsimandresy R](#), Joffret ML, [Raharinantoanina J](#), Polston P, [Andriamamonjy NS](#), Razanajatovo IM, Diop OM, Delpeyroux F, [Héraud JM](#), Bessaud M. *J Med Virol.* 2022;94(12):5877-5884. doi: 10.1002/jmv.28071. **IF : 20,693**
- **Surveillance of viral encephalitis in the context of COVID-19 : a one-year observational study among hospitalized patients in Dakar, Senegal.** Kahwagi J, Seye AO, Mbodji AB, Diagne R, Mbengue EH, Fall M, [Andriamandimby SF](#), Easton A, Faye M, Fall G, Dia N, Ndiaye B, Ndiaye MB, Gueye A, Mbacke SS, Kane F, Ghouriechy MIE, Basse A, Camara D, Cisse C, Cisse O, Dia D, Diagne NS, Dubrous P, Fall M, Fall SAA, Goudiaby D, Hama AH, Jouonang S, Mbaye R, Ndieguene FA, Sarr M, Sarr Sn Seck M, Senghor H, Sylla C, Thiam Y, Tonga M, Toure M, Tra M, Tsemo GM, Seck LB, Gaye NM, Sall AA, Ndiaye M, Faye O, Diop AG, Heraud JM. *Viruses.* 2022;14 (5):871. doi: 10.3390/v14050871. **IF : 5,818**
- **The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: Insights from rapidly expanding genomic surveillance.** Tegally H\*, San JE, Cotten M, Moir M, Tegomoh B, Mboowa G, Martin DP, Baxter C, Lambisia AW, Diallo A, Amoako DG, Diagne MM, Sisay A, Zekri ARN, Gueye AS, Sangare AK, Ouedraogo AS, Sow A, Musa AO, Sesay AK, Abias AG, Elzagheid AI, Lagare A, Kemi A-S, Abar AE, Johnson AA, Fowotade A, Oluwapelumi AO, O Amuri AA, Juru A, Kandeil A, Mostafa A, Rebai A, Sayed A, Kazeem A, Balde A, Christoffels A, Trotter AJ, Campbell A, Keita AK, Kone A, Bouzid A, Souissi A, Agweyu A, Naguib A, Gutierrez AV, Nkeshimana A, Page AJ, Yadouleton A, Vinze A, Happi AN, Chouikha A, Iranzadeh A, Maharaj A, Batchi-Bouyou AL, Ismail A, Sylverken AA, Goba A, Femi A, Sijuwola AE, Marycelin B, Salako BL, Oderinde BS, Bolajoko B, Diarra B, Herring BL, Tsofa B, Lekana-Douki B, Mvula B, Njanpop-Lafourcade B-M, Marondera BT, Khaireh BA, Kouriba B, Adu B, Pool B, McInnis B, [Brook C](#), Williamson C, Nduwimana C, Anscombe C, Pratt CB, Scheepers C, Akoua-Koffi CG, Agoti CN, Mapanguy CM, Loucoubar C, Onwuamah CK, Ihekweazu C, Malaka CN, Peyrefitte C, Grace C 44, Omoruyi CE, Rafai CD, Morang'a CM, Erameh C, Lule DB, Bridges DJ, Mukadi-Bamuleka D, Park D, Rasmussen DA, Baker D, Nokes DJ, Ssemwanga D, Tshiabuila D, Amuzu DSY, Goedhals D, Grant DS, Omuoyo DO, Maruapula D, Wanjohi DW, Foster-Nyarko E, Lusamaki EK, Simulundu E, Ong'era EM, Ngabana EN, Abworo EO, Otieno E, Shumba E, Barasa E, Ahmed EB, Ahmed EA, Lokilo E, Mukantwari E, Philomena E, Belarbi E, Simon-Lorieri E, Anoh EA, Manuel E,

Leendertz F, Taweh FM, Wasfi F, Abdelmoula F, Takawira FT, Derrar F, Ajogbasile FV, Treurnicht F, Onikepe F, Ntoumi F, Muyembe FM, Ragomzingba FEZ, Dratibi FA, Iyanu F-A, Mbunsu GK, Thilliez G, Kay GL, Akpede GO, van Zyl GU, Awandare GA, Kpeli GS, Schubert G, Maphalala GP, [Ranaivoson HC](#), Omunakwe HE, Onywera H, Abe H, Karray H, Nansumba H, Triki H, Kadjo HAA, Elgahzaly H, Gumbo H, Mathieu H, Kavunga-Membo H, Smeti I, Olawoye IB, Adetifa IMO, Odia I, Boubaker IBB, Muhammad IA, Ssewanyana I, Wurie I, Konstantinus IS, Halatoko JWA, Ayei J, Sonoo J, Makangara J-C C, Tamfum J-JM, [Heraud JM](#), Shaffer JG, Giandhari J, Musyoki J, Nkurunziza J, Uwanibe JN, Bhiman JN, Yasuda J, Morais J, Kiconco J, Sandi JD, Huddleston J, Odoom JK, Morobe JM, Gyapong JO, Kayiwa JT, Okolie JC, Xavier JS, Gyamfi J, Wamala JF, Bonney JHK, Nyandwi J, Everatt J, Nakaseegu J, Ngoi JM, Namulondo J, Oguzie JU, Andeko JC, Lutwama JJ, Mogga JH, O'Grady J, Siddle KJ, Victoir K, Adeyemi KT, Tumedi KA, Carvalho KS, Mohammed KS, Dellagi K, Musonda KG, Duedu KO, Fki-Berrajah L, Singh L, Kepler LM, Biscornet L, Martins LO, Chabuka L, Olubayo L, Ojok LD, Deng LL, Ochola-Oyier LI, Tyers L, Mine M, Ramuth M, Mastouri M, ElHefnawi M, Mbanne M, Matsheka MI, Kebabonye M, Diop M, Momoh M, Mendonça MLL, Venter M, Paye MF, Faye M, Nyaga MM, Mareka M, Damaris MM, Mburu MW, Mpina MG, Owusu M, Wiley MR, Tاتفeng MY, Ayekaba MO, Abouelhoda MA, Beloufa MA, Seadawy MG, Khalifa MK, Matobo MM, Kane M, Salou M, Mbulawa MB, Mwenda M, Allam M, Phan MVT, Abid N, Rujeni N, Abuzaid N, Ismael N, Elguindy N, Top NM, Dia N, Mabunda N, Hsiao NY, Silochi NB, Francisco NM, Saasa N, Bbosa N, Murunga N, Gumede N, Wolter N, Sitharam N, Ndodo N, Ajayi NA, Tordo N, Mbhele N, [Razanajatovo NH](#), Iguosadolo N, Mba N, Kingsley OC, Sylvanus O, Femi O, Adewumi OM, Testimony O, Ogunsanya OA, Fakayode O, Ogah OE, Oludayo OE, Faye O, Smith-Lawrence P, Ondoa P, Combe P, Nabisubi P, Semanda P, Oluniyi PE, Arnaldo P, Quashie PK, Okokhere PO, Bejon P, [Dussart P](#), Bester PA, Mbala PK, Kaleebu P, Abechi P, El-Shesheny R, Joseph R, Aziz RK, Essomba RG, Ayivor-Djanie R, Njouom R, Phillips RO, Gorman R, Kingsley RA, Rodrigues RMDESAN, Audu RA, Carr RAA, Gargouri S, Masmoudi S, Bootsma S, Sankhe S, Mohamed SI, Femi S, Mhalla S, Hosch S, Kassim SK, Metha S, Trabelsi S, Agwa SH, Mwangi SW, Doumbia S, Makiala-Mandanda S, Aryeetey S, Ahmed SS, Ahmed SM, Elhamoumi S, Moyo S, Lutucuta S, Gaseitsiwe S, Jalloh S, [Andriamandimby SF](#), Oguntope S, Grayo S, Lekana-Douki S, Prosolek S, Ouangraoua S, van Wyk S, Schaffner SF, Kanyerezi S, Ahuka-Mundeke S, Rudder S, Pillay S, Nabadda S, Behillil S, Budiaki SL, van der Werf S, Mashe T, Mohale T, Le-Viet T, Velavan TP, Schindler T, Maponga TG, Bedford T, Anyaneji UJ, Chinedu U, Ramphal U, George UE, Enouf V, Nene V, Gorova V, Roshdy WH, Karim WA, Ampofo WK, Preiser W, Choga WT, Ahmed YA, Ramphal Y, Bediako Y, Naidoo Y, Butera Y, de Laurent ZR; Africa Pathogen Genomics Initiative (Africa PGI)†; Ouma AEO, von Gottberg A, Githinji G, Moeti M, Tomori O, Sabeti PC, Sall AA, Oyola SO, Tebeje YK, Tessema SK, de Oliveira T, Christian H, Lessells R, Nkengasong J, Wilkinson E\*. *Science*. 2022;378(6615):eabq5358. doi: 10.1126/science.abq5358. IF : 63,714

- **Epidemiological Patterns of Seasonal Respiratory Viruses during the COVID-19 Pandemic in Madagascar, March 2020–May 2022.** [Razanajatovo NH](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), [Rabarison JH](#), [Randrianasolo L](#), [Ankasitrahana MF](#), [Ratsimbazafy A](#), [Raheinandrasana AH](#), [Razafimanjato H](#), [Raharinosy V](#), [Andriamandimby SF](#), [Heraud JM\\*\\*](#), [Dussart P\\*\\*](#), [Lacoste V\\*\\*](#). *Viruses*. 2022;15 (1):12. doi: 10.3390/v15010012. IF: 5,818

## V.2. Communications orales

- **Integrated surveillance of SARS-CoV-2 into Influenza surveillance in Madagascar.** [Razanajatovo NH](#). Demonstration Project-WHO Global Meeting WHO. Les 21et 22 juin 2022. En ligne
- **Défis, opportunités et applications du concept « Une seule santé » lors de l'épizootie de Fièvre de la Vallée du Rift, Madagascar, 2021.** [Andriamandimby SF](#), [Razafindrabe NH](#), [Harimanana A](#), [Tantely](#)



ML, Ranoaritiana DB, Tchuidjang J, [Rafisandratantsoa JT](#), Rasoanarimalala H, [Randrianasolo L](#), [Ravalohery JP](#), Ankasitrahana MF, Fenozara SP, Rabenarivahiny R, Randremanana R, Girod R, [Dussart P](#), [Lacoste V](#). The inaugural Africa One Health Network (AfOHNet) workshop. Managing zoonotic infectious diseases in Africa: the key role of the One Health Approach. Du 3 au 7 octobre 2022. Accra, Ghana.

- **Pistes d'amélioration de la Surveillance Laboratoire de la Rage à Madagascar.** Volaso MH, [Andriamandimby SF](#), Razafindraibe NHP, [Razafindramparany MH](#), [Nomenjanahary LH](#), Guis H, Kassie D, [Lacoste V](#), Dreyfus A. 3<sup>ème</sup> Congrès de Recherche en Santé de l'Océan Indien. Les 9 et 10 novembre 2022. La Réunion, France.
- **Styding RSV genetic profile and circulation dynamics in Madagascar.** [Randriambolamanantsoa TH](#), [Razanajatovo NH](#), [Ranaivoson C](#), Brook CE, [Dussart P](#), [Lacoste V](#). FSPI Final Seminar. Les 14 et 15 novembre 2022. En ligne.
- **Integrated surveillance of Respiratory Syncytial Virus into the SARI surveillance system in Madagascar.** [Razanajatovo NH](#). WHO Meeting to review progress in phase-2 of the VRS surveillance based on GISRS. Du 29 novembre au 1<sup>er</sup> décembre 2022. Amman, Jordan.

### V.3. Communications affichées

- **Evaluation of the impact of influenza, covid-19 and RSV through surveillance of mortality data in Antananarivo, Madagascar.** [Rabarison J](#), [Razanajatovo NH](#), Rasoanomenjanahary A, [Randriambolamanantsoa TH](#), [Lacoste V](#). Options for the Control of Influenza XI (OPTIONS XI). Du 26 au 29 septembre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
- **Impact of Covid-19 outbreak on the circulation pattern of seasonal influenza viruses in Madagascar.** [Razanajatovo NH](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), [Rabarison J](#), [Ratsimbazafy A](#), Ankasitrahana MF, Raherinandrasana AH, Randrianasola L, [Heraud JM](#), [Dussart P](#), [Lacoste V](#). Options for the Control of Influenza XI (OPTIONS XI). Du 26 au 29 septembre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
- **Impact of Covid-19 pandemic on the circulation patterns of RSV in comparison to influenza in Madagascar, 2020-2022.** [Razanajatovo NH](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), [Rabarison J](#), [Ratsimbazafy A](#), Ankasitrahana MF, Raherinandrasana AH, Randrianasola L, [Heraud JM](#), [Dussart P](#), [Lacoste V](#). 12<sup>th</sup> International RSV Symposium (RSV2022). Du 29 septembre au 2 octobre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
- **Unraveling the circulation dynamics of RSV based on 12 years of ARI surveillance in Madagascar (2011-2022).** [Randriambolamanantsoa TH](#), [Razanajatovo NH](#), [Ranaivoson C](#), [Randrianasolo L](#), [Rabarison J](#), [Rabemananjara HA](#), [Ratsimbazafy A](#), [Dussart P](#), [Heraud JM](#), [Lacoste V](#). 12<sup>th</sup> International RSV Symposium (RSV2022). Du 29 septembre au 2 octobre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
- **Isolated Island or Nexus of International Travel? Insights from the Genomic Epidemiology of SARS-CoV-2 in Madagascar.** [Ranaivoson HC](#), [Andriamandimby SF](#), [Razanajatovo NH](#), [Raharinosy V](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), Ahyong V, Fahsbender L, Tato CM, DeRisi JL, Dia N, Diagne MM, Diallo A, Faye O, Loucoubar C, Sankhe S, Top NM, Behillil S, Enouf V, Simon-Lorière E, van der Werf S, [Heraud JM](#), [Dussart P](#), [Lacoste V](#), Brook CE. Grand Challenges Annual meeting 2022. Du 24 au 26 octobre 2022. Bruxelles, Belgique.
- **High positivity of Diarrheagenic *Escherichia coli* in children younger than 5 years with diarrhea in Madagascar: a one-year prospective study.** Rivolala LO, Razanajatovo IM, Randrianasolo L, Rasolofomanana TT, Andrianomoadana LM, Ranoelison NN, Raherinandrasana AH, Fidy Ankasitrahana M, [Dussart P](#), [Lacoste V](#), [Heraud JM](#), Crucitti T. 3<sup>ème</sup> Congrès de Recherche en Santé de l'Océan Indien. Les 9 et 10 novembre 2022. Saint-Denis, La Réunion.

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

- **VOLASOA Marie Hermelienne**, 28 octobre 2022, « Surveillance de la rage : analyse des données de laboratoire et étude qualitative auprès des acteurs locaux », thèse d'exercice en médecine vétérinaire, Université d'Antananarivo.

# Centre de Ressources Biologiques

## Introduction

L'Institut Pasteur de Madagascar, compte tenu de son expertise, de la richesse et de l'originalité du patrimoine biologique hébergé, fait partie depuis 2015 des instituts du Pasteur Network impliqués dans la mise en œuvre du projet Pasteur International Bioresources network (PIBnet). 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 (fiche **CRB-IPM**).

## I. Activités

### Amélioration des infrastructures

Afin de faciliter le stockage à long terme des ressources biologiques, il est important d'améliorer les infrastructures existantes. En effet, le CRB-IPM en collaboration avec l'Unité Peste et l'Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses a commencé à mettre en place le cahier des charges permettant de rénover le local où sont stockées les bonbonnes d'azote liquide, l'objectif étant l'acquisition d'une machine permettant de produire de l'azote liquide afin : (i) de pouvoir stocker à long terme les ressources biologiques de l'Institut tout en minimisant les risques de rupture de stocks ; (ii) d'approvisionner les unités de recherche dans le transport et le stockage de leurs prélèvements biologiques.

### Mise en place de FlexLIMS pour la gestion des collections biologiques

En 2022, le CRB-IPM a collaboré avec l'Institut Pasteur à Paris pour la mise en place de FlexLIMS, un logiciel destiné à gérer les collections biologiques de l'IPM. Ce logiciel prend en compte actuellement les différents types d'échantillons (souches et échantillons primaires) au sein de l'Institut. La correspondance entre les variables incluses dans le logiciel et celles utilisées par le CRB-IPM a été effectuée.

Un essai d'installation du logiciel sur site a été effectué et le service informatique de l'IPM se focalise actuellement sur son accès en externe.

L'utilisation de FlexLIMS permettrait d'améliorer la gestion des collections et la sécurité des données par une restriction des droits d'accès. Des réunions avec l'équipe PIBnet Paris et avec les autres instituts du Pasteur Network sont prévues en 2023 pour pouvoir échanger sur l'utilisation de la plateforme.

### Amélioration du système qualité du CRB-IPM

La norme ISO 20 387 est une norme internationale destinée aux biobanques. Le CRB-IPM a commencé à travailler sur les démarches relatives à l'obtention de cette accréditation selon la norme ISO 20 387.

## II. Faits marquants de l'année 2022

- Renforcement des collaborations avec les unités de recherche de l'IPM ;
- Amélioration de la gestion des collections en assurant un suivi efficace ;
- Mise en place d'une stratégie d'amélioration de la qualité et du stockage par la participation à des séminaires en ligne de l'ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) ;
- Amélioration des compétences par l'intermédiaire de la formation de ses personnels.

### III. Perspectives pour 2023

- Test et validation du logiciel FlexLIMS pour le recensement des collections biologiques existantes au sein de l'Institut ;
- Aménagement du local destiné à héberger un équipement dédié à la production d'azote liquide et au stockage au sein de l'IPM ;
- Recherche de collaboration et de partenariat afin de promouvoir l'intérêt d'un centre de ressources biologiques à l'échelle nationale et régionale ;
- Recherche de financement pour le développement du CRB-IPM.

### IV. Personnel de l'entité



#### Le cadre scientifique

- Beza RAMASINDRAZANA, PhD, HDR, Responsable du CRB

#### Le personnel permanent

- Sylvie Claudia RARITAHIRY, Ingénieur biologiste

### V. Productions scientifiques

- Néant

## Cellule Laboratoire Mobile

### Introduction

Afin de renforcer la surveillance des maladies infectieuses, en particulier celles à potentiel épidémique à Madagascar d'une part, et de faire face aux urgences sanitaires d'autre part, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a acquis, en juillet 2019, un Laboratoire Mobile – 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).

La Cellule Laboratoire Mobile (CLM) a pour mission de gérer l'entretien et la maintenance du laboratoire mobile et des équipements associés ainsi que l'utilisation du LOW par les unités de recherche de l'IPM.

### I. Activités

- Gestion et mise en œuvre du Laboratoire mobile sur le terrain selon les besoins du Ministère de la Santé publique et des différentes Unités de l'IPM ;
- Maintenance de la cellule laboratoire et des équipements techniques y associés ;
- Supervision de l'entretien et de la maintenance du « véhicule » qui 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 y associés.

### II. Faits marquants de l'année 2022

- Depuis mai 2021, le Laboratoire Mobile n'a pas été sollicité, ni par le Ministère de la Santé Publique ni par les unités de recherche de l'IPM ;
- Acquisition d'un véhicule 4x4 double cabine de soutien (financement RISE/USAID) ;
- Acquisition de divers matériels de terrain permettant au LOW d'être plus autonome pendant son déploiement sur le terrain (financement RISE/USAID).

### III. Perspectives pour 2023

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.

## IV. Personnel de l'entité

Le cadre scientifique

- Tiana RASOLONAVALONA, Responsable de la Cellule Laboratoire Mobile

Le personnel permanent

- Technicien logistique : 1 (60% ETP)



# Centre de Biologie Clinique

## Introduction

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

## I. Activités

### Activités de santé publique/services

Le Centre de Biologie Clinique dispose de quatre secteurs techniques : hématologie, biochimie/sérologie, microbiologie et anatomocytopathologie (fiche **CBC**).

Les analyses non réalisées au laboratoire sont sous-traitées au laboratoire CERBA Paris où à certaines unités de l'IPM : mycobactéries et virologie. Cette sous-traitance représente environ 6% des activités du laboratoire.

Le laboratoire participe aux activités de recherche de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) ainsi que du Pasteur Network à travers les collaborations avec les autres unités de recherche de l'IPM. En 2022, il n'y a pas eu d'activités de recherche en collaboration avec d'autres unités de l'institut.

## II. Faits marquants de l'année 2022

Renouvellement du cycle de l'accréditation du laboratoire et du centre de prélèvement et extension de la portée d'accréditation sur la sérologie microbienne par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189 notifié le 1<sup>er</sup> septembre 2022.

## III. Perspectives pour 2023

Extension de la portée d'accréditation en hémostase.

## IV. Personnel de l'entité



### Les cadres scientifiques

- Dr RANDRIANIRINA Frédérique, Médecin Biologiste
- Dr RATSIMA Elisoa, Médecin Biologiste
- Dr RAMPARANY Lovasoa, Médecin Biologiste
- Dr RAHARISOLO Clairette, Anatomo-pathologiste
- Dr RAMAMBATIANA Henintsoa, Anatomo-pathologiste

### Les personnels permanents : 98

- Médecins biologistes : 3
- Pathologistes : 2
- Cadres médico-techniques (médecins généralistes) : 4
- Responsables qualité : 2
- Surveillante : 1
- Suppléants de la surveillante : 2
- Correspondante qualité : 1
- Personnels d'accueil (secrétaires et secrétaires préleveuses) : 42
- Techniciens de laboratoire : 32
- Aides techniciens : 9

### Stagiaires : 10

- 3 internes en Biologie Médicale
- 5 stagiaires en parcours Licence
- 1 stagiaire M1
- 1 pathologiste

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Assessment of surveillance predictors to suspect respiratory syncytial virus, influenza, and Streptococcus pneumonia infections in under 5-year-old children in Madagascar.** Razanatovo NH, Andrianirina ZZ, Andriatahina T, Guillebaud J, Harimanana A, Ratsima EH, Rakotoariniaina H, Orelle



- A, Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Heraud JM\*\*, Richard V\*\*. *IJID Regions*. 2022; 2:82-89. doi: 10.1016/j.ijregi.2021.12.003. **IF: 0**
- **Excess risk of subsequent infection in hospitalized children from a community cohort study in Cambodia and Madagascar.** Rambliere L, Kermorvant-Duchemin E, De Lauzanne A, Collard JM, Herindrainy P, Vray M, Garin B, Zafitsara Zo A, Rasoanaivo F, Rakotoarimanana FMJ, Raheliarivao BT, Niokkhor Diouf JB, Ngo V, Lach S, Long P, Borand L, Sok T, Youssouf Abdou A, Padget M, Madec Y, Guillemot D\*\*, Delarocque-Astagneau E\*\*, Huynh BT\*\*. *Int J Epidemiol*. 2022;51(5):1421-1431. doi: 10.1093/ije/dyac048. **IF: 9,685**
  - **Factors associated with anaemia among preschool-age children in underprivileged neighbourhoods in Antananarivo, Madagascar.** Randrianarisoa MM, Rakotondrainipiana M, Randriamparany R, Andriantsalama PV, Randrianarijaona A, Habib A, Robinson A, Raharimalala L, Hunald FA, Etienne A, Collard JM, Randrianirina F, Barouki R, Pontoizeau C, Nestoret A, Kapel N, Sansonetti P, Vonaesch P, Randremanana RV. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1320. doi: 10.1186/s12889-022-13716-6. **IF: 4,135**
  - **Multi-metastatic hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of case.** Rakotoarivo T, Tomboravo C, Razakanaivo M, Rajaonarison NNO, Raharisolo C, Rafaramino F. *Journal of Cancer Therapy*. 2022;13(5):304-309. doi: 10.4236/jct.2022.135026. **IF: 0,2**
  - **Prevalence and factors associated with faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales among peripartum women in the community in Cambodia.** De Lauzanne A, Sreng N, Foucaud E, Sok T, Chon T, Yem C, Hak V, Heng S, Soda L, Gouali M, Nadimpalli M, Inghammar M, Rabenandrasana MAN, Collard JM, Vray M, Le Hello S, Kerleguer A, Piola P, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Huynh BT, Borand L, on behalf of the BIRDY study group [Andrianirina ZZ, Diatta M, Diouf JP, Sarr FD, Faye J, Goyet S, Herindrainy P, Kermorvant-Duchemin E, Lach S, Ngo V, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Raheliarivao BT, Randrianirina F, Seck A, Tarantola A, and Youssouf AA]. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2658-2666. doi: 10.1093/jac/dkac224. **IF: 5,758**
  - **Putative biomarkers of environmental enteric disease fail to correlate in a cross-sectional study in two studies sites in Sub-Saharan Africa.** Vonaesch P, Winkel M, Kapel N, Nestoret A, Barbot-Trystram L, Pontoizeau C, Barouki R, Rakotondrainipiana M, Kandou K, Andriamanantena Z, Andrianonimiadana L, Habib A, Rodriguez-Pozo A, Hasan M, Vigan-Womas I, Collard JM, Gody JC, Djorie S, Sansonetti PJ, Randremanana RV and on behalf of the AfriBiota Investigators [Bastaraud A, Randriamparany RN, Andriantsalama PV, Randrianirina F]. *Nutrients*. 2022;14(16):3312. doi: 10.3390/nu14163312. **IF: 6,706**

## V.2. Communications orales

- Néant

## V.3. Communications affichées

- Néant

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

- Néant

# 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'agroalimentaire 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 la Pêche, il est le laboratoire officiel pour le contrôle bactériologique à l'export des produits halieutiques et assure la surveillance au plan national des vibrions sur les produits de la mer, ainsi que l'épidémiologie-surveillance des maladies des animaux aquatiques. Reconnu également par le Ministère de l'Agriculture de l'Élevage, il réalise désormais le dosage des pesticides et des mycotoxines et des métaux lourds sur les produits agro-alimentaires et agricoles destinés à l'export.

Il est le seul laboratoire du pays accrédité selon la norme EN ISO 17025, 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](http://www.cofrac.fr)).

## I. Activités

### Activités de santé publique/services

- Dans le cadre de ses activités de service, le laboratoire réalise (fiche **LHAE**) :
  - La détection de pathogènes alimentaires et de leur toxine (*Salmonella*, *Listeria*, *Escherichia coli* entérotoxigènes, *Vibrio*, entérotoxines de staphylocoques, ...) et autres virus alimentaires (Hépatite A, norovirus, ...);
  - Le suivi des indicateurs d'hygiène dans les aliments et dans l'environnement de production (air, surface, ...);
  - La détection et la quantification des *Legionella* dans les eaux chaudes sanitaires, les eaux de process ou industrielles et les eaux des tours aérorefrigérantes;
  - Le suivi des indicateurs de la qualité sanitaire des eaux de consommation et des eaux de loisirs;
  - La détection et le dosage de contaminants chimiques (pesticides, mycotoxines, métaux lourds, antibiotiques...) dans le but de prévenir le dépassement des limites maximales de résidus et de prévenir les fraudes alimentaires.
- Dans le cadre de ses activités de santé publique, le laboratoire héberge le centre national de référence des salmonelles, des shigelles et de *Vibrio cholerae*, conjointement avec le Centre de Biologie Clinique de l'IPM. Il réalise :
  - Le sérotypage des *Salmonella* spp. isolées en biologie clinique et dans les matrices alimentaires;

- La confirmation des *Vibrio* spp. potentiellement entéropathogènes dans le cadre du plan national de surveillance des produits de la mer ;
- La détection des facteurs de virulence des *Vibrio* spp. par biologie moléculaire (Cf. fiche activité LHAÉ).

## II. Faits marquants de l'année 2022

- La phase opérationnelle de l'activité WASH-QUALITY (Eau, assainissement et hygiène) du projet Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation (RISE) s'est achevée en décembre 2022. Cette activité visait 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 projet RISE a également permis la mise en place du dosage des métaux dans les eaux et dans les aliments (nickel, plomb, mercure, cadmium, ...) en spectrométrie d'absorption atomique (SAA).

## III. Perspectives pour 2023

- Dans le cadre du programme de la coopération territoriale européenne INTERREG V Mayotte – Comores – Madagascar, le LHAÉ va s'impliquer dans 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, et autres maladies prioritaires).
- Le laboratoire sera audité par le COFRAC pour le dosage des pesticides (LAB GTA 26) dans les produits végétaux, pour le dosage des métaux lourds dans l'eau (LAB GTA 05) et pour la détection des maladies des crevettes par biologie moléculaire (BIOMOL SA).

## IV. Personnel de l'entité



## Les cadres scientifiques

- Alexandra BASTARAUD, PhD, Chef d'Unité.

## Les personnels permanents

- Adjoint du chef d'Unité : 1
- Superviseur technique : 1
- Responsable technique : 1
- 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

## Les stagiaires

- Niveau L3 : 12
- Niveau Master I : 2
- Niveau Master II : 7
- Doctorants : 3

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Changes in systemic regulatory T cells, effector T cells and monocyte populations associated with early life stunting.** Andriamanantena Z, Randrianarisaona F, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Randremanana R, Randrianirina F, Novault S, Duffy D, Huetz F, Hasan M, Schoenhals M, Sansonetti PJ, Vonaesch P, Vigan-Womas I, and the AfriBiota Investigators [Barbot-Trystram L, Barouki R, [Bastaraud A](#), Collard JM, Doria M, Djorie SG, Giles-Vernick T, Gondje BP, Gody JC, Heraud JM, Hunald FA, Kapel N, Lombart JP, Manirakiza A, Nigatoloum SN, Parfrey LW, Raharimalala L, Randriamizao HMR, Robinson AL, Rubbo PA, Schaeffer L, Gouandjika-Vassilache I, Vondo SS]. *Front Immunol.* 2022;13:864084. doi: 10.3389/fimmun.2022.864084. **IF: 8,787**
- **Putative biomarkers of environmental enteric disease fail to correlate in a cross-sectional study in two studies sites in Sub-Saharan Africa.** Vonaesch P, Winkel M, Kapel N, Nestoret A, Barbot-Trystram L, Pontoizeau C, Barouki R, Rakotondrainipiana M, Kandou K, Andriamanantena Z, Andrianonimiadana L, Habib A, Rodriguez-Pozo A, Hasan M, Vigan-Womas I, Collard JM, Gody JC, Djorie S, Sansonetti PJ, Randremanana RV and on behalf of the AfriBiota Investigators [[Bastaraud A](#), Randriamparany RN, Andriantsalama PV, Randrianirina F]. *Nutrients.* 2022;14(16):3312. doi: 10.3390/nu14163312. **IF: 6,706**
- **Risk factors for intestinal parasite portage in an informal suburb on the West coast of Madagascar.** Razafiarimanga ZN, Kouakou Yao YB, Rajerison M, Randriamampianina LV, Rahelinirina S, Rakotoarison R, [Bastaraud A](#), Elisoa H, Handshumacher P, Jambou R. *Parasite Epidemiol Control.* 2022;19:e00267. doi: 10.1016/j.parepi.2022.e00267. **IF: 2,451**

### V.2. Communications orales

- Néant

### V.3. Communications affichées

- Néant

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

- **Henintsoa IHAJAHERIZO**, 3 juin 2022, « Analyse physico-chimique d'eau potable à Ambatobe », Licence 3, Université de Tours.
- **Nantenaina RAVONISON**, 13 juillet 2022, « Vérification et mise en place de la méthode Campylovidas », Master 1, Université de Caen Normandie.
- **Mazavaso RANDRIATALINIAINA**, 14 septembre 2022, « La qualité microbiologique des aliments sur le marché d'Antananarivo », Licence 3, ISPM (Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar).
- **H. V. Cynthia RAZAFIMAHEFA**, 6 octobre 2022, « Suivi physico-chimique et microbiologique des eaux souterraines autour du Marais-Masay », Master 1, Faculté des sciences, Université d'Antananarivo.
- **Christina RAVOLOLONIRINA**, 12 octobre 2022, « Comparaison de la qualité physico-chimique des eaux embouteillées », Licence 3, Ingénierie en Sciences et Technique de l'Eau, Université d'Antananarivo.
- **Felisoa RAHOELINARIVO**, 12 octobre 2022, « Comparaison de la qualité physico-chimique des eaux du réseau public et d'une source naturelle », Licence 3, Ingénierie en Sciences et Technique de l'Eau, Université d'Antananarivo.
- **Dialy RAKOTONDRABE**, 28 décembre 2022, « Caractérisation d'analyse de métaux lourds dans l'eau », Master 2, Ingénierie en Sciences et Technique de l'Eau, Université d'Antananarivo.

## Service Médical

### Introduction

Le Service Médical assure les consultations dédiées à la vaccination et aux personnes potentiellement exposées à la rage. Il assure également l'approvisionnement en vaccin antirabique à titre gratuit des 30 centres de traitement antirabique du Ministère de la Santé publique répartis sur tout le territoire. En plus, il propose un système de soins à tiers payant pour le personnel de l'IPM et ses ayants-droits.

### I. Activités

Le Service Médical assure trois activités dispensées à travers trois entités : le Centre de Vaccinations Internationales (CVI), le Centre de Traitement antirabique (CTAR) et le Dispensaire du personnel de l'IPM (DISP).

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

### II. Faits marquants de l'année 2022

Adhésion à l'assurance santé BSA pour élargir l'accès au soin du personnel et de ses ayants-droits, baisse des activités du dispensaire et hausse des activités du CVI et du CTAR.

### III. Perspective pour 2023

- Rénovation des locaux.

### IV. Personnel de l'entité



Les cadres

- Dr Ravoniaina RAMIANDRASOA, Chef de Service
- Dr Prisca ANDRIANTSALAMA, Adjointe au Chef de Service
- Dr Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA, Médecin
- Dr Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY, Médecin
- Dr Rova Safidy FIFALIANISOA, Médecin

Les personnels permanents

- Mme Caroline ANDRIANJAFY, Sage-femme
- Mme Mayah RASOLOMANANA, Sage-femme

**V. Productions scientifiques**

- 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, de métrologie et de biosécurité dans le cadre de la politique et des objectifs institutionnels et l'harmonisation des différentes démarches par le biais de procédures communes aux différentes entités de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

## I. Activités

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

## II. Faits marquants de l'année 2022

- Avril à octobre 2022 : organisation de l'élimination d'un stock de produits chimiques périmés depuis plusieurs dizaines d'années. Activité réalisée par un prestataire externe spécialisé ;
- 24 novembre 2022 : organisation de la visite d'experts du Conseil de Sécurité des Nations Unies pour la Résolution 1540. Visite dirigée par le Ministère de la Défense Nationale malagasy.

## III. Perspectives pour 2023

- Accréditation des activités de 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 ;
- Amélioration des modalités de gestion et le traitement des déchets :
  - o Mise en production du nouvel incinérateur ;
  - o Revue des procédures de tri à la source, de conditionnement et des filières d'élimination des déchets de laboratoire ;
  - o Mise en place d'une filière de tri et de traitement des déchets ménagers et techniques au niveau du campus de l'IPM ;
- Intégration des aspects santé et sécurité dans les activités spécifiques de l'IPM :
  - o Revue de l'évaluation des risques professionnels ;
  - o Formation du personnel de l'IPM en HSE, en particulier sur les risques au laboratoire.



## IV. Personnel de l'entité



### Les cadres

- Tiana RASOLONAVALONA, Chef de service
- Tahiry Haga RATSIMBAZAFY, Adjointe chargée de la qualité

### Les personnels permanents

- Techniciens en métrologie :  
2
- Technicien logistique : 1
- Technicien HSE : 1
- Assistant Qualité : 1

# Service Audit interne

## Introduction

Le Service Audit Interne (SAI) a pour mission l'amélioration du système de contrôle interne afin de limiter les risques susceptibles d'impacter l'IPM.

## I. Activités

Le SAI est chargé d'assurer :

- la définition des missions et objectifs prioritaires avec la Direction par le biais des contrôles permanents et périodiques définis dans le plan de travail annuel ;
- le maintien du système de contrôle interne fiable : l'efficacité du dispositif de contrôle choisi pour faire face aux risques qui menacent la réalisation des objectifs ;
- le respect des procédures mises en place, des instructions et décisions de la Direction ;
- la prévention et détection des erreurs et fraudes ;
- la préservation du patrimoine ;
- l'optimisation des ressources ;
- l'interface entre les organes de contrôle externe et l'IPM ;
- la gestion documentaire des notes et procédures de la Direction Administrative et Financière.

## II. Faits marquants de l'année 2022

### Sur le plan organisationnel

- Création du Service Audit Interne (SAI) en mars 2022 ;
- Nomination de Henintsoa RAZAFIMAMONJY en tant qu'Adjoint au Chef de Service ;
- Affectation de Ranto Lucas RANDRIAHARIJAONA du Service CONTROLE pour renforcement du Service Audit Interne en tant que Contrôleur Interne.

### Réalisation des travaux

- Réalisation des contrôles liés à des cycles significatifs du bilan et du Compte de résultat afin d'identifier les domaines pouvant être améliorés ;
- Participation au suivi des inventaires des stocks et des matériels afin de s'assurer de la fiabilité du bilan ;
- Formalisation d'une nouvelle procédure et révision de huit procédures.

## III. Perspectives pour 2023

- Mise en place de nouveaux contrôles ;
- Amélioration des outils de suivi au niveau des Unités et Services afin de garantir la fiabilité des informations financières.

## IV. Personnel de l'entité



### Les personnels permanents

- Lantoniaina RAONARISOA RAKOTOVOLANA, Chef de Service Audit Interne
- Henintsoa RAZAFIMAMONJY, Adjoint au Chef de Service
- Ranto Lucas RANDRIAHARIJAONA, Contrôleur Interne

## 2. Activités de Recherche

Entomo-aegypti-OI		Caractérisation complète des populations du moustique vecteur <i>Aedes aegypti</i> des îles du sud-ouest de l'Océan Indien	
Correspondant : <b>Diego AYALA</b>		Email : <a href="mailto:diego.ayala@pasteur.mg">diego.ayala@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Luciano TANTELY</b> , UEM, <a href="mailto:lucinambi@pasteur.mg">lucinambi@pasteur.mg</a> - <b>Manou RAHARINIRINA</b> , UEM, <a href="mailto:manourominah@pasteur.mg">manourominah@pasteur.mg</a> - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Jeff POWELL</b> , Yale University, New Haven (USA) - <b>Christophe PAUPY</b> , IRD, Montpellier (France)		Lieux des travaux Madagascar et Océan Indien	
Date de début : <b>01/07/2021</b>	Date de fin : <b>30/06/2026</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	Budget total 2,5 M\$ IPM : 272,682 \$
Financement : <b>NIH (National Institutes of Health)</b>			
Mots-clés : <i>Aedes aegypti</i> , evolution, écologie, arboviroses, Océan Indien			

## I. Contexte et justification

Une étude récente a montré que les ancêtres de toutes les populations d'*Aedes (Ae.) aegypti* proviennent des îles du sud-ouest de l'océan Indien (SOOI), y compris Madagascar. Ces îles ont donné naissance à *Ae. aegypti formosus* il y a environ 100 000 ans, qui a colonisé l'Afrique continentale. Cette étude multidisciplinaire s'intéresse aux populations d'*Ae. aegypti* et d'autres espèces du groupe *Aegypti*, *Ae. mascarensis* et *Ae. pia*, décrites de la région sud-ouest de l'océan Indien. Elle comprendra la génétique des populations, la phylogénétique/phylogéographie, la compétence vectorielle, les analyses de repas de sang et la caractérisation du virôme des femelles capturées sur le terrain. Seront abordées des questions telles que : les populations d'*Ae. aegypti* du SOOI sont-elles capables de transmettre les mêmes virus que ceux du continent ? Ces moustiques sont-ils porteurs des mêmes virus sur le terrain et/ou hébergent-ils de nouveaux arbovirus non décrits ? Quelles sont les sources de leurs repas sanguins ? Quels sont leurs gîtes larvaires ?

## II. Objectifs

- Caractériser la diversité génétique d'*Ae. aegypti* dans son aire de répartition dans la région SOOI ;
- Reconstituer l'histoire évolutive du groupe *Aegypti* et décrire de nouveaux taxons ;
- Évaluer le potentiel des membres du groupe *Aegypti* à transmettre des agents pathogènes pour l'homme.

## III. Méthodes

Collectes sur le terrain : sur toutes les îles, des collectes de moustiques actuellement reconnus comme *Ae. aegypti* seront réalisées. Quatre petites îles seront au centre de l'année 1 : l'île Maurice (incluant *Ae. Mascarensis*), Mayotte (incluant *Ae. Pia*), Anjouan et La Réunion. Deux sites, un domestique et un sylvatique, seront investigués dans chacune de ces îles. Au cours des années 2 à 4, une enquête nationale (26 populations, 7 sylvatiques et 19 domestiques) sera réalisée à travers Madagascar afin d'obtenir une vue d'ensemble de la diversité génétique. Au total, au moins 33 sites sur toutes les îles (22 domestiques et 11 sylvatiques) avec jusqu'à 50 nouveaux sites au total, seront investigués.

Collecte de données génomiques : 400 à 600 moustiques individuels seront séquencés dans le cadre de cette étude (minimum de 33 et jusqu'à 50 emplacements x 12 individus/localité) en utilisant la technologie

Illumina à lecture courte par paire pour obtenir une couverture moyenne du génome de 30X. Cette taille d'échantillon par population devrait être suffisante pour répondre aux questions de démographie et de structure de la population, sur la base à la fois d'études de simulation et de notre expérience antérieure avec les populations de ces moustiques.

## IV. Résultats et discussion

La connaissance de l'histoire et de l'origine d'*Ae. aegypti* donne un aperçu de ses distributions passées, présentes et futures qui, à son tour, identifie les populations humaines actuellement et potentiellement à risque d'agents pathogènes transmis par ce moustique. Comprendre l'origine évolutive et les habitats ancestraux mettra en lumière la manière dont ces types d'adaptation ont pu se produire et comment ils affectent les changements en cours dans la distribution au niveau mondial.

Durant cette première année, deux missions conjointes (IRD/IPM) ont été réalisées dans l'océan Indien (Maurice et La Réunion) et deux à Madagascar (Nord et Mahajanga). Par ailleurs, six missions sont prévues : deux dans l'océan Indien (Mayotte, Anjouan) et quatre à Madagascar (Bemahara, Kirindy, Ifaty, Andohahela). A ce jour, une colonie d'*Ae. Mascarensis* (Maurice) et six colonies d'*Ae. aegypti* de Madagascar ont été établies en laboratoire. Trois de ces colonies sont dorénavant maintenues à l'IRD (Montellier, France) pour des infections expérimentales par le virus de la dengue, le virus du chikungunya et le virus de la fièvre jaune. Il est prévu d'envoyer 180 moustiques à l'Université de Yale pour commencer l'analyse génomique.

Ce projet fait également l'objet d'un doctorat en sciences (Manou Raharinirina, octobre 2021 – septembre 2024).

## V. Impact

L'aspect le plus innovant de cette proposition est la perspective phylogénétique globale de la façon dont *Ae. aegypti* est devenu le vecteur le plus important d'arbovirus dans le monde. Ici, seront étudiées en détail les lignées ancestrales menant à *Ae. aegypti* s.s., y compris les espèces *Ae. pia* et *Ae. mascarensis*, qui n'ont pas été étudiées en profondeur. L'étude proposée sur ces taxons ancestraux d'*Ae. aegypti* de l'océan Indien comprend la compréhension de leur écologie, de leur compétence vectorielle, de leur évolution, de leur préférence d'hôte et, le cas échéant, du statut de l'espèce. La caractérisation de ces populations mal étudiées est essentielle pour une compréhension complète de ce vecteur majeur.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- Néant

### VI.3. Communications affichées

- **Bio-écologie et rôle vecteur d'*Aedes aegypti* dans la région septentrionale de Madagascar.** Raharinirina MR, Tantely ML, Paupy C, Ratsimbazafy J, Ayala D. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

Entomo-AnoRest		Évaluation de l'efficacité des pièges de repos en tant qu'outil de surveillance et de lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme	
Correspondant : <b>Thiery NEPOMICHENE</b>		Email : <a href="mailto:Jthiery@pasteur.mg">Jthiery@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Tsiroanomandidy et Antananarivo, Madagascar  Budget total 27 062 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Jocelyn RATOVO NJATO</b> , PNL P, Antananarivo (Madagascar) - <b>Jean-Désiré RAKOTOSON</b> , PMI-Vectorlink, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/10/2021</b>	Date de fin : <b>31/10/2024</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financement : <b>USAID</b> : Projet RISE (Activité 2.8)			
Mots-clés : <b>anophèles, lutte, surveillance, paludisme, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La pulvérisation intra domiciliaire d'insecticides à effet rémanent et la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action sont les deux piliers de la stratégie de prévention et de lutte contre les anophèles responsables de la transmission du paludisme à Madagascar. Les deux méthodes ciblent les moustiques endophiles et/ou endophages. Or, les changements observés de lieu de piqûre et/ou de repos des anophèles peuvent mettre en péril l'efficacité de ces méthodes.

D'autres méthodes de lutte contre les anophèles vecteurs ont montré leur intérêt ou sont en cours d'évaluation, mais aucune n'a été testée dans le contexte de Madagascar. Le piège de repos (PR) est un dispositif qui peut être utilisé pour capturer les anophèles vecteurs à l'extérieur des habitations, en fournissant un lieu de repos artificiel aux femelles venant de prendre leur repas de sang et à la recherche d'un environnement favorable pour la maturation de leurs œufs.

## II. Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer sur le terrain l'efficacité du PR en tant qu'outil de surveillance et de lutte contre les anophèles vecteurs du paludisme.

## III. Méthodes

Le modèle de PR testé se composait d'une boîte en bois mesurant 45 cm de large, 33 cm de profondeur et 35 cm de hauteur. Une ouverture de 45 cm de large et de 15 cm de hauteur permettait l'entrée des moustiques à la base de la face antérieure. Deux papiers collants double face (dimensions 10 cm x 23 cm) ont été apposés sur deux parois à l'intérieur de chaque boîte pour capturer les moustiques qui venaient s'y reposer. Des appâts odorants, tissus immergés dans un flacon rempli d'urine de zébu et/ou leurs de BioGent (BG-Lure), ont été utilisés pour attirer les moustiques dans les pièges.

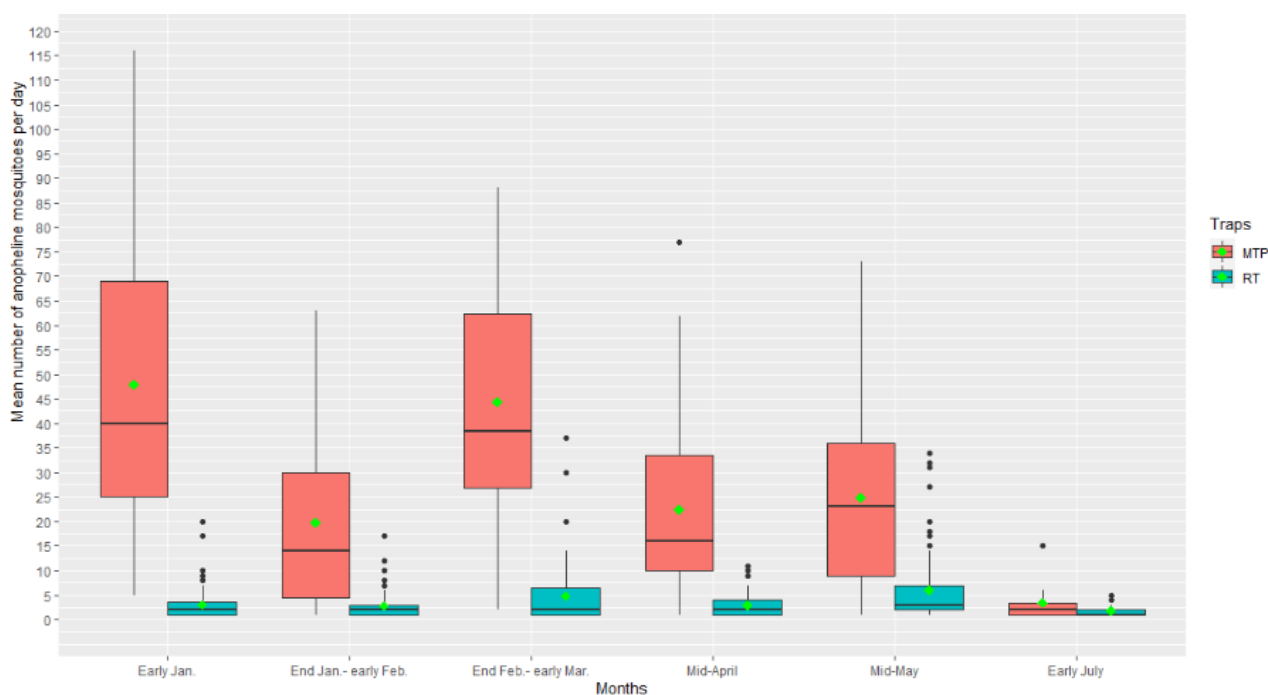
Un premier suivi a été réalisé dans deux villages du district de Tsiroanomandidy, Ambohidrangory où les PR ont été déployés, et Antsahabe, village témoin, de décembre 2021 à septembre 2022. A Ambohidrangory, les résultats obtenus avec les PR ont également été comparés à ceux obtenus dans des puits de Muirhead Thomson (PMT) creusés en différents points du village.

## IV. Résultats et discussion

Les vecteurs majeurs du paludisme présents dans le site tel que *Anopheles (An.) arabiensis*, *An. Funestus*, *An. Coustani*, ont été collectés aussi bien dans les PMT que dans les PR. Le nombre moyen de moustiques capturés quotidiennement dans un PMT était cependant largement supérieur à celui obtenu dans un PR : 3 872 anophèles collectés avec un nombre moyen variant de 2,0 (début juillet) à 48,0 (début janvier) anophèles par PMT et par jour contre 1 796 anophèles collectés avec un nombre moyen variant de 0,4 (début juillet) à 4,0 (mi-mai) anophèles par PR et par jour. Ainsi, un PMT capturait 18 fois plus d'anophèles qu'un PR (Figure 1).

En outre, aucun effet sur la densité agressive sur l'homme ni sur la longévité moyenne des populations anophéliennes n'a été mis en évidence à Ambohidrangory, comparativement au village témoin.

Cependant, les analyses de repas de sang ont montré que les moustiques se réfugiant dans les PR avaient pris des repas sanguins sur différents hôtes vertébrés incluant les humains. De plus, la recherche d'une infection plasmodiale a montré la présence de moustiques porteurs de sporozoïtes dans les PR.



**Figure 1 :** Nombre moyen d'anophèles collectés par jour par PR ou par PMT durant l'étude dans le village d'Ambohidrangory. MTP : PMT (puits de Muirhead Thomson). RT : PR (piège de repos).

## VI. Impact

Ces résultats suggèrent que les PR peuvent difficilement, en l'état actuel de leur configuration, prétendre être utilisés comme moyen de piégeage de masse réduisant les densités anophéliennes. Des travaux de mise au point complémentaires (papiers collants, attractants) sont prévus pour tenter d'optimiser leur efficacité. Cependant, les PR se présentent comme de très bons candidats pour le suivi des populations vectorielles et des différents paramètres de la transmission du paludisme. Les études seront poursuivies dans cette voie.

## VII. Productions scientifiques

- Néant



Entomo-AnoSpp		Application d'une méthode de séquençage ciblé pour la surveillance des vecteurs du paludisme à Madagascar	
Correspondant : <b>Diego AYALA</b>		Email : <a href="mailto:diego.ayala@pasteur.mg">diego.ayala@pasteur.mg</a> Tél : +261 34 97 743 78	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Luciano TANTELY</b> , UEM, <a href="mailto:lucinambi@pasteur.mg">lucinambi@pasteur.mg</a> - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023 Lieux des travaux Tout le territoire de Madagascar Cambridge, Royaume Uni Budget total \$ 452,778	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Mara LAWNICZAK</b> , Sanger Institute, Cambridge (Royaume Uni)			
Date de début : <b>01/11/2021</b>	Date de fin : <b>30/10/24</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financement : <b>Bill &amp; Melinda Gates Foundation</b>			
Mots-clés : <b>Anopheles, surveillance entomologique, séquençage ciblé, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Aujourd'hui, Madagascar est l'un des sept pays au monde où l'incidence du paludisme et les taux de mortalité ont augmenté de plus de 20% par rapport au niveau de 2010. L'incidence du paludisme sur l'île est spatialement et temporellement hétérogène. La prévalence varie en fonction des gradients altitudinaux et environnementaux, modifiés par la déforestation extensive et l'utilisation des terres agricoles. L'extraordinaire richesse environnementale se reflète aussi dans le grand nombre d'espèces d'anophèles (26), y compris les principaux vecteurs du paludisme tels qu'*Anopheles (An.) gambiae*, *An. arabiensis* ou *An. funestus*. L'objectif principal de ce projet est de mettre en œuvre le panel d'amplicons ANOSPP pour la surveillance des vecteurs et le suivi entomologique dans toute l'île.

## II. Objectifs

- À l'échelle nationale, étude de la présence des espèces vectrices sur l'île sur plus de 100 sites de collecte, avec la collaboration des différents partenaires nationaux ;
- À l'échelle régionale, étude de ces mêmes paramètres (par ex. diversité des espèces, taux de prévalence parasitaire chez les moustiques et structure des populations) sur dix sites répartis dans deux districts (50 km<sup>2</sup>), connaissant des situations intermittentes versus élevées de transmission ;
- Enfin, à l'échelle locale, étude des spécificités comportementales dans quatre sites dans chacune de ces deux zones de transmission.

## III. Méthodes

Sur chaque site, différentes méthodes de collecte sont déployées pour recueillir la plus grande diversité des anophèles présents. Six captureurs collectent des moustiques (trois en intérieur et trois en extérieur) pendant 48h non-stop (cycle gonotrophique). Egalement, cinq pièges BG-Sentinel et cinq pièges lumineux CDC sont également utilisés. Enfin, lorsque cela était possible, des écrans barrières de filets ombragés (2 m x 10 m) sont stratégiquement placés entre les habitations humaines, les sites de reproduction potentiels et les étables pour animaux. Enfin, des collectes larvaires sont réalisées aux abords des villages. Au moins cinq jours sont passés sur chaque site. Selon les données d'échantillonnage précédentes de PMI/Vectorlink, des nombres moyens de 350 moustiques adultes et 200 larves sont attendus. À l'échelle du pays, un échantillon a été collecté au moins une fois sur chacun des > 100 sites pour produire une base de référence de la diversité des espèces à travers le pays. À l'échelle régionale avec une transmission intermittente à élevée,

les dix sites seront investigués deux fois (une fois par an), et à l'échelle locale, les populations de moustiques seront échantillonnées quatre fois (deux fois par an, pendant les saisons sèche et pluvieuse). Adultes et larves seront placés dans des plaques PCR à 96 puits avec alcool à 100% pour la stabilisation de l'ADN dans des conditions de terrain.

#### **IV. Résultats et discussion**

Deux principaux résultats sont attendus : (1) un résultat bénéficiant directement de la lutte contre le paludisme à Madagascar, et (2) un résultat plus large visant au déploiement de la méthode en Afrique. À plus long terme, le déploiement d'approches de surveillance basées sur le séquençage sera largement utilisé pour évaluer l'efficacité des interventions de première ligne, y compris les moustiquaires imprégnées et la pulvérisation intradomiciliaire des insecticides et éventuellement le forçage génétique ("gene drive").

A ce jour, plus de 30 000 moustiques appartenant à 11 espèces ont été collectés et doivent être expédiés à l'Institut Sanger afin de les géotyper. L'analyse de ces moustiques nous permettra de mieux comprendre les barrières environnementales et géographiques pour les différentes espèces à travers l'île.

En octobre 2022, l'échantillonnage longitudinal de trois sites autour d'Antananarivo avec transmission du paludisme variable a été initié : Tsironomandidy (ouest), Anjozorobe (nord) et Brickaville (est).

#### **V. Impact**

Ce projet permettra de fournir une vision globale de la diversité des vecteurs et de leur rôle dans la transmission du paludisme et décrira les flux génétiques existant entre les populations vectorielles, dont la connaissance est d'une importance capitale pour la définition de programmes de lutte antivectorielle efficaces à Madagascar. Ce projet pionnier permettra de plus d'évaluer la faisabilité d'études futures utilisant le séquençage ciblé en Afrique.

#### **VI. Productions scientifiques**

- Néant

Entomo-BioCompét		Bioécologie et compétence vectorielle des puces vis-à-vis de <i>Yersinia pestis</i>	
Correspondant : <b>Mireille HARIMALALA</b>		Email : <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Ravo RAKOTOBE HARIMANANA</b> , UEM, <a href="mailto:rakotobe.harimanana@pasteur.mg">rakotobe.harimanana@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy RASOLOFO</b> , Direction Scientifique, <a href="mailto:vrasolof@pasteur.mg">vrasolof@pasteur.mg</a> - <b>Romain GIROD</b> , Unité d'entomologie médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023 Lieux des travaux Antananarivo et Mandritsara, Madagascar Lille, France Budget total 47 200 €	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Florent SEBBANE</b> , Institut Pasteur de Lille, Lille (France)			
Date de début : <b>01/10/2021</b>	Date de fin : <b>30/09/2024</b>		
Financements : <b>Institut Pasteur</b> : ACIP FleaVec, PIU-Plague			
Mots-clés : <b>puces, <i>Yersinia pestis</i>, bioécologie, compétence vectorielle, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Les puces (Siphonaptères) présentent un intérêt médical évident à Madagascar où la peste humaine reste endo-épidémique. Deux espèces sont confirmées vectrices du bacille pesteux tandis que d'autres pouvant être associées à l'épidémiologie de la peste sont présentes également. Ces deux espèces connues sont *Xenopsylla (X.) cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei*. Les études sur leur bioécologie progressent tandis que peu d'information est connue concernant celle de l'espèce *X. brasiliensis*, cette dernière espèce étant potentiellement associée à la transmission du bacille à Madagascar et reconnue comme étant vectrice en Afrique continentale (et ailleurs).

La réalisation d'infections expérimentales chez les puces est importante en vue de mieux connaître leur aptitude à s'infecter et à transmettre l'agent pathogène *Yersinia (Y.) pestis*. Aussi, elles permettent de déterminer les mécanismes associés à l'infection ainsi que d'autres caractéristiques intéressant la transmission du bacille.

## II. Objectifs

Les objectifs principaux étaient :

- Etudier la bioécologie de *X. brasiliensis* à Madagascar ;
- Déterminer la compétence vectorielle des puces vis-à-vis de *Y. pestis*.

## III. Méthodes

Trois sessions d'échantillonnage ont été effectuées dans quatre sites de la commune de Marotandrano, district de Mandritsara. Pour chaque session et chaque site, trois nuits de capture de petits mammifères ont été effectuées. Les puces ont été collectées sur les petits mammifères capturés et ont été conservées vivantes pour la mise en quarantaine et l'élevage en insectarium. Les manipulations d'infection expérimentale des puces ont été réalisées dans un laboratoire de niveau de sécurité biologique 2 et utilisant une souche avirulente de *Y. pestis*.

## IV. Résultats et discussion

Les sessions de capture dans le district de Mandritsara ont permis de capturer 348 petits mammifères appartenant à trois espèces à savoir *Rattus rattus* (80,2%), *Mus musculus* (10,1%) et *Suncus murinus* (9,7%). Ces mammifères ont permis de collecter 1 696 puces à savoir *Xenopsylla brasiliensis* (47,8%), *X. cheopis*

(39,4%), *Echidnophaga gallinacea* (3,2%), *Synopsyllus (S.) fonquerniei* (1,9%) et *Ctenocephalides felis strongylus* (0,2%). Particulièrement, *X. brasiliensis* et *X. cheopis* ont été trouvés infestant les trois espèces de petits mammifères mais surtout *R. rattus*.

Les manipulations d'infection expérimentale ont pu être réalisées pour *X. cheopis*, *X. brasiliensis* et *S. fonquerniei*. Des résultats préliminaires sur les manipulations d'infection des puces ont suggéré un taux de gorgement élevé au jour de l'infection (J0) pour *S. fonquerniei* (26%-45%). Les taux de mortalité pour *S. fonquerniei* et *X. cheopis* à J2 et J6 ont été élevés dans certains cas (>60%). *Synopsyllus fonquerniei* a présenté un blocage proventriculaire au delà d'une vingtaine de jours post-infection tandis que celui-ci était observé une dizaine de jour post-infection chez *X. cheopis* et *X. brasiliensis*. Les manipulations sur la transmission bactérienne sont en cours de mise au point.

Ce projet fera aussi l'objet d'un sujet de doctorat en sciences (Ravo Rakotobe Harimanana, octobre 2021 – septembre 2024).

## V. Impact

L'étude de la bioécologie des puces vectrices permet de mieux comprendre les conditions naturelles permettant à ces vecteurs de survivre dans leur milieu et d'assurer la transmission du pathogène pour lequel elles sont compétentes. Les manipulations d'infection sous conditions contrôlées de laboratoire répondent aux questionnements sur le rôle de chaque espèce vectrice dans l'épidémiologie de la maladie.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- Néant

### VI.3. Communications affichées

- **Mécanisme et déterminisme de la compétence vectorielle de *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla brasiliensis* vis-à-vis de *Yersinia pestis*.** Rakotobe Harimanana R, Sebbane F, Girod R, Harimalala M. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

Entomo-coustani		Diversité génétique d' <i>Anopheles coustani</i> et rôle dans la transmission du paludisme à Madagascar	
Correspondant : <b>Romain GIROD</b>		Email : <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - <b>Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA</b> , UEM, <a href="mailto:tsarasoa@pasteur.mg">tsarasoa@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023 Lieux des travaux Maevatanana et Antananarivo, Madagascar Paris, France Budget total \$ 10,000	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Catherine BOURGOUIN</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Catherine DAUGA</b> , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date de début : <b>01/10/2018</b>	Date de fin : <b>31/09/2023</b>		
Financement : <b>Fondation L'Oreal/UNESCO</b> : 11 <sup>th</sup> Sub-Saharan Africa Young Talent Award			
Mots-clés : <b><i>Anopheles coustani</i>, diversité génétique, rôle vecteur, paludisme, Madagascar</b>			

## 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. Les agents du paludisme sont transmis par des moustiques du genre *Anopheles*. Madagascar compte cinq espèces d'anophèles reconnues comme vecteurs majeurs : *Anopheles (An.) gambiae*, *An. arabiensis*, *An. Funestus*, *An. merus* et *An. mascarensis*. Une autre espèce reconnue comme vecteur secondaire ou occasionnel du paludisme dans certaines régions de l'Afrique subsaharienne, *An. coustani*, est très abondante et largement répartie sur le territoire malgache. Cette espèce présente un comportement trophique zoo-anthropophile et a été récemment impliquée dans la transmission du paludisme. La grande variabilité de son comportement a amené à suggérer qu'*An. coustani* pourrait rassembler plusieurs espèces jumelles. Pour tester cette hypothèse, une analyse moléculaire de plusieurs populations d'*An. coustani* de Madagascar a été initiée, en ciblant le gène mitochondrial COI et la région ITS2 de l'ADN ribosomal, classiquement utilisés dans l'étude des complexes d'espèces. Pour mieux comprendre son rôle dans la transmission du paludisme, il apparaît essentiel d'étudier de manière approfondie la diversité génétique au sein de différentes populations de ce moustique.

## II. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont de :

- Caractériser l'existence d'espèces cryptiques (jumelles) au sein de différentes populations des moustiques *An. coustani* de Madagascar.
- Evaluer la prévalence d'infection par *Plasmodium* chez les moustiques capturés chez l'homme.

## III. Méthodes

Des moustiques ont été collectés dans plusieurs localités de Madagascar par différentes méthodes. L'ADN génomique extrait à partir d'*An. coustani* a été utilisé pour caractériser le gène mitochondrial (COI) et les régions inter-géniques de l'ADN ribosomal (ITS2) nucléaire. Ces régions ont été amplifiées par PCR en utilisant des amorces consensus, puis séquencées. Les séquences ont ensuite été analysées et les haplotypes identifiés dans le but de définir des marqueurs spécifiques devant permettre de caractériser les populations (ou espèces jumelles) d'*An. coustani* de Madagascar. Pour évaluer la prévalence de l'infection

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

#### IV. Résultats et discussion

Trois sessions de collectes ont été effectuées en 2019 et 2020 dans deux villages, Ambohitromby et Miarinarivo, dans la commune d'Andriba, district de Maevatanana. Au total, 630 *An. coustani* ont été capturés sur homme, et 335 spécimens collectés avec les pièges lumineux. Par ailleurs, 20 moustiques chacun, capturés avec des pièges lumineux, dans quatre autres régions de Madagascar (nord, sud, est et le centre) ont été sélectionnés pour compléter l'étude de la diversité génétique.

L'analyse des séquences de 253 spécimens a montré la présence de trois groupes distincts avec le gène COI et de deux groupes avec ITS2 dont un groupe, plus distant, partagé par les deux gènes, suggérant la présence probable d'espèces jumelles ou d'espèces encore non répertoriées.

La détection du parasite chez les *An. coustani* capturés sur homme a permis de trouver neuf individus porteurs du parasite.

Ce projet fait l'objet d'une thèse de doctorat en sciences (Tsarasoa Andrianinarivomanana, octobre 2018 – septembre 2023).

#### V. Impact

Différentes stratégies de lutte anti vectorielle sont proposées pour impacter la transmission du paludisme mais la plupart a été développée sur la base des connaissances sur les vecteurs majeurs de *Plasmodium*. D'ailleurs, à Madagascar, le paludisme reste omniprésent, suggérant l'implication probable d'autres espèces « négligées ». Découvrir des espèces jumelles (complexe d'espèces) au sein d'*An. coustani* permettra de différencier la bionomie de chaque espèce et de caractériser leur rôle vecteur afin d'ajuster la stratégie de lutte déployée et ainsi, d'améliorer la lutte antipaludique à Madagascar.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Publications

- Néant

##### VI.2. Communications orales

- **Heterogeneity of *Anopheles coustani* populations in Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Girod R, Bourguin C, Dauga C. Society for Vector Ecology International Congress 2022. Du 19 au 23 septembre 2022. Honolulu, Hawaii, USA.

##### VI.3. Communications affichées

- Néant

Entomo-Emerge		Les puces et leurs petits mammifères hôtes associés à la maintenance et la ré-émergence de la peste	
Correspondant : <b>Mireille HARIMALALA</b>		Email : <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgrid@pasteur.mg">rgrid@pasteur.mg</a> - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:rahelinirina@pasteur.mg">rahelinirina@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Ambositra, Madagascar Paris, France Budget total 50 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Florent SEBBANE</b> , Institut Pasteur de Lille, Lille (France) - <b>Javier PIZARRO-CERDA</b> , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date de début : <b>01/10/2020</b>	Date de fin : <b>31/03/2023</b>		
Financement : <b>Institut Pasteur</b> : ACIP FleaVec			
Mots-clés : <b>puces, petits mammifères, milieu sylvatique, peste, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Avant d'infecter l'homme, le bacille pesteux circule chez les petits mammifères sauvages et résistants sans qu'il y ait épizootie. Les puces sylvatiques parasitant ces mammifères assurent la transmission d'un animal à un autre. Quand certains mammifères deviennent sensibles à l'infection et par la suite en meurent, les puces cherchent d'autres hôtes pour assurer leur survie. D'une manière accidentelle, l'homme peut être infecté selon différents scénarios. Par conséquent, la forme bubonique de la peste chez l'homme se présente 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 vecteurs et réservoirs assurant la circulation à bas bruit du bacille notamment dans les régions où la peste est endémique.

## II. Objectifs

Les objectifs principaux étaient :

- Identifier/inventorier les puces et leurs petits mammifères hôtes dans les milieux forestiers et dans les habitations humaines adjacentes ;
- Déterminer le portage de *Yersinia (Y.) pestis* par les puces vectrices et les petits mammifères réservoirs et isoler les souches bactériennes.

## III. Méthodes

Les sites investigués étaient situés dans la commune d'Ambalamanakana, district Ambositra, se trouvant dans la région des Hauts-Plateaux Centraux. Ces sites étaient composés de zones forestières (N=2) incluant l'aire protégée d'Ankazomivady et des hameaux adjacents du Fokontany Maninaivo (N=8).

Des pièges de types BTS ( $N_{\text{foret}}=30$ ,  $N_{\text{hameau}}=60$ ) et Sherman ( $N_{\text{foret}}=30$ ,  $N_{\text{hameau}}=60$ ) ont été déposés dans les deux types de sites tandis que des pièges trous (pitfalls) ont été déposés dans les zones forestières uniquement ( $N_{\text{foret}}=33$ ). Cinq nuits de capture ont été effectuées par site. Les échantillons de sérum, de rats et les puces collectés ont été utilisés pour détecter et isoler le bacille pesteux par des méthodes bactériologiques (culture et isolement) et moléculaires (PCR).

## IV. Résultats et discussion

Trois sessions d'échantillonnage ont pu être réalisées pendant la période 2021-2022. Au total, 353 petits mammifères ont été capturés dans les deux types de milieux (sylvatique et domestique). Ils ont été identifiés appartenant aux genres/espèces *Hemicentetes nigriceps* (N=2 ; 0,6%), *Microgale* sp. (N=13 ; 3,7%), *Setifer setosus* (N=5 ; 1,4%), *Suncus murinus* (N=16 ; 4,5%), *Rattus (R.) norvegicus* (N=1 ; 0,3%), *R. rattus* (N=221 ; 62,6%) et *Mus (M.) musculus* (N=95 ; 26,9%). *Suncus murinus*, *R. rattus* et *M. musculus* ont été trouvés dans les deux types de milieux alors que ces espèces sont connues comme réservoirs et hôtes du bacille pesteux.

Ces petits mammifères ont permis de collecter 335 puces. Elles ont été identifiées appartenant aux genres/espèces *Dinopsyllus* sp. (N=77 ; 23%), *Paractenopsyllus* sp. (N=7 ; 2,1%), *Synopsyllus (S.) estradei* (N=6 ; 1,8%), *S. fonquerniei* (N=193 ; 57,6%), *Xenopsylla cheopis* (N=51 ; 15,2%) et *Echidnophaga gallinacea* (N=1 ; 0,3%). *Dinopsyllus* sp., *S. estradei* et *S. fonquerniei* ont été collectées sur des petits mammifères capturés dans les deux types de milieux ; la dernière espèce étant reconnue comme un vecteur majeur de *Y. pestis* à Madagascar.

Deux souches de *Y. pestis* ont pu être isolées ; l'une sur *R. rattus* et l'autre sur *S. fonquerniei*. Chez les puces, le taux de positivité à *Y. pestis* était de 1,4% (3 échantillons positifs sur 221 testés).

## 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 permettent de confirmer la maintenance de la peste dans ces milieux sauvages. Aussi, ces informations contribuent à mieux déterminer les risques de transmission dans les milieux anthropisés avoisinants les milieux sauvages.

## VI. Productions scientifiques

- Néant



Entomo-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 : <b>Luciano TANTELY</b>		Email : <a href="mailto:lucinambi@pasteur.mg">lucinambi@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72		
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Philippe DUSSART</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:pdussart@pasteur.mg">pdussart@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux 24 districts de Madagascar  Budget total 228 081 €		
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Hélène GUI</b> S, CIRAD, Phnom Penh (Cambodge) - <b>Annelise TRAN</b> , CIRAD, Montpellier (France) - <b>Thomas WALKER</b> , LSHTM, Londres (Royaume Uni) - <b>Jean-Michel HERAUD</b> , Institut Pasteur du Sénégal, Dakar (Sénégal)				
Date de début : <b>01/08/2018</b>	Date de fin : <b>01/08/2022</b>			Durée (mois) : <b>48</b>
Financement : <b>Wellcome Trust</b> : International Training Fellowship grant				
Mots-clés : <b>Moustiques, arbovirus, risque vectoriel, modélisation, Madagascar</b>				

## I. Contexte et justification

Les virus de la fièvre de la Vallée du Rift (FVR) et de la fièvre West Nile (FWN) présentent une large distribution à Madagascar. Ces arbovirus sont transmis à l'homme et aux animaux domestiques ou sauvages par piqûre des moustiques infectés. Les investigations entomologiques menées sur 25 sites d'étude répartis sur l'ensemble du territoire malgache lors de la première année de ce projet (2019) ont permis de collecter 1 177 femelles gorgées appartenant à dix espèces de moustiques dont *Culex (Cx.) antennatus* (n=610) et *Cx. quinquefasciatus* (n=281) qui sont des vecteurs majeurs reconnus des deux arbovirus. En 2021, quatre catégories d'hôtes vertébrés ont été identifiées par PCR : l'homme, le zébu, les petits ruminants (caprins et ovins) et les oiseaux. En 2022, en vue d'identifier et prédire les zones et les périodes à haut risque de transmission de la FVR et de la FWN, des analyses des variables climatiques et environnementales influençant les comportements trophiques de ces espèces ont été entreprises.

## II. Objectifs

Ce projet vise à identifier les risques d'émergence ou/et de maintenance de la FVR et de la FWN à Madagascar. Pour l'année 2022, l'objectif secondaire était d'identifier les facteurs environnementaux et climatiques influençant les indices de repas de sang des vecteurs majeurs de ces deux arbovirus, collectés au cours d'une année durant, dans différentes régions de Madagascar.

## III. Méthodes

Sur les 891 femelles gorgées de *Cx. antennatus* et *Cx. quinquefasciatus*, des analyses multivariées utilisant la beta-régression ont été effectuées pour expliquer séparément l'indice de repas de sang pris sur homme (HBI), pris sur zébu (CaBI), pris sur oiseaux (BiBI) et pris sur les petits ruminants (LRuBi). L'illumination de la lune, la température moyenne (Tp1.3), l'humidité relative moyenne (Rh1.3) et la précipitation cumulée (Pre1.3) un à trois jours avant les périodes d'échantillonnage influençaient les indices de repas de sang observés. La fonction dredge du package R MuMIn a été exécutée pour générer toutes les combinaisons

possibles de covariables afin de construire un modèle final pour chaque espèce, chaque indice de repas de sang.

## IV. Résultats et discussion

Cette étude a fourni pour la première fois des informations sur les facteurs pouvant entraîner les variations de l'indice de repas de sang des moustiques vecteurs à Madagascar. Les principales variables modulant les indices de repas de sang pris par *Cx. antennatus* étaient la phase lunaire, la température, l'humidité relative et les précipitations. L'absence d'effet de ces variables sur ceux de *Cx. quinquefasciatus* reflète probablement des différences dans les aspects de la biologie des moustiques et dans les environnements intérieurs et extérieurs.

**Tableau 1 :** Effets des variables retenues dans les modèles finaux sur l'Incidence Rate Ratio (IRR) des indices de repas pris sur l'homme (HBI), sur les zébus (CaBI), sur les oiseaux (BiBI) et sur les petits ruminants (LRuBI) pour les espèces *Cx. antennatus* et *Cx. quinquefasciatus* (intervalle de confiance à 95%).

	<i>Cx. antennatus</i>				<i>Cx. quinquefasciatus</i>			
	Var.fitModel	IRR	CI	p	Var.fitModel	IRR	CI	p
<b>HBI</b>	(Intercept)	0.03	0.00 – 0.88	<b>0.042</b>	(Intercept)	2.12	0.74 – 6.0	0.162
	Pre1 3	0.97	0.94 – 0.99	<b>0.019</b>	NDVI	0.99	0.97 – 1.0	0.266
	Rh1 3	1.05	1.00 – 1.10	<b>0.036</b>	-	-	-	-
<b>CaBI</b>	(Intercept)	335.12	11.45 – 98	<b>0.001</b>	(Intercept)	6.43	0.27 – 15	0.249
	Pre1 3	1.03	1.00 – 1.06	<b>0.042</b>	Tp1 3	0.90	0.79 – 1.0	0.104
	Rh1 3	0.92	0.88 – 0.96	<b>&lt;0.001</b>	-	-	-	-
<b>BiBI</b>	(Intercept)	0.38	0.23 – 0.63	<b>&lt;0.001</b>	(Intercept)	0.58	0.35 – 0.9	<b>0.035</b>
	illumination	1.01	1.00 – 1.02	<b>0.038</b>	Pre1 3	1.02	0.99 – 1.0	0.158
<b>LRuBI</b>	(Intercept)	0.17	0.10 – 0.28	<b>&lt;0.001</b>	(Intercept)	0.17	0.10 – 0.2	<b>&lt;0.001</b>
	Pre1 3	1.01	0.99 – 1.03	0.499	Pre1 3	1.01	0.99 – 1	0.499

## V. Impact

La connaissance des préférences trophiques des moustiques vecteurs complète les informations disponibles et permettant d'orienter dorénavant les travaux vers la mise au point d'un modèle prédictif du risque de transmission de la FVR et de la FWN à Madagascar.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Surveillance des moustiques vecteurs d'arbovirus à Madagascar : le projet M2Moka.** Tantely ML, Guis H, Garros C, Tran A, Cêtre Sossah C, Heraud JM, Andriamandimby SF, Lacoste V, Walker T, Girod R. Atelier régional "Risque vectoriel, changement climatique et santé". Du 21 au 24 juin 2022. Flic-en-Flac, Maurice.

### VI.3. Communications affichées

- Néant

Entomo-ModelVect		Étude de la dynamique des moustiques vecteurs d'arbovirus en zone péri-urbaine d'Antananarivo, capitale de Madagascar	
Correspondant : <b>Luciano TANTELY</b>		Email : <a href="mailto:lucinambi@pasteur.mg">lucinambi@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar  Budget total 4 593 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Hélène GUI</b> S, CIRAD, Phnom Penh (Cambodge) - <b>Annelise TRAN</b> , CIRAD, Montpellier (France) - <b>Christophe REVILLION</b> , Université de La Réunion, St-Pierre, La Réunion (France) - <b>Vincent HERBRETEAU</b> , IRD, Phnom Penh (Cambodge)			
Date de début : <b>01/01/2017</b>	Date de fin : <b>31/04/2018</b>		
Financement : <b>CIRAD</b>			
Mots-clés : <b>Moustiques vecteurs, maladies transmises par les moustiques, facteurs climatiques et environnementaux, zone périurbaine, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Le taux de croissance de la population humaine a augmenté dans les zones urbaines et périurbaines d'Antananarivo, la capitale de Madagascar. Du fait de l'omniprésence des moustiques, la population exposée aux agents pathogènes à transmission vectorielle est en augmentation, ainsi que le risque d'émergence épidémique. La présente étude visait à identifier et caractériser les moteurs de la dynamique de l'abondance des moustiques vecteurs d'arboviroses dans une écurie située en zone périurbaine de la capitale Antananarivo. Pour cela, une étude longitudinale a été réalisée, d'une durée de 16 mois, à partir de janvier 2017 et consistant en une série de captures bimensuelles de moustiques à proximité de différents types d'hôtes. Les moustiques ont été collectés à l'aide de six pièges lumineux placés à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations. L'analyse descriptive de ces collectes a été présentée antérieurement.

## II. Objectifs

L'objectif au cours de l'année 2022 a été de développer des modèles statistiques afin d'identifier les facteurs à l'origine des variations d'abondance des différentes espèces de moustiques, notamment celles d'intérêt médico-vétérinaire.

## III. Méthodes

Des modèles linéaires généralisés multivariés ont été développés avec les variables de réponse de densités intérieures et extérieures des quatre principales espèces de moustiques, et l'illumination de la lune, environnementale (différence normalisée Végétation Index et Normalized Difference Water Index) et des variables climatiques (température, humidité relative et précipitations) comme variables explicatives.

## IV. Résultats et discussion

Pour rappel, 46 737 moustiques appartenant à 20 espèces réparties dans 15 genres ont été collectés. *Culex antennatus* (68,9%), *Culex quinquefasciatus* (19,8%), *Culex poicilipes* 16 (3,7%) et *Anopheles gambiae* (2,3%) étaient les espèces les plus abondantes. En particulier, les variations d'abondance de ces quatre espèces d'intérêt ont fait l'objet de plusieurs modélisations statistiques. Il a été montré que les densités de

moustiques des différentes espèces étaient sous l'influence de l'illumination de la lune et de certains facteurs climatiques interagissant selon différentes périodes de décalage. Les modèles s'intéressant aux collectes extérieures ont permis de prédire les variations bihebdomadaires et saisonnières des densités de moustiques, tandis que les modèles s'intéressant aux collectes intérieures les variations saisonnières uniquement (Figure 1).

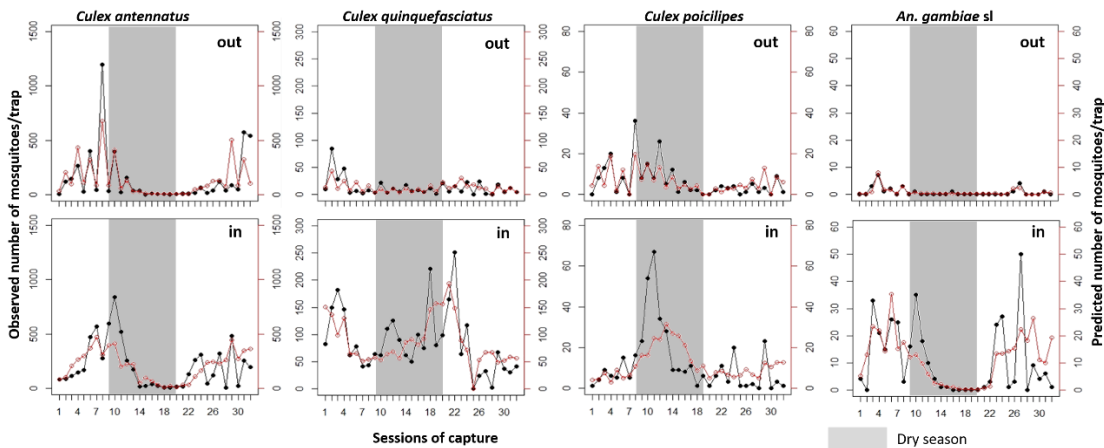


Figure 1 : Prédiction de la densité des quatre espèces les plus abondantes selon les huit modèles finaux à partir des pièges placés à l'intérieur (in) et à l'extérieur (out) des habitations humaines.

## V. Impact

L'identification des facteurs modulant la dynamique des populations de moustiques vecteurs est une première étape vers le développement de modèles de transmission des agents pathogènes qu'ils transmettent (modèles  $R_0$ ), modèles qui sont essentiels pour informer les acteurs de la santé publique sur les périodes à risque d'émergence de maladies vectorielles.

## VI. Productions scientifiques

- Néant

Entomo-Pulex		Rôle de la puce de l'homme, <i>Pulex irritans</i> , dans la transmission de la peste à Madagascar	
Correspondant : <b>Romain GIROD</b>		Email : <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarison RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Lalangina, Ambositra et Antananarivo, Madagascar Atlanta, USA  Budget total \$ 25,000	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Adelaide MIARINJARA</b> , Emory University, Atlanta (USA)			
Date de début : <b>01/06/2022</b>	Date de fin : <b>01/06/2023</b>		
Financements : - <b>ASTMH</b> : Centennial Travel Award - <b>Branco Weiss fellowship</b>			
Mots-clés : <b>puce, infestation, <i>Pulex irritans</i>, peste, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Les échantillonnages de puces pendant les épidémies de peste à Madagascar ont rapporté que les ménages étaient fréquemment infestés par la puce de l'homme *Pulex (P.) irritans*, dans une ampleur rarement trouvée dans d'autres pays déclarant des cas de peste humaine. La sévérité de l'infestation par les puces varie considérablement d'un ménage à l'autre. Cependant, la raison d'une telle disparité est mal comprise. À Madagascar, les puces du rat sont la seule cible des efforts de lutte antivectorielle, et uniquement dans le cadre de l'atténuation de l'épidémie de peste. Malheureusement une infestation des habitations humaines par les puces constitue une préoccupation mineure pour la santé publique, malgré un rôle suspect de la puce de l'homme dans la transmission de la peste. Les recherches concernant la biologie et l'écologie de *P. irritans* et les conditions dans lesquelles cette espèce peut jouer un rôle dans la transmission de la maladie à Madagascar sont rares, bien que ces connaissances soient précieuses pour développer une stratégie de lutte. Les ressources allouées à la lutte contre les ectoparasites étant limitées dans les pays en voie de développement comme Madagascar, l'identification des paramètres domestiques et des comportements humains favorisant l'abondance des puces est essentielle pour développer des mesures préventives pouvant être mises en œuvre au niveau des ménages.

## II. Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'identifier les caractéristiques au niveau des ménages qui influencent l'abondance de *P. irritans*.

## III. Méthodes

La méthodologie reposait sur une enquête et une observation des ménages dans quatre villages ruraux de la zone d'endémie pesteuse de Madagascar : Nanda et Alakamisy Ambohimaha dans le district de Lalangina ; ainsi que Soafandry et Ambohipanalina dans le district d'Ambositra. Un questionnaire structuré et semi structuré a été administré au chef de famille ciblant environ 30 ménages sélectionnés au hasard par village. Pour chaque ménage, des puces libres ont été capturées à l'aide d'un piège à bougie par ménage pendant trois nuits consécutives. Ensuite les espèces des puces capturées ont été identifiées au laboratoire. Nous avons mesuré l'intensité de l'infestation par les puces à l'aide de l'indice pulicidien (le nombre de puce total divisé par le nombre d'habitant par ménage), représentant le nombre hypothétique

de puces piquant chaque membre du ménage. Une analyse univariée et multivariée (generalized linear model) a été effectuée pour identifier les facteurs influençant l'intensité (forte ou faible) de l'index pulicidien.

#### IV. Résultats et discussion

Au total, 3 740 puces ont été collectées pendant trois nuits dans 117 ménages, *P. irritans* représentant 99% du total, confirmant les études précédentes. Le nombre de puce par ménage variait de 0 à plus de 300 pour les trois nuits consécutives d'échantillonnage. L'indice pulicidien médian était de 4,43, les indices minimum et maximum étant de 0 et 33 respectivement. Pour l'analyse des prédicteurs, un index pulicidien inférieur ou égal à la médiane a été qualifié de « faible » et un index supérieur à la médiane a été qualifié de « fort ». Une forte infestation de puces libres a été associée au type de toiture et de plancher dans les maisons, avec un risque plus élevé pour les ménages vivant sous une toiture en chaume et ayant un plancher couvert de natte traditionnelle. Faire partie d'une famille nombreuse (plus de cinq membres) ainsi qu'élever plus de cinq poules font aussi partie des prédicteurs d'une forte infestation de puces trouvées dans cette étude.

Nos résultats confirment que les ménages d'une région d'endémie pesteuse de Madagascar sont fortement infestés par *P. irritans*. Les prédicteurs identifiés dans cette analyse préliminaire suggèrent qu'une amélioration du logement et une meilleure gestion du bétail pourraient alléger le fardeau des puces dans les villages ruraux connaissant une forte infestation de puces. Ainsi, une analyse plus approfondie sera menée en incorporant de nouveaux prédicteurs. L'effet des prédicteurs peut tout aussi bien dépendre des caractéristiques du village. De plus, les facteurs de risque socio-écologiques observés pour l'infestation par les puces suggèrent la nécessité d'avancer dans les stratégies de lutte contre les vecteurs de la peste à Madagascar. Comme *P. irritans* a été confirmée infectée par la bactérie *Yersinia pestis* lors d'épidémies précédentes, nos résultats soulignent la nécessité d'établir l'importance épidémiologique de cette espèce.

#### V. Impact

La détermination du rôle de la puce de l'homme, *P. irritans*, dans l'épidémiologie de la peste à Madagascar pourrait suggérer de nouvelles orientations stratégiques pour la lutte contre les vecteurs de la maladie dans les zones d'endémie.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Publications

- Néant

##### VI.2. Communications orales

- Néant

##### VI.3. Communications affichées

- **Socio-ecological risk factors associated with rural household flea infestations in the plague endemic area of Madagascar.** Raveloson OA, Mugel S, An N, Andriamiadanarivo A, Girod R, Gillespie TR, Miarinjara A. Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Le 31 octobre 2022. Seattle, United States of America.

Entomo-SPILOVER		Virôme à haute résolution appliqué aux moustiques et identification de la circulation d'arbovirus chez l'homme	
Correspondant: <b>Romain GIROD</b>		Email: <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> Tél: +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Philippe DUSSART</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:pdussart@pasteur.mg">pdussart@pasteur.mg</a> - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a> - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> - <b>Luciano TANTELY</b> , UEM, <a href="mailto:lucinambi@pasteur.mg">lucinambi@pasteur.mg</a> - <b>Matthieu SCHOENHALS</b> , Unité IMI, <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a> - <b>Laurence RANDRIANASOLO</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a> - <b>Vaomalala RAHARIMANGA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:rvmalala@pasteur.mg">rvmalala@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Mahajanga et Antananarivo, Madagascar Paris, France  Budget total 249 631 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Amal BENNOUNA</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Lalatiana HOASY</b> , DRS de Boeny, MSP, Mahajanga (Madagascar) - <b>Marc ELOIT</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Sarah TEMMAM</b> , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date de début : <b>01/10/2020</b>	Date de fin : <b>31/09/2023</b>		
Financement : <b>Institut Pasteur : PTR SPILLOVER</b>			
Mots-clés : <b>Moustiques, virôme, arbovirus, séroprévalence, NGS, nouveaux virus, Madagascar</b>			

## 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 ou 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.

## III. Méthodes

En février 2022, une nouvelle investigation entomologique a été réalisée dans les trois fokontany de la ville de Mahajanga déjà investigués en 2021. Le protocole de collecte et de traitement des moustiques a été identique : utilisation de pièges lumineux, pièges BG-sentinel, puits de Muirhead-Thomson, moustiquaires-pièges, identifications morphologiques sur site, poolage et conservation en azote liquide le temps du transfert à l'IPM puis à -80°C, extraction des ARN au Trizol et envoi à l'Institut Pasteur à Paris.

En 2022, l'étude observationnelle transversale et prospective initiée à Mahajanga a été poursuivie afin de collecter des échantillons de sang de patients présentant un syndrome fébrile. Ces échantillons ont ensuite été testés par différentes approches sérologiques et moléculaires vis-à-vis de certains arbovirus.

#### IV. Résultats et discussion

En février 2022, 2 779 moustiques appartenant à dix espèces et trois genres ont été collectés : *Aedes* (quatre espèces), *Anopheles* (deux espèces) et *Culex* (quatre espèces). L'espèce *Culex quinquefasciatus* constituait à elle seule 90,8% (2 524) des collectes. Suite aux deux sessions de collectes réalisées (novembre 2021 et février 2022), 360 lots monospécifiques contenant chacun 1 à 10 moustiques appartenant aux genres *Anopheles*, *Aedes* ou *Culex* et intégrant au moins 12 espèces ont été constitués. Les analyses moléculaires ont permis de détecter des arbovirus non encore classifiés qui affectent principalement les vertébrés, les arthropodes et les plantes. Ces virus étant plus diversifiés chez le genre *Aedes*, une investigation supplémentaire ciblant la collecte de ce genre a été programmée.

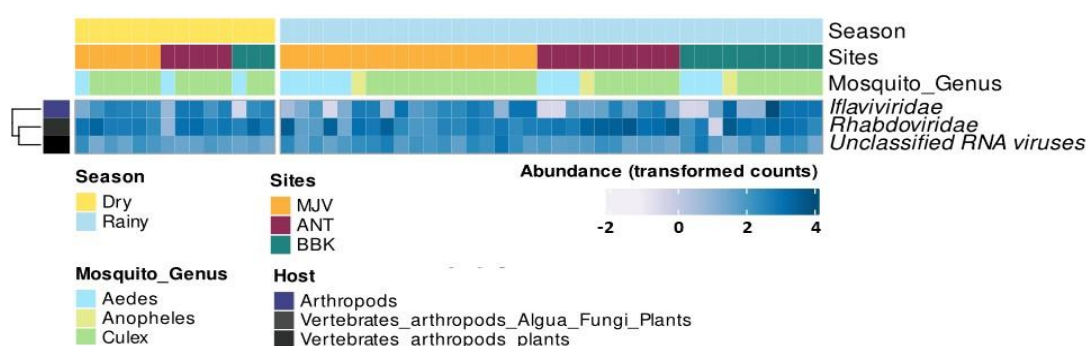


Figure 1 : Abondance relative des familles d'arbovirus les plus abondantes chez les moustiques.

Concernant l'étude prospective chez l'homme, celle-ci a commencé le 6 décembre 2021 à Mahajanga. Au total, au 31 décembre 2022, 841 patients fébriles ont été inclus dans l'étude. Les examens directs n'ont montré aucune infection ni par le virus Chikungunya, ni par le virus de la dengue. Les examens sérologiques n'ont pas mis en évidence une circulation récente de ces virus.

#### V. Impact

Les résultats permettront de développer de nouveaux outils moléculaires et sérologiques pour leur surveillance en populations humaines.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Publications

- Néant

##### VI.2. Communications orales

- **First steps for virome analysis of mosquito populations combined to the quest for novel human arboviruses in Madagascar.** Bennouna A, Tantely ML, Temmam S, Ambinintsoa MF, Andriamandimby SF, Schoenhals M, Randremanana RV, Randrianasolo L, Pérot P, Regnault B, Bigot T, Chrétien D, Raharinosy V, Dussart P, Lacoste V, Girod R, Eloit M. Journées départementales de Virologie 2022 de l'Institut Pasteur. Du 16 au 18 mai 2022. Le Pouliguen, France.

##### VI.3. Communications affichées

- Néant



Entomo-Vecteurs		Diversité et rôle vecteur des insectes hématophages négligés (hors Culicidae) à Madagascar.	
Correspondant : <b>Luciano TANTELY</b>		Email : <a href="mailto:lucinambi@pasteur.mg">lucinambi@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - <b>Romain GIROD</b> , UEM, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>			
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Hélène GUI</b> S, CIRAD, Phnom Penh (Cambodge) - <b>Claire GARROS</b> , CIRAD, Montpellier (France) - <b>Thiery BALDET</b> , CIRAD, Sainte-Clotilde, La Réunion (France) - <b>Karien LABUSCHAGNE</b> , ARC, Pretoria (South Africa) - <b>Fano RANDRIANAMBININTSOA</b> , Université Champagne-Ardennes, Reims (France) - <b>Jerôme DEPAQUIT</b> , Université Champagne-Ardennes, Reims (France) - <b>Jose PIETRI</b> , University of South Dakota, Vermillion (Etats-Unis)			
Date de début : <b>01/08/2018</b>	Date de fin : <b>01/08/2022</b>	Durée (mois) : <b>48</b>	
Financement : <b>Wellcome Trust</b> : International Training Fellowship grant			
Mots-clés : <b>Insectes hématophages, agents pathogènes, risque vectoriel, Madagascar</b>			

Date de rédaction  
28/02/2023

Lieux des travaux  
24 districts de  
Madagascar

Budget total  
228 081 €

## I. Contexte et justification

La transmission de différents agents infectieux incluant des virus, des bactéries, des filaires, et des plasmodiums nécessite souvent l'intervention d'insectes hématophages. Le rôle de ces insectes, autres que les moustiques, dans l'épidémiologie de nombreuses maladies est mal connu notamment à Madagascar et reste négligé ou même sous-investigué. Les présents travaux, adossés au projet M2Moka, bénéficient de nombreuses collaborations avec différents partenaires au niveau international. Une étude de la diversité des insectes hématophages a été entreprise, basée sur un inventaire taxonomique réalisé au niveau des 25 sites du projet M2Moka et une recherche d'agents infectieux parasitaires, bactériens et viraux a été initiée sur certains échantillons.

## II. Objectifs

Les objectifs de ce travail sont :

- De réaliser des inventaires taxonomiques des insectes hématophages (hors Culicidae) tels que les phlébotominae (Psychodidae), les culicoides (Ceratopogonidae) et les cimicides (Cimicidae) ;
- D'analyser leur participation éventuelle à la transmission d'agents infectieux à Madagascar.

## III. Méthodes

En 2022, des pré-tris de l'espèce *Culicoides imicola* ont été réalisés à partir des collectes réalisées tous les deux mois à l'aide des pièges OVI dans 75 biotopes situés dans 25 districts couvrant les cinq régions bioclimatiques de Madagascar investigués dans le cadre du projet M2Moka en 2019.

Par ailleurs, des pré-tris de phlébotomes ont aussi été réalisés à partir des mêmes collectes. Les phlébotomes ont été collectés tous les deux mois à l'aide de pièges lumineux.

Enfin, sur 241 punaises de lit collectées à l'aide des pinces molles – 91 à Tuléar II, 5 à Sakaraha, 79 à Ambalavao, 52 à Tsiroanomandidy et 14 à Vohipeno – un séquençage métagénomique de leur ADN et des analyses bio-informatiques ont été réalisés pour identifier les agents pathogènes d'intérêt.

#### IV. Résultats et discussion

L'effort de capture des culicoides était de 1 200 heures-pièges et les pré-tris ont permis de rassembler un total de 2 093 culicoides de l'espèce *Culicoïdes imicola*.

L'effort de capture des phlébotomes était de 7 200 heures-pièges et les pré-tris ont permis de rassembler 7 696 phlébotomes.

Le séquençage métagénomique de l'ADN sur 63 adultes de *Cimex hemipterus* suivi d'analyses bio-informatiques ont révélé la détection d'une bactérie proche de *Francisella tularensis*, responsable de la tularémie.

**Tableau 1** : Abondance des insectes hématophages collectés dans 25 sites (S1-S25) de Madagascar et ayant fait l'objet de pré-tris en 2022.

Domaines	Nord					Ouest					Centre					Est					Sud					Total						
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	S19	S20	S21	S22	S23	S24	S25							
Sites																																
<i>Culicoides imicola</i>	49	209	46	103	72	63	101	105	100	96	106	103		104	100	101	38	29	24	34	100	104	103	102	100	100	2093					
Phlebotominae	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-	-	6	-	8	143	5666	1	-	-	712	574	65	74	432	7696						
Punaises de lit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52	-	79	-	-	-	-	14	-	5	91	-	-	-	241						

#### V. Impact

Cette étude suggère une implication potentielle des insectes hématophages (punaises de lit) dans l'écologie de pathogènes négligés à Madagascar. L'analyse morphologique et génétique des *Culicoides imicola* et phlébotomes est en cours dans le cadre de collaborations avec le CIRAD et l'Université Champagne-Ardenne.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Publications

- **A *Francisella tularensis*-Like Bacterium in Tropical Bed Bugs from Madagascar.** Peta V, Tantely LM, Poots R, Girod R, Pietri JE. *Vet Born Zoo Dis.* 2022;22: 58-61. doi: 10.1089/vbz.2021.0079. **IF: 2,523**

##### VI.2. Communications orales

- Néant

##### VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-AFRIBIOTA		Physiopathologie du syndrome d'entéropathie environnementale pédiatrique à Antananarivo et Bangui (volet anthropologique)	
Correspondant : <b>Elliot Rakotomanana</b>		Email: <a href="mailto:elliolfara@pasteur.mg">elliolfara@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Rindra V Rendremanana</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> - <b>Chiarella MATTERN</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 13/02/2023 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Bangui, République Centrafricaine	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Tamara Giles-Vernick</b> , Institut Pasteur (IPP), Paris (France)			
Date de début : <b>11/2017</b>	Date de fin : <b>31/12/2022</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	
Financement : <b>Fondation Total</b>		Budget total 1,600 M€ (425 822 € pour Madagascar)	
Mots-clés : <b>Malnutrition chronique, entéropathie environnementale pédiatrique, biomarqueurs, développement psycho-moteur, microbiote, socio-anthropologie</b>			

## I. Contexte et justification

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

## II. Objectifs

Mieux comprendre l'EEP par une approche multidisciplinaire : épidémiologie, socio-anthropologie, psychologie, microbiologie, immunologie et bio-informatique.

## 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 (Centre hospitalo-universitaire Mère-Enfant de Tsaralalana), au Service de chirurgie pédiatrique de l'HJRA (Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona) 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 normonutris, 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 approfondie de données portant sur l'alimentation infantile (allaitement et alimentation de complément) de 24 enfants (13 malnutris et 11 normonutris) et leur famille respective, mobilisant l'entretien semi-directif et l'observation participante, a été réalisée en 2022.

## IV. Résultats et discussion

Les représentations autour du lait maternel influent sur l'introduction de l'eau tiède, sucrée ou non, dès la naissance et surtout sur la pratique de l'allaitement exclusif. Pour la plupart des interlocutrices, le lait maternel est perçu comme un « aliment » nécessitant encore une boisson pour étancher la soif du nourrisson. Ainsi, l'eau préalablement bouillie est donnée en parallèle avec le lait maternel. D'un autre côté, la structure familiale influence les pratiques alimentaires d'un jeune enfant. Dans les familles de type élargi, une mère peut déléguer l'alimentation de son jeune enfant à d'autres adultes maternant de la famille, favorisant la diversification alimentaire très précoce (3<sup>ème</sup> mois du nourrisson) dans un milieu de vie envahi par des immondices et dans une société où la question de « partage » d'un aliment, voire entre famille, est difficile. L'exposition et la contamination précoce des jeunes enfants par les immondices sont inévitables.

## V. Impact

Les résultats de l'étude anthropologique permettront de proposer des axes d'amélioration dans la lutte contre la malnutrition.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Souillure et organisation de l'espace à Antananarivo (Madagascar). Prévenir les risques de contamination par la matière fécale humaine.** Rakotomanana E. Journée de l'Ecole Doctorale Sociétés, politique, santé publique. Le 17 mai 2022. Bordeaux, France (intervention à distance)

### VI.3. Communications affichées

- **Effets de la perception locale du lait maternel et de la structure familiale sur les pratiques alimentaires infantiles dans un quartier défavorisé à Antananarivo (Madagascar).** Rakotomanana E. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar

EPI-RC-ALERRT		African coalition for Epidemic Research, Response and Training	
Correspondant : <b>Aina HARIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Rila RATOVOSON</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa Rajerison</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 03/02/2023  Lieu des travaux CHUJRB Antananarivo, Madagascar  Budget total 125 771 €	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Mamy Randria</b> , Directeur d'établissement, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana (CHUJRB), Antananarivo, Madagascar			
Date de début : <b>01/12/2017</b>	Date de fin : <b>30/11/2022</b>		
Financement : <b>European and Developing Countries Clinical Trials Partnership</b>			
Mots-clés : <b>Epidémie, recherche clinique, Afrique sub-saharien, fièvre, formation</b>			

## I. Contexte et justification

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

## 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 bonnes pratiques de laboratoire. Le projet ALERRT compte sept 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) ;
- Assurer que les activités entreprises soient pertinentes et acceptées par la communauté et impactent le système de santé (WP6).

Le WP1 du projet est une étude sur les « aspects cliniques, gravité, prise en charge et issues des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne (projet FISSA) » et vise à décrire l'épidémiologie, les aspects cliniques, la gravité et la prise en charge des maladies fébriles, ainsi que les issues (résolution, non résolution, décès) des maladies fébriles à J7.

### III. Méthodes

Dans le cadre du WP1, nous avons mené une étude transversale. La population d'étude était constituée des patients âgés de plus de deux mois venus en consultation au niveau du CHUJRB pour une fièvre et qui n'ont pas été hospitalisés dans les deux dernières semaines. Un suivi a été effectué au 7<sup>ème</sup> (J7), 14<sup>ème</sup> (J14) et 21<sup>ème</sup> jour (J21).

### IV. Résultats et discussion

Du 1<sup>er</sup> février au 3 novembre 2021, 8.047 patients étaient venus en consultation au CHUJRB, 501 patients étaient éligibles pour l'étude. Au total, 455 patients ont été inclus dans l'étude dont 49,7% (226/455) étaient des adultes. Le sex ratio (H/F) était de 1,2 (250/205). La figure 1 montre la courbe d'inclusion mensuelle avec un nombre plus élevé d'enfants inclus au mois d'octobre.

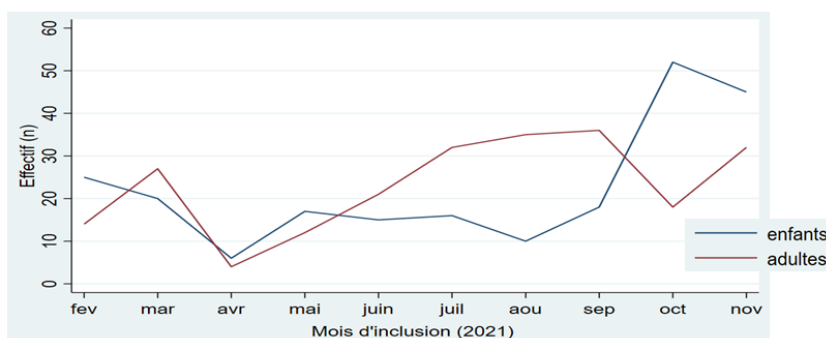


Figure 1 : Courbe d'inclusion des patients fébriles

A l'inclusion, des demandes d'examen de laboratoire ont été prescrits pour 371 patients, 54% (200/371) ont pu effectuer ces analyses ; des analyses radiographiques ont été prescrits pour 228 patients, 45% (103/228) ont pu les effectuer. Au total, 60% (275/455) des patients ont eu une issue résolue à J7. Les principaux facteurs associés à la non-résolution des signes et des décès étaient l'âge, la durée de fièvre de plus de sept jours et la présence de maladies sous-jacentes. Les principales hypothèses diagnostiques à J21 étaient la tuberculose et le paludisme.

Cette étude suggère la nécessité de mettre en place une sensibilisation de la population sur les maladies transmissibles qui sont les principales causes de fièvre et de renforcer le système de santé pour améliorer l'accès aux examens paracliniques.

### 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 pluridisciplinaires pour répondre aux épidémies et amélioration du système de santé à Madagascar.

### VI. Productions scientifiques

#### VI.1. Communications orales

- **Aspects cliniques, gravité, prise en charge et issue des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne.** Harimanana A. 9<sup>ème</sup> journée de la Société de pathologie infectieuse de Madagascar. Le 28 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

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)	
Correspondant : <b>Chiarella MATTERN</b>		Email : <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:elliotfara@pasteur.mg">elliotfara@pasteur.mg</a> - <b>Onintsoa Felicie Dianah RAKOTOARISOA</b> , EPI-RC, <a href="mailto:onintsoa@pasteur.mg">onintsoa@pasteur.mg</a>			
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Dolorès POURETTE</b> , Institut de Recherche pour le Développement, UMR 196 CEPED, Paris (France) - <b>Harivelo ANDRIANIAINA</b> , Secrétaire Exécutif du Comité National de Lutte contre le Sida, Antananarivo (Madagascar) - <b>Jonhson FIRINGA</b> , Directeur Exécutif Mad'Aids, Antananarivo (Madagascar) - <b>Jeanne Raymonde RASOLOFONIRINA</b> , Assistante Technique auprès de la Direction de Lutte contre les Maladies Transmissibles (DLMT), Antananarivo (Madagascar) - <b>Liva RAKOTOBE</b> , Coordinateur National auprès du Programme National de Lutte contre les IST/SIDA (PNLIST/SIDA), Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/12/2020</b>	Date de fin : <b>31/12/2023</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financement : <b>Agence Nationale de Recherches sur le sida et les hépatites</b>			
Mots-clés : <b>Covid-19, VIH, PvVIH, Madagascar, étude qualitative, traitement ARV, soins, coordination, acteurs</b>			
		Date de rédaction 31/01/2023	
		Lieux des travaux Antananarivo, Mahajunga, Madagascar	
		Budget total 47 923€	

## I. Contexte et justification

La Covid-19 impacte le maintien des soins des personnes vivant avec le VIH à Madagascar. Ces adaptations 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 contexte 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, pendant la crise de la Covid-19 à Antananarivo (Madagascar).

## III. Méthodes

Entre mars et juillet 2020, soixante-un 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.

## IV. Résultats et discussion

La crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19 a largement affecté l'organisation des services de santé et la prise en charge des maladies chroniques, dont le VIH. A Antananarivo, les acteurs et actrices du VIH (PvVIH, professionnels de santé, acteurs et actrices associatifs) ont ajusté leurs pratiques, dès la première

vague de l'épidémie, afin d'assurer la distribution et la récupération des médicaments antirétroviraux. Analyser ces ajustements éclaire certaines réalités et expériences du VIH dans la capitale malgache, telles que : les pratiques de care développées par les professionnels de santé en période de crise, le rôle de l'espace de soins, perçu par les PvVIH comme un espace rassurant et protecteur, les compétences développées pour maintenir le traitement médical et le lien avec les soignant.es lorsque l'accès à cet espace n'est plus garanti, le rôle invisibilisé du médiateur associatif.

## V. Impact

Les activités de transfert de connaissance, à travers la rédaction d'une note de politique, permettront de maximiser l'utilisation des résultats afin de permettre aux partenaires et acteurs de la lutte contre le VIH à Madagascar 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

- **Vers davantage de care dans la prise en charge du VIH ? Reconfiguration des collaborations entre patient.es, soignant.es, acteur.trices associatifs sous l'effet de la pandémie de Covid-19 à Antananarivo, Madagascar.** Pourette D, Rakotoarisoa O, Louault M, [Rakotomanana E](#), [Mattern C](#). Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Du 15 au 17 juin 2022. Marseille, France.

### VI.3. Communications affichées

- Néant



EPI-RC-DRUG-MIS		Pratiques de prescriptions et d'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes en milieu urbain et rural à Madagascar	
Correspondants : <b>Chiarella MATTERN</b> <b>Daouda KASSIE</b>		Emails : <a href="mailto:chiarella@pasteur.mg">chiarella@pasteur.mg</a> <a href="mailto:daouda.kassie@cirad.fr">daouda.kassie@cirad.fr</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Anou DREYFUS</b> , Unité Epidémiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:anou.dreyfus@pasteur.mg">anou.dreyfus@pasteur.mg</a> - <b>Aina HARIMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a> - <b>Emilia BRAZY-NANCY</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:e.brazy@pasteur.mg">e.brazy@pasteur.mg</a> - <b>Sitraka RAKOTOSAMIMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:raksitraka@pasteur.mg">raksitraka@pasteur.mg</a> , - <b>Timothee Herizo Yvan RAZAFINDRABESA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:timothee@pasteur.mg">timothee@pasteur.mg</a> - <b>Nasaina RAHARISOA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:nasaina@pasteur.mg">nasaina@pasteur.mg</a> - <b>Volatiana RANDRIAFARANIAINA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:volatiana@pasteur.mg">volatiana@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 03/02/2023  Lieux des travaux Majunga, Madagascar  Budget total 66 594,45 €	
Co-investigateurs hors IPM: - <b>Rivo NOELSON</b> , U.S. Agency for International Development (USAID), Antananarivo (Madagascar) - <b>Voahirana RAVOLOLOMIHANTA</b> , Direction de la Santé Familiale (DSFa), Antananarivo (Madagascar) - <b>Antso Hasina RAHERINANDRASANA</b> , Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Épidémiologique et Riposte (DVSSER), Antananarivo (Madagascar) - <b>Feno RAKOTOARIMANANA</b> , Accessible Continuum of Care and Essential Services Sustained (ACCESS), Antananarivo (Madagascar) - <b>Jean René RANDRIASAMIMANANA</b> , Market Partnership and Access to Commodities Together (IMPACT), Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/12/21</b>	Date de fin : <b>30/09/23</b>		
Financement : <b>USAID</b>			
Mots-clés : <b>Étude mixte, automédication, antibiotiques, santé maternelle, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Chaque année dans les pays à faible revenu, 7 millions d'infections bactériennes néonatales graves surviennent. Dans ces pays, de multiples facteurs conduisent à l'émergence et la propagation de bactéries résistantes aux médicaments. Les principaux facteurs contribuant à ce phénomène sont l'usage abusif et la disponibilité des antibiotiques sans ordonnance. Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits aux femmes enceintes. L'utilisation excessive des antibiotiques par les femmes enceintes et allaitantes peut comporter des risques comme des effets indésirables sur l'efficacité de l'allaitement, des changements microbiens et des risques pour la santé publique. A Madagascar, l'automédication est une pratique courante. Le choix de l'automédication est basé sur une volonté de guérison à moindre coût. Les produits pharmaceutiques autoconsommés peuvent être achetés dans des points de vente formels ou informels qui regroupent les marchands ambulants des grands marchés qui approvisionnent ensuite les épiceries en médicaments et enfin les commerces et boutiques exclusivement dédiés à la vente de médicaments pharmaceutiques. Outre les médicaments antipyrétiques, les antalgiques

(paracétamol et ibuprofène), anti-inflammatoires (Diclofénac®), plusieurs familles d'antibiotiques ont été observés (amoxicilline, métronidazole, cotrimoxazole et tétracycline).

## II. Objectifs

Analyser les pratiques d'utilisation et les effets possibles perçus d'antibiotiques antimicrobiens chez les femmes enceintes et allaitantes.

## III. Méthodes

Cette recherche mobilise la Méthode Q (méthode mixte) et porte sur 115 femmes enceintes et allaitantes. 44 entretiens semi-directifs ont été conduits en complément auprès des prescripteurs et distributeurs d'antibiotiques dans les deux zones de recherche (Mahajanga I et Mahajanga II). La collecte des données a été réalisée entre juin et septembre 2022.

## IV. Résultats et discussion

### Méthode mixte : résultats préliminaires descriptifs

Sur les 115 femmes incluses dans l'étude mixte 59 (51%) résidaient en milieu urbain (Mahajanga I) et 56 (49%) en milieu rural (Mahajanga II). Quatre-vingt-huit pourcent (88% ; 101/115) étaient des femmes allaitantes et 12% (14/115) des femmes enceintes. Elles étaient âgées de 14 à 44 ans et la majorité soit 72% (83/115) avaient le niveau scolaire secondaire. Des analyses statistiques (analyses en composantes principales et analyses multivariées) ainsi que des analyses thématiques sont en cours.

### Méthode qualitative :

Les analyses sont en cours.

## V. Impact

Les résultats de cette étude permettront d'orienter les interventions des politiques de gestion des antibiotiques et permettront d'aiguiller les recommandations nationales ou des stratégies SBC (changement social et comportemental) pour soutenir les « bonnes pratiques » d'utilisation d'antibiotiques en communauté.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- Néant

### VI.3. Communications affichées

- **Perceptions des femmes enceintes et allaitantes de l'utilisation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques en milieu urbain à Majunga I, Madagascar.** Kassié D, Rakotosamimanana S, Harimanana A, Dreyfus A, Brazy-Nancy E, Noelson R, Rakotoharimanana F, Randriasamimanana JR, Ravololomihanta V, Raherinandrasana AH, Razafimdrabesa THY, Mattern C. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 Septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

EPI-RC-HCW-2		Évaluation des facteurs de risque d'infection par le Coronavirus SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé des centres hospitaliers de référence de la prise en charge des cas de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar	
Correspondant : <b>Rila RATOVOSON</b>		Email : <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, <a href="mailto:rindrem@pasteur.mg">rindrem@pasteur.mg</a> - <b>Matthieu SCHOENHALS</b> , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses, <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar  Budget total 163 924€	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Mamy Jean de Dieu RANDRIA</b> , Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo (Madagascar) - <b>Rado RAZAFIMAHATRATRA</b> , CHU Anosiala, Antananarivo (Madagascar) - <b>Lova Narindra RANDRIAMANANTSOA</b> , CHU Andohatapenaka, Antananarivo (Madagascar) - <b>Mihaja RABERAHONA</b> , CHU Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/04/2020</b>	Date de fin : <b>06/07/2022</b>		
Financement : <b>Commission Européenne</b>			
Mots-clés : <b>Madagascar, COVID-19, épidémie, personnels de santé</b>			

## I. Contexte et justification

Comprendre l'infection à SARS-CoV-2 chez les personnels de santé est important non seulement pour caractériser les schémas de transmission du virus et les facteurs de risque d'infection, mais aussi pour prévenir l'infection future liée aux soins de santé pour informer et mettre à jour les mesures de prévention et de contrôle des infections et pour réduire la transmission secondaire du SARS-CoV-2 dans les établissements de soins de santé.

Ce projet de recherche a été conçu pour étudier la diffusion de l'infection et les facteurs de risque d'infection à SARS-CoV-2 chez les personnels de santé. Son protocole constitue une adaptation du protocole développé par l'OMS pour les personnels de santé. Une enquête sérologique permet de connaître le niveau d'immunité des personnels de santé après la survenue des différentes vagues.

## II. Objectifs

### 1. Objectifs principaux :

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

### 2. Objectifs secondaires :

- Étudier les caractéristiques cliniques de l'infection chez les personnels de santé ;
- Estimer la part des formes asymptomatiques parmi les personnels de santé ;

- Déterminer la séroprévalence SARS-CoV-2 en pré et en post exposition à des cas cliniquement confirmés ;
- Déterminer la présence d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 chez les personnels de santé suite à différents types d'immunisations (vaccinations et/ou infections naturelles) pour Madagascar et aussi pour Bangui et le Cameroun ;
- Décrire les mesures de prévention et de contrôle des infections chez les personnels de santé et leur influence sur la transmission.

### III. Méthodes

L'étude s'est déroulée en deux étapes. En 2020, il s'agissait d'une étude de cohorte prospective des personnels de santé susceptibles d'être exposés au SARS-CoV-2 dans les CHU à Antananarivo appelés à prendre en charge les premiers patients infectés par le SARS-CoV-2 (projet HCW). En 2022, une étude transversale a été mise en place pour estimer la séroprévalence SARS-CoV-2 en période de fin d'épidémie (projet HCW-2). Un questionnaire standardisé identique à celui utilisé à l'inclusion en 2020 et un prélèvement sanguin de 5 ml a été réalisé auprès des participants pour déterminer la séroprévalence en période de post-exposition. Elle a été réalisée dans trois CHU à Antananarivo : le CHU Joseph Raseta Befelatanana, le CHU Anosiala et le Centre Hospitalier de Soavinandriana.

### IV. Résultats et discussion

Pour l'enquête sérologique transversale, la collecte des données s'est déroulée du 13 mai au 23 juin 2022. Au total, 558 personnels de santé éligibles ont été invités et 512 (91,7%) ont accepté dont 19 avaient participé à l'étude en 2020. Les participants étaient à prédominance féminine (59,4%). Les médecins représentaient 21,9% des participants, les étudiants en médecine 14,1%, les paramédicaux étaient de 35,4% et les autres fonctions étaient de 28,7%. L'âge médian était de 31,1 ans et 31,2 % ont déclaré avoir au moins une comorbidité. La séroconversion au SARS-CoV-2 chez les personnels de santé a été estimée à 36,6% à la fin du suivi durant l'étude en 2020. La séropositivité a augmenté de 75,2% en 2022. La détermination des titres d'anticorps neutralisant chez les participants est encore en cours de réalisation (IMI, IPM). En parallèle, des échantillons de personnels de santé de Bangui (N=140) et de Cameroun (N=350) seront réceptionnés à Madagascar et seront traités de la même façon pour une étude comparative.

### V. Impact

Cette étude a confirmé que les personnels de la santé sont exposés à un risque élevé de contracter une infection par le SARS-CoV-2. La promotion de la vaccination des personnels de santé est une stratégie importante non seulement pour les protéger et réduire l'absentéisme suite à l'infection du personnel, mais aussi pour réduire les infections nosocomiales potentielles chez les patients hospitalisés.

### VI. Productions scientifiques

#### VI.1. Publications

- **SARS-CoV-2 infection rate in Antananarivo frontline health care workers, Madagascar.** Ratovoson R\*, Raberahona M\*, Razafimahatratra R\*, Randriamanantsoa L\*, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, Dussart P, Heraud JM, Jean de Dieu de Randria M, Schoenhals M, Randremarana RV. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022; 16(6):994-1003. doi: 10.1111/irv.13022. **IF : 4,380**.

## VI.2. Communications orales

- **Enquête sur les infections par COVID-19 chez les personnels de santé, Antananarivo.** Ratovoson R, Raberahona M, Razafimahatratra R, Randriamanantsoa L, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, Dussart P, Heraud JM, Randria MJD, Schoenhals M, Randremanana RV. Journées scientifiques de la Société de Pathologies Infectieuses de Madagascar. Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

## 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 : <b>Rindra V Randremanana</b>		Email : <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa Rajerison</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Ravaka Randriamparany</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rn.randriamparany@pasteur.mg">rn.randriamparany@pasteur.mg</a> - <b>Hanitra Razananaivo</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:rhanitra@pasteur.mg">rhanitra@pasteur.mg</a> - <b>Chiarella Mattern</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> - <b>Elliot Fara Nandrasana Rakotomanana</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:elliolfara@pasteur.mg">elliolfara@pasteur.mg</a> - <b>Elodie Chevallier</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:chevallier@pasteur.mg">chevallier@pasteur.mg</a> - <b>Anjaratiana Andriamandimbisoa</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:anjaraandriam@gmail.com">anjaraandriam@gmail.com</a> - <b>Sonia Rafiringa</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:sonia@pasteur.mg">sonia@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 18/01/2022  Lieux des travaux District Ambositra, Manandriana, Arivonimamo, Ankazobe, Anjozorobe, Manjakandriana, Moramanga, Ambohimahasoa, Vohibato, Tsiroanomandidy, Betafo, Miarinarivo Madagascar Budget total 1 435 150 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Mamy Jean de Dieu Randria</b> (investigateur principal), Services des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalo-universitaire Joseph Raseta Befelatanana (CHUJRB), Antananarivo (Madagascar) - <b>Mihaja Raberahona</b> , Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB, Antananarivo (Madagascar) - <b>Rivo Rakotoarivelo</b> , Service des Maladies Infectieuses, CHU Tambohobe, Fianarantsoa (Madagascar) - <b>Peter Horby</b> , Université d'Oxford (Etats-Unis) - <b>Piero Olliaro</b> , Université d'Oxford (Etats-Unis) - <b>Alex Salam</b> , Université d'Oxford (Etats-Unis) - <b>Tansy Edwards</b> , London School of Tropical Medicine and Hygiene (Angleterre)			
Date de début : <b>09/2018</b>	Date de fin : <b>08/2023</b>		
Financements : <b>Wellcome Trust / Department for International Development (WT/FCDO)</b>			
Mots-clés : <b>peste bubonique, essai thérapeutique, fluoroquinolones, efficacité, innocuité</b>			

## I. Contexte et justification

La streptomycine était le premier antibiotique utilisé avec succès pour le traitement de la peste et le traitement de choix dans plusieurs pays, y compris Madagascar. D'autres médicaments comme la gentamicine, la doxycycline et le chloramphénicol ont été également utilisés mais à efficacité et voie d'administration limitée 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 ; les études menées *in vitro* et sur les modèles animaux ont suggéré leur efficacité comparable ou supérieure par rapport à d'autres molécules pour tuer *Yersinia pestis*. Cependant, il n'existe pas de données d'essais cliniques jusqu'à ce jour. L'hypothèse que nous souhaitons tester est que la ciprofloxacine seule n'est pas inférieure aux aminoglycosides relayés par la ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique.

## II. Objectifs

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

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 des cas suspects de peste notifiés durant la période d'étude. Tous patients de tout âge, de sexe masculin et féminin, à l'exclusion des femmes enceintes, suspects de peste bubonique et de peste pulmonaire ont été invités à participer à l'étude. Le traitement a été alloué au hasard par REDCap, et le patient inclus a reçu soit de l'aminoside (streptomycine ou gentamicine) injectable, pendant trois jours, relayé par la ciprofloxacine par voie orale pendant sept jours pour le bras de référence, 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<sup>ème</sup> jour après l'inclusion. Dans le cadre de l'étude anthropologique, l'outil utilisé a été l'entretien semi-directif sur les personnels soignants et les agents communautaires. Deux districts ont été concernés par cette étude : Ambositra et Manandriana.

### IV. Résultats et discussion

En 2022, 52 formations sanitaires dans 12 districts ont participé à l'étude. 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 : 179 chefs CSB (centre de santé de base), médecin hospitalier et responsable au niveau du district confondus et 1047 agents communautaires. Durant l'année 2022, 122 patients ont été éligibles, 116 ont été inclus dans l'étude : 113 patients suspects de peste bubonique et trois de peste pulmonaire. Selon la répartition géographique, 36 ont été inclus dans le district d'Ambohimahaso, 26 dans le district de Manandriana, 24 patients dans le district d'Ambositra, 8 dans le district d'Anjozorobe, 5 dans le district de Moramanga et autant à Tsiroanomandidy et Ankazobe, 3 dans le district de Betafo, 2 respectivement dans le district de Vohibato et Manjakandriana. Parmi les patients inclus, 62% (n=72) étaient de sexe masculin, et 58,6% (n=68) étaient âgés de moins de 15 ans. Après l'analyse de leurs échantillons biologiques, 53 patients ont été des cas confirmés de peste, 3 cas probables et 60 ont été des cas suspects, soit un taux de confirmation de 48,3%. Trois cas de décès, non liés aux médicaments de l'étude, sont survenus au cours de cette période d'étude. Entre janvier et février 2022, le rapport de l'étude anthropologique a été finalisé.

### V. Impact

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

### VI. Productions scientifiques

#### VI.1. Publications

- Néant

#### VI.2. Communication orale

- **Navigating the challenges of competing epidemics in a randomised controlled trial. A case study of bubonic plague.** Raberahona M & Randremanana R on behalf of the IMASOY team. ISARIC Member Assembly. Le 18 novembre 2022 (online presentation).

EPI-RC-Malaria Modeling		Modélisation de la dynamique de transmission du paludisme	
Correspondant : <b>Antonio RAKOTOARISON</b>		Email : <a href="mailto:antonio@pasteur.mg">antonio@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : - <b>Fanjasoa RAKOTOMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 31/01/2023  Lieux des travaux Farafangana, Maevatanana, Morondava, Madagascar  Budget total 44991 €	
Co-investigateurs hors IPM: - <b>Oméga RAOBELA</b> , Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP), Antananarivo (Madagascar) - <b>Tiana Harimisa RANDRIANAVALONA</b> , PNL, Antananarivo (Madagascar) - <b>Solofoarisoa RAKOTONIAINA</b> , Université d'Antananarivo (Madagascar) - <b>Annelise TRAN</b> , CIRAD, Montpellier (France) - <b>Mathieu CASTETS</b> , CIRAD, La Réunion (France)			
Date de début : <b>01/10/2021</b>	Date de fin : <b>30/09/2023</b>		
Financement : <b>USAID / PMI (projet RISE)</b>			
Mots-clés : <b>Madagascar, modélisation spatiale, outil opérationnel, paludisme</b>			

## I. Contexte et justification

Le paludisme, dont le parasite est transmis par les moustiques anophèles, continue de tuer des millions de personnes dans le monde. Actuellement, cette maladie demeure toujours un problème de santé publique à Madagascar. Par rapport à 2019, une augmentation de 123% de l'incidence du paludisme (36,7 ‰ à 81,8 ‰) a été observée en 2021. Cette recrudescence a été causée par la baisse de l'efficacité des MILD (moustiquaires imprégnées d'insecticide aux pyréthrinoïdes) distribuées en 2018, renforcée par la priorisation de la réponse au COVID-19 en 2020 et 2021. De plus, il s'avère que les facteurs environnementaux et climatiques influencent fortement la propagation spatio-temporelle du paludisme. La modélisation de la dynamique de transmission du paludisme est devenue d'actualité pour la surveillance et la prévention du paludisme. Pour mieux aider dans l'optimisation de la lutte contre le paludisme, disposer d'un outil opérationnel et convivial pour les acteurs en santé est primordial pour simuler les effets des stratégies potentiels de lutte contre le paludisme.

## II. Objectifs

L'objectif principal de ce projet est de développer un outil opérationnel d'estimation du nombre de cas de paludisme et de simulation de l'effet des stratégies de lutte afin de mieux planifier les interventions de lutte contre le paludisme. L'objectif secondaire est de mieux comprendre et décrire la dynamique spatio-temporelle des propagations du paludisme en fonction du contexte environnemental et climatique en développant des méthodes de modélisation spatiale.

## III. Méthodes

La méthodologie adoptée repose sur deux étapes complémentaires :

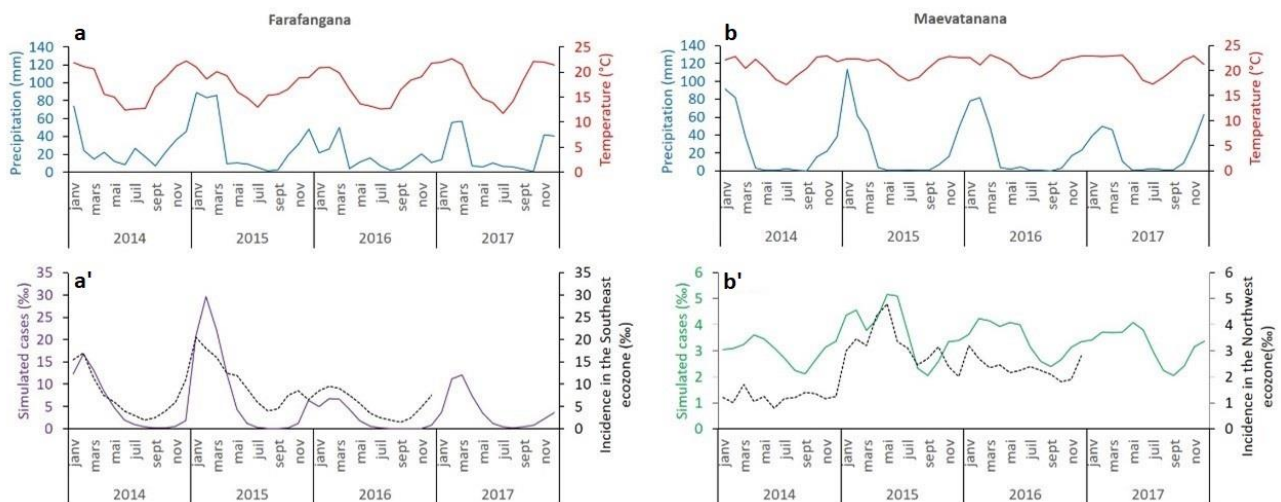
- La première consiste à développer un modèle de transmission du paludisme. C'est un modèle basé sur une approche mécaniste SEIR (humain Susceptible, Exposé, Infecté et Rétabli) reposant sur le mécanisme de transmission du paludisme ainsi que sur l'impact des stratégies de contrôle (lutte antivectorielle, etc.) dans la dynamique épidémiologique.



- La deuxième étape traite du développement de l'outil opérationnel. Cette étape consiste à concevoir, développer et mettre en place un logiciel qui simule la dynamique de transmission du paludisme. Cet outil, destiné à être simple d'utilisation, servira d'interface entre le modèle dynamique et les utilisateurs finaux et épargnera ainsi des rudiments des codes informatiques, des algorithmes et des systèmes d'équations différentielles relatifs au modèle.

#### IV. Résultats et discussion

Deux sorties de simulation entre 2014 et 2017 ont été obtenues (Figure 1). Les résultats montrent une dynamique temporelle de l'incidence du paludisme qui est liée au climat, les pics épidémiques se produisant généralement lorsque les précipitations et les températures sont élevées. Un profil saisonnier peut être observé dans les deux districts.



**Figure 1 :** Incidence mensuelle estimée dans les deux districts étudiés. *a, b) Température moyenne (en rouge) et précipitations mensuelles (en bleu). a', b') Incidence mensuelle simulée par notre modèle (ligne pleine) et estimée par Arambepola et al., 2020 (ligne en pointillée noire)*

#### V. Impact

Disposer d'un logiciel d'aide à la décision pour l'estimation des nombres de cas de paludisme et de simulation de stratégies de lutte destiné aux acteurs de santé publique, particulièrement ceux impliqués dans la lutte contre le paludisme.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Publications

- Néant

##### VI.2. Communications orales

- **Modélisation de la dynamique de population d'Anopheles vecteurs du paludisme à Madagascar.** Rakotoarison HA, Tantely LM, Guis H, Nepomichene T, Rakotoniaina S, Girod R, Rakotomanana F, Tran A. IX<sup>ème</sup> Congrès International d'Epidémiologie. Du 18 au 20 août 2022. Québec, Canada.

##### VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-mCCM		Évaluation de la faisabilité et 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 : <b>Andres GARCHITORENA</b>		Email : <a href="mailto:andres@pasteur.mg">andres@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Aina HARIMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 12/01/2023 Lieux des travaux Farafangana, Madagascar	
Co-investigateur hors IPM : <b>Laura Steinhardt</b> , CDC, Atlanta (USA)			
Date de début : <b>01/10/2019</b>	Date de fin : <b>31/03/2023</b>	Durée (mois) : <b>42</b>	Budget total 615 360,60 \$
Financement : <b>USAID/PMI (projet RISE)</b>			
Mots-clés : <b>Madagascar, paludisme, prise en charge communautaire, essai randomisé en grappes, recours aux soins</b>			

## I. Contexte et justification

Le fardeau du paludisme est élevé à Madagascar et l'accès aux soins de santé primaire reste un défi. Le PCIMEc (Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant au niveau communautaire) montré son efficacité pour la réduction de la morbi-mortalité des enfants de moins de cinq ans pour la pneumonie, le paludisme et la diarrhée. Certains pays, dont Madagascar, commencent à exprimer un intérêt pour l'extension de la prise en charge (PEC) 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 modérée ou haute.

## II. Objectifs

**Objectif principal** : évaluer le taux de recours aux soins aux centres de santé de base (CSB) et auprès des agents communautaires (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 de plus de 15 ans avec 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 l'acceptabilité de l'extension à tout âge de la PCCP par la population, par les AC et pas les responsables de CSB ;
- Évaluer le coût de l'extension de la PCCP à tout âge.

## III. Méthodes

Il s'agit d'une étude randomisée en grappes avec deux 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 : PEC du paludisme au niveau des CSB et ACs conforme aux recommandations nationales ;
- Bras interventionnel : Idem que bras non-interventionnel, avec une extension de la prise en charge communautaire du paludisme non compliqué pour tout âge.

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

- Enquête quantitative transversale (baseline, endline) ;
- Enquête qualitative ;
- Collecte de données de routine des registres des CSB et AC (2019-2021).

## IV. Résultats et discussion

### Analyses des données

Les analyses des données sont en cours de finalisation. Les résultats préliminaires d'enquête (baseline et endline) et des consultations externes ont mis en évidence des augmentations importantes et significatives des recours aux soins et la PEC du paludisme dans les deux bras. L'intervention mCCM est associée à des augmentations des recours aux soins et de la PEC du paludisme au niveau des AC pour les plus de 5 ans, mais ces augmentations n'étaient pas significatives. Ceci peut s'expliquer par le faible taux de rapportage de fièvre lors des enquêtes, ce qui a entraîné une faible taille d'échantillon pour l'évaluation de ces indicateurs, ainsi que par une augmentation plus importante dans le bras témoin du recours aux soins chez les plus de 5 ans au niveau des CSB et chez les moins de 5 ans au niveau des AC. L'impact de l'intervention (écart des différences) était significatif lors de l'évaluation des données de consultation. L'intervention mCCM a contribué également à réduire les inégalités géographiques dans le recours aux soins et la PEC du paludisme. La prévalence du paludisme a légèrement augmenté au cours de la période d'étude.

Les analyses des données qualitatives ont montré une acceptabilité de l'intervention par les différents acteurs (AC, personnels de santé et population) ainsi que des évolutions des connaissances, de la perception de la maladie et des pratiques autour du paludisme.

### Restitution régionale

Les résultats préliminaires des deux enquêtes transversales (baseline et endline) et des enquêtes qualitatives ont été présentés aux autorités civiles et les responsables de la santé publique de la région de sud-est de Madagascar ainsi qu'aux membres de la communauté des 60 zones de dénombrements du district de Farafangana impliquées dans cette étude, avec la participation des représentants du Ministère de la Santé publique (MinSanP), du Programme National de lutte contre le paludisme et de l'Institut Pasteur de Madagascar.

## 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. Communication orale

- **Efficacité et faisabilité de la prise en charge communautaire du paludisme non-compliqué à tout âge (mCCM) : résultats d'un essai randomisé en grappes.** Garchitorea A. Conférence scientifique 2022 / santé de la mère, de l'enfant, et lutte contre le paludisme. Le 28 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

EPI-RC-MHURAM-COVID			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		
Correspondants : <b>Sitraka RAKOTOSAMIMANANA</b> <b>Rila RATOVOSON</b>		Emails : <a href="mailto:raksitraka@pasteur.mg">raksitraka@pasteur.mg</a> <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72		Date de rédaction 12/01/2023  Lieux des travaux Moramanga, Madagascar  Budget total 17436 €	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Valentina RAMAROSON</b> , Santé et Sciences Sociales (SaSS), Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:valentin.ramaroson@pasteur.mg">valentin.ramaroson@pasteur.mg</a> - <b>Chiarella MATTERN</b> , SaSS, Unité EPI-RC, <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> - <b>Timothée RAZAFINDRABESA</b> , SaSS, Unité EPI-RC, <a href="mailto:timothee@pasteur.mg">timothee@pasteur.mg</a> - <b>Emilia BRAZY-NANCY</b> , SaSS, Unité EPI-RC, <a href="mailto:e.brazy@pasteur.mg">e.brazy@pasteur.mg</a>					
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Laurent KAPESA</b> , USAID, Antananarivo (Madagascar) - <b>Patricia NOROLALAO</b> , USAID, Antananarivo (Madagascar)					
Date de début : <b>01/11/2020</b>	Date de fin : <b>30/10/2021</b>	Durée (mois) : <b>12</b>			
Financement : <b>USAID (projet RISE)</b>					
Mots-clés : <b>COVID-19, MHURAM, recours aux soins, santé materno-infantile</b>					

## I. Contexte et justification

La région Alaotra Mangoro est une des régions ayant recensé des cas de COVID-19 en 2020. Dans le district de Moramanga une plateforme de cohorte en population, la cohorte MHURAM (« Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas in Madagascar ») a été mise en place par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) depuis 2012. Dans cette cohorte, des recensements et des suivis de la population dans trois communes du district de Moramanga : Moramanga-ville, Ambohibary et Ampasimpotsy sont menés.

L'épidémie de COVID-19 a probablement eu des répercussions sur les recours aux soins et les fréquentations des formations sanitaires (FS) chez la population. Les activités de vaccination de routine chez les enfants de moins de cinq ans ou les consultations en matière de santé maternelle et infantile (consultations prénatales, accouchements, suivi post-natal) et chez les enfants de moins de cinq ans pourraient avoir été bouleversées durant cette période épidémique à Moramanga.

## II. Objectifs

Evaluer les effets collatéraux de l'épidémie de COVID-19 sur les recours aux soins et fréquentations des FS chez les mères et enfants de moins de cinq ans à Moramanga entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juillet 2020 durant les différentes phases de l'épidémie.

## III. Méthodes

L'étude comporte deux volets distincts alliant démarche quantitative et approche qualitative.

Le premier volet consiste en une étude sur les prédicteurs socio-spatiaux des fréquentations des FS, l'abandon et la perception des recours aux soins durant l'épidémie de COVID-19 chez les mères et les responsables d'enfants de moins de cinq 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) ont été réalisés entre août à octobre 2021. Des analyses bivariées et multivariées et des analyses qualitatives ont été réalisées en 2022.

Pour le second volet, il s'agit d'entretiens par téléphone (volet qualitatif) qui 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 neuf 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 cinq ans et les enfants de moins de cinq ans ont été la population cible dans les deux volets.

#### IV. Résultats et discussion

Au total, 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 cinq ans ont été incluses dans le volet quantitatif. L'âge médian était de 27 ans pour l'ensemble des individus investigués. Environ 36% avaient un bon degré de connaissances de la COVID-19. Nous avons trouvé que la résidence en milieu urbain [Odds Ratio ajusté (ORa) = 2,86 ; IC95% (1,87-4,40)] , et la possibilité d'avoir accès à des informations comme la possession de téléphone mobile [ORa=1,71; IC95% (1,16-2,53)], de radio [ORa=2,22; IC95% (1,44-3,43)], de télévision [ORa=1,95; IC95% (1,34-2,83)] et le fait de lire les journaux [ORa=3,74 IC95% (1,69-8,3)] augmentaient les chances d'avoir une bonne connaissance de la COVID-19.

Parmi les femmes investiguées, 365 étaient des mères d'enfants de moins de cinq ans. Près de 36% (131/365) ont abandonné ou suspendu leurs recours aux soins entre mars 2020 et avril 2021. Après analyse multivariée, la possession de téléphone mobile chez les mères ne favorisait pas l'abandon ou la suspension des recours aux soins [ORa=0,54 ; IC 95% (0,33-0,81)].

Pour le volet qualitatif, 20 entretiens téléphoniques ont été conduits auprès des mères qui avaient entre deux et quatre enfants âgés de 2 à 15 ans. Elles étaient âgées de 20 à 44 ans et travaillaient pour la plupart dans le secteur informel. Lors des entretiens semi-directifs conduits auprès de huit AC, les formations sanitaires étaient identifiées par les femmes en quête de recours aux soins comme lieu de risque de transmission de la COVID-19. L'étude a permis de déterminer le profil des femmes qui ont des lacunes dans leurs connaissances et leurs perceptions de la maladie qui les empêchent de rechercher des soins en période de pandémie. L'impact des deux vagues épidémiques de COVID-19 sur les recours aux soins pour les mères d'enfants de moins de cinq ans a été la suspension et/ou l'abandon de la fréquentation des FS en général durant les périodes d'urgence sanitaires déclarées sur le territoire malgache entre mars 2020 et avril 2021.

#### V. Impact

Ces diminutions des fréquentations de FS en matière de santé materno-infantile en périodes épidémiques pourraient avoir pour conséquence la résurgence des maladies infectieuses infantiles dans un moyen et long terme mais aussi sur l'augmentation de l'automédication chez les mères d'enfants et, outre mesure, chez les femmes en âge de procréer en général. Cette étude visait à contribuer à l'amélioration des résultats en matière de sensibilisation/informations en contexte d'épidémies auprès des femmes en âge de procréer, d'une part et des mères d'enfants de moins de cinq ans d'autre part. Elle est également une base de réflexion afin de formuler des recommandations aux décideurs de la santé publique par rapport aux risques d'abandon et de suspension des recours aux soins en période épidémique, notamment en matière de santé maternelle et infantile.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Déterminants des connaissances vis-à-vis de la COVID-19 et impacts de la pandémie chez les femmes en âge de procréer en zones rurale et urbaine du district de Moramanga.** Rakotosamimanana S, Mangahasimbola RT, Norolalao P, Ratovoson R, Randremanana RV. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananatovo, Madagascar.

### VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-MIARINA		Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar	
Correspondants : <b>Elodie CHEVALLIER</b> <b>Fanjaso RAKOTOMANANA</b> <b>Chiarella MATTERN</b>		Emails : <a href="mailto:chevallier@pasteur.mg">chevallier@pasteur.mg</a> <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a> <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a>		<b>Date de rédaction</b> 01/02/2023  <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Mahajanga, Manakara, Toamasina, Madagascar  <b>Budget total</b> 1 336 533 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Ministère de la Santé Publique (MSANP)</b> , Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNLT)/Programme National de Lutte contre les IST et SIDA (PNLIS), Antananarivo (Madagascar) - <b>Ministère de la Justice (MINJUS)</b> , Direction générale de l'Administration Pénitentiaires (DGAP)/Direction de l'Humanisation de la Détention et de la Préparation à la Réinsertion Sociale (DHDPRS), Antananarivo (Madagascar) - <b>Commission Épiscopale Santé/Aumônerie Catholique Prison/Église Catholique Apostolique Romaine (CES/ACP/ECAR)</b> , Antananarivo (Madagascar) - <b>Humanité &amp; Inclusion (HI)</b> , Antananarivo (Madagascar) - <b>People Power and Inclusion (PPI)</b> , Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/10/2019</b>	Date de fin : <b>30/09/2023</b>		
Financements : <b>Expertise France (EF)/ L'Initiative</b>			
Mots-clés : <b>Tuberculose, VIH, anthropologie, établissement pénitentiaire, milieu carcéral, Madagascar</b>			

## 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 quatre établissements pénitentiers (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 TB et du VIH à la Maison Centrale d'Antanimora, Antananarivo, ii) étude anthropologique : parcours de soins des patients incarcérés.

## II. Objectifs

Contribuer à l'amélioration de la prise en charge globale de la TB et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar dans quatre EP à travers : i) deux études scientifiques permettant la production de données probantes afin de proposer une prise en charge améliorée et adaptée tout en consolidant les interactions

entre le MSANP et MINJUS, ii) un dispositif de prévention et de prise en charge, et iii) un dispositif d'accompagnement psychosocial et de réinsertion économique des personnes détenues atteintes de TB et/ou de l'infection VIH en milieu carcéral et post-carcéral.

### III. Méthodes

**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 deux volets, un volet d'étude transversale de trois 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 ont été enrôlés. Une Intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine et une radiographie pulmonaire ont été faites ainsi qu'un test de dépistage de l'infection VIH. En cas de signes évocateurs de TB, des recueils d'échantillons biologiques pour la recherche de BAAR ont été réalisés. Pour l'étude de cohorte prospective : il est prévu d'inclure 300 à 400 nouveaux détenus entrants ou incarcérés depuis moins de deux ans, tous les malades atteints de TB ont été également inclus. Lors de la visite médicale d'incarcération, les participants ont été soumis à un questionnaire, un examen clinique, un test QuantiféronTB Gold Plus, un test IDR, une radiographie pulmonaire et un test de dépistage du VIH. Tout sujet diagnostiqué tuberculeux et/ou VIH positif a bénéficié d'un traitement conformément aux directives des programmes nationaux.

**Étude anthropologique** : Elle vise à documenter les parcours de soins des personnes détenues et plus particulièrement la prise en charge de la TB et du VIH en milieu carcéral. 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 ont été mobilisées : plus d'une centaine d'entretiens semi-directifs (personnes détenues, agents pénitentiaires, professionnels en charge de la santé, acteurs institutionnels et de coordination de la lutte contre la TB et le VIH) ainsi que d'entretiens téléphoniques avec les personnels soignants pendant la pandémie de COVID-19, huit focus groups et une revue documentaire.

### IV. Résultats et discussion

#### Recherche opérationnelle

##### Enquête transversale :

Nous avons inclus 749 détenus de mars à juillet 2021, la prévalence de la TB était de 0,5% (4/748), soit quatre TB confirmés sur 35 examens bactériologiques effectués. La TB probable a été de 1,3%, la TB infection latente a été de 69,6%. Un antécédent de traitement avec antituberculeux et l'âge a été trouvé associé à une probabilité de développer la TB. Le dépistage du VIH a révélé trois personnes ayant eu des tests positifs sur 745 (0,4%).

##### Étude de cohorte :

Nous avons inclus 257 personnes dans la cohorte (inclusion de septembre 2021 à juillet 2022) : 4 cas de TB maladie, 146 cas de TB infection latente (TBIL) à Quantiféron positif et 104 participants sains à Quantiféron négatif. A la fin du mois de décembre 2022, 7 cas de TBIL ont évolué en TB maladie. 26 participants du groupe « sain » sont devenus TBIL et un participant du groupe « sain » est devenu TBIL puis a développé un TB maladie. Toutes les personnes TB maladie sont déjà sous traitement antituberculeux.

##### Étude anthropologique :

L'analyse des parcours de soins a montré l'importance des codétenus appelés "corvées" dans la dispensation de soins pour appuyer les personnels de santé pénitenciers trop peu nombreux.



## V. Impact

Le volet en transfert de connaissances a permis d'élaborer une note de politique reprenant les résultats majeurs de l'étude et les recommandations formulées par les différents partenaires du projet. L'objectif est d'en faire un outil de plaidoyer pour améliorer la santé en milieu carcéral. Le second impact de ce volet a été de créer une formation pilote portant sur les soins de premiers secours et la reconnaissance des symptômes des maladies les plus fréquentes en milieu carcéral. En 2022, 240 personnes détenues impliquées en santé (dont les « corvées ») et 33 intervenants pénitenciers ont été formés. Cette formation a été développée par EKAR en collaboration avec l'IPM et la Croix Rouge Malagasy et dispensée dans quatre établissements pénitentiaires.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **La prise en charge du VIH en milieu carcéral à Madagascar.** Chevallier E, Mattern C, Rakotomanana E, Andriamandimbisoa A. Colloque National du VIH. Le 15 juin 2022. Tamatave, Madagascar.
- **Renforcement des vulnérabilités des personnes détenues en temps de pandémie : le cas de 4 établissements pénitenciers à Madagascar.** Mattern C, Rakotomanana E, Andriamandimbisoa A, Chevallier E, Rakotomanana F. Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Du 15 au 17 juin 2022. Marseille, France.
- **Prévalence de la tuberculose et infection VIH en milieu carcéral, Antananarivo Madagascar.** Rakotomanana F, Dreyfus A, Raberahona M, Chevallier E, Randrianarisoa MM, Andrianasy HE, Bernardson B, Ranaivomanana P, Ralaitsilanihasy F, Rasoamaharo M, Randrianirisoa SAN, Rakotosamimanana N, Baril L, Randremanana RV. Congrès EPITER-ADEL. Du 18 au 20 août 2022. Québec, Canada.
- **Improving prison health in Madagascar through knowledge translation: an innovative challenge.** Chevallier E, Mattern C, Razaf M, Rakotomanana F, Hot A, Dagenais C. The Global Health Network 2022. Les 24 et 25 novembre 2022. Cape Town, South Africa.

### VI.3. Communications affichées

- **Se soigner en milieu carcéral : la "démédicalisation contrainte" du VIH à Madagascar.** Chevallier E, Mattern C, Rakotomanana E, Andriamandimbisoa A, Rakotomanana F. AFRAVIH. Du 6 au 9 avril 2022. Marseille, France.

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 : <b>Andres Garchitorena</b>		Email : <a href="mailto:andres@pasteur.mg">andres@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Fanjasoa Rakotomanana</b> , Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 12/01/2023  Lieux des travaux Manakara, Vohipeno, Farafangana, Madagascar  Budget total 75 000 \$	
Co-investigateur hors IPM : <b>Felana Ihtamalala</b> , ONG Pivot, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/04/2021</b>	Date de fin : <b>31/03/2023</b>		
Financement : <b>USAID/PMI (Projet RISE)</b>			
Mots-clés : <b>Madagascar, paludisme, prise en charge communautaire, recherche de soins</b>			

## I. Contexte et justification

Pour optimiser les interventions locales de santé ciblant les populations éloignées (celles qui vivent à plus de 5 km d'un centre de soins de santé primaires), une compréhension précise de la géographie locale est nécessaire pour identifier les populations ayant une faible accessibilité géographique aux établissements de santé (longue distance et temps de déplacement), pour planifier des missions sur le terrain et pour 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 le 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 pour aider à la conception et à la mise en œuvre d'interventions qui améliorent l'accès aux services de santé pour les populations éloignées.

### Objectifs spécifiques :

- 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 qu'a la population du temps de trajet aux 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

- Approche participative pour cartographier tous les sentiers, les zones résidentielles et les bâtiments sur « OpenStreetMap (OSM) » ;

- Estimation des itinéraires les plus courts de chaque ménage dans les districts sélectionnés vers le centre de santé primaires (CSB) et le site de santé communautaire les plus proches avec l'outil OSRM ;
- Utilisation 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 ;
- Utilisation des résultats du modèle de vitesse de déplacement pour prédire le temps de déplacement pour obtenir des soins aux CSB et aux sites communautaires pour tous les itinéraires les plus courts estimés précédemment ;
- Validation des 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 ;
- Evaluation de 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.

## IV. Résultats et discussion

### Travaux de cartographie

Les travaux de cartographie ont été achevés, avec un total de 19 144 km<sup>2</sup> cartographiés, dont 439 594 bâtiments, 85 676 rizières, 50 869 km de routes et de sentiers pédestres et 1717 km de rivières et de ruisseaux. Cela représente 100% de la zone d'étude (districts de Farafangana, Vohipeno et Manakara, plus ceux de Vondrozo et Vangaindrano). Pour garantir la qualité des cartes, une deuxième étape de validation par un cartographe distinct a été incluse dans le flux de travail de cartographie du Gestionnaire de tâches. Cette activité a été finalisée, de même que les analyses de télédétection à partir d'images satellitaires Sentinel-2 pour obtenir la classification de la couverture de sol des districts de Farafangana, Manakara et Vohipeno. Ces classifications ont été validées avec environ 800 points GPS de terrain pris lors de missions de travail sur le terrain et nous aideront à estimer le temps nécessaire pour se faire soigner en fonction des caractéristiques du terrain spécifiques au contexte. Enfin, nous avons mis en ligne les noms des villages et hameaux sur OSM pour Farafangana, Manakara et Vohipeno, collectés lors des missions de terrain en collaboration avec les agents communautaires de ces districts, et le personnel d'Inter Aide et d'ACCESS.

### Analyses d'accessibilité géographique

En utilisant les données OSM obtenues lors de la cartographie, les couches de classification de la couverture de sol par télédétection, ainsi que les données d'altitude et de précipitation, nous avons effectué l'estimation de la distance et du temps de trajet pour atteindre les sites communautaires et les CSB les plus proches pour chaque ménage dans les districts de Farafangana, Manakara et Vohipeno. En utilisant les prédictions de vitesse de déplacement pour les 61 240 itinéraires individuels obtenus grâce à OSRM, nous avons constaté que le temps médian pour se faire soigner dans les sites communautaires dans des conditions sans pluie est respectivement de 22 min pour Farafangana (Intervalle Interquantile, IIQ : 14-31min), 25 min pour Manakara (IIQ : 13-38) et 28 min pour Vohipeno (IIQ : 16-40). De même, le temps médian pour se faire soigner dans les centres de santé dans des conditions sans pluie est de 1h pour Farafangana (IIQ : 37-84), 57min pour Manakara (IIQ : 31-85) et 56min pour Vohipeno (IIQ : 34-80).

## V. Impact

Système d'information géographique à l'usage opérationnel des acteurs de la santé publique à Madagascar (Ministère de la Santé, Programme National de Lutte Contre le Paludisme) et des partenaires techniques (ACCESS, Inter Aide).

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 : <b>Chiarella MATTERN</b>		Email : <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Emilia BRAZY-NANCY</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:ebrazy@pasteur.mg">ebrazy@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 31/01/2023  Lieux des travaux Fenerive-est, Miandrivazo, Manakara, Madagascar  Budget total 98 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Vonimboahangy Rachel ANDRIANARISOA</b> , Service de la Maternité Sans Risque (SMRS) - Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar) - <b>Brigitte Irène RAKOTONANDRASANA</b> , Service de la Maternité Sans Risque (SMRS) - Ministère de la Santé Publique Antananarivo (Madagascar) - <b>Patricia NOROLALAO</b> , USAID, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/09/2019</b>	Date de fin : <b>31/09/2023</b>		
Financement : <b>USAID (Projet RISE)</b>			
Mots-clés : <b>étude qualitative, perception, qualité des soins obstétricaux, hémorragie du post partum</b>			

## 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. Le taux de mortalité maternelle demeure élevé à 426 pour 100 000 naissances vivantes. 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'étaient disponibles à Madagascar permettant d'identifier les différentes dimensions de la notion de qualité des soins chez 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 ou HPP).

## III. Méthodes

Une totalité de 57 entretiens semi-directifs et six focus group ont été réalisés dans trois zones (Fenerive-est, 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 les systèmes 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 à plusieurs reprises aux partenaires du projet courant 2022. Sur la base de ces résultats, l'équipe de recherche en collaboration avec les partenaires a développé une note de politique (NP) à destination des acteurs en santé maternelle, reprenant les résultats clés de l'étude et les recommandations formulées avec les partenaires. Cette note de politique intitulée « l'urgence de repenser les soins obstétricaux à Madagascar » a été validée en octobre 2022 lors d'une revue mensuelle auprès de 42 soignants dans les formations sanitaires à Toliara. Cet atelier délibératif a été co organisé avec la Direction de la santé familiale du Ministère de la Santé (DSFa) et ACCESS, présents sur place. Il est prévu que cet outil soit mobilisé par la DSFa et autres acteurs de la santé maternelle, au cours des différentes activités de formation des soignants prévues courant 2023 comme outil de plaidoyer.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Attentes et perceptions de la qualité des soins obstétricaux de base et d'urgence par les femmes.**  
Brazy-Nancy E, Mattern C. Réunion mi-parcours du Projet RISE « Pause & Reflect ». Le 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.

### VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-PREMA		Étude qualitative des conditions de réussite de la Méthode Mère Kangourou (MMK) en milieu communautaire à Madagascar	
Correspondant : <b>Chiarella MATTERN</b>		Email : <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Emilia BRAZY-NANCY</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, <a href="mailto:ebrazy@pasteur.mg">ebrazy@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 31/01/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Mahajanga, Madagascar  Budget total 133 500 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Brigitte Irène RAKOTONANDRASANA</b> , Service de la Maternité Sans Risque (SMRS) - Ministère de la Santé Publique Antananarivo (Madagascar) - <b>Patricia NOROLALAO</b> , USAID, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/06/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2022</b>		
Financement : <b>USAID</b>			
Mots-clés : <b>Étude qualitative, prématurité, méthode mère-kangourou, communautaire, Madagascar</b>			

## 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 la MMK au niveau des centres de santé de base I et II.

## II. Objectifs

Analyser les conditions favorisant la réussite de la MMK ainsi que les barrières pouvant entraver l'introduction de la MMK au niveau communautaire.

## III. Méthodes

Un total de 54 entretiens ont été réalisés auprès de mères d'enfants prématurés et/ou membres de la famille pratiquant la MMK et de soignants biomédicaux. En complément, deux focus groups ont été conduits. La collecte de données est terminée ; les données sont actuellement en cours d'analyse.

## IV. Résultats et discussion

Parmi les obstacles observés, l'enquête révèle que des connaissances incomplètes et imprécises induisent des pratiques hétérogènes de la MMK : durée du portage arbitraire, abandon la nuit, allaitement exclusif et peau-à-peau partiellement pratiqué. Nos résultats montrent que les conditions de succès dépendent : (1) du système de santé, (2) des registres locaux d'interprétation entourant la grossesse et (3) de la structure familiale du nourrisson. Les défaillances du système médical, les habitudes culturelles en contradiction avec la MMK et la structure famille « nucléaire » et/ou « monoparentale » mettent à mal l'application de la pratique et donc mettent en péril sa mise à échelle.

## V. Impact

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

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Étude qualitative sur les conditions de réussite de pratique de la Méthode Mère Kangourou en milieu communautaire.** Brazy-Nancy E, Mattern C. Réunion mi-parcours du Projet RISE « Pause and Reflect ». Le 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.

### VI.3. Communications affichées

- **Aperçu anthropologique de la pratique de la MMK dans les centres de santé de base (milieu communautaire) à Madagascar.** Brazy-Nancy E, Mattern C, Rakotonandrasana B, Rasoanandrasana V, Kapesa L, Norolalao P. Conférence scientifique 2022 / santé de la mère, de l'enfant, et lutte contre le paludisme. Le 28 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

EPI-RC-PvSTATEM		Test sérologique et traitement pour <i>Plasmodium vivax</i> : d'un essai randomisé en grappe en Ethiopie et à Madagascar à une intervention soutenue par la technologie mobile	
Correspondants : <b>Rindra RANDREMANANA</b> <b>Aina HARIMANANA</b>		Emails : <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a> <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Benoit WITKOWSKI</b> , Unité Génétique et biologie des plasmodies, <a href="mailto:bwitkowski@pasteur.mg">bwitkowski@pasteur.mg</a> - <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> - <b>Elliot RAKOTOMANANA</b> , Unité d'épidémiologie et de recherche clinique (EPI-RC), <a href="mailto:elliolfara@pasteur.mg">elliolfara@pasteur.mg</a> - <b>Chiarella MATTERN</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> - <b>Matthieu SCHOENHALS</b> , Unité d'Immunologie des maladies infectieuses, <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a>			
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Chris DRAKELEY</b> , London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), Londres (Angleterre) - <b>Michael WHITE</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Tamara GILES-VERNICK</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>John BRADLEY</b> , London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Angleterre) - <b>Rob W CAN DER PLUIJM</b> , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date de début : <b>01/10/2022</b>	Date de fin : <b>30/09/2027</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	
Financements : <b>European Health and Digital Executive Agency (HADEA)/Commission Européenne</b>			
Mots-clés : <b>Madagascar, Paludisme, Plasmodium vivax, Test sérologique et traitement, Santé Publique</b>			

Date de rédaction  
10/02/2023

Lieux des travaux  
Mandoto, Madagascar

Budget total  
2 050 509 €

## I. Contexte et justification

L'élimination et le contrôle du paludisme à *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) nécessitera de cibler les hypnozoïtes responsables des infections de rechute. Cela nécessite de nouvelles interventions équilibrant le bénéfice de la réduction de la transmission du *P. vivax* et le risque de surtraiter certains individus avec des médicaments pouvant induire une hémolyse. Il a été démontré que les réponses en anticorps spécifiques aux parasites sont en corrélation avec la probabilité de portage d'hypnozoïtes et peuvent être utilisées pour identifier les individus qui doivent être traités.

## II. Objectifs

### Objectif principal

Démontrer l'efficacité d'une nouvelle intervention antipaludique basée sur un test sérologique de *P. vivax* et le traitement (PvSeroTAT) à la primaquine.

### Objectifs spécifiques

- Évaluer la sécurité et l'efficacité du PvSeroTAT à l'échelle communautaire avec la primaquine ;



- Évaluer l'acceptabilité de PvSeroTAT par la communauté ;
- Développer et évaluer les technologies mobiles pour une mise en œuvre efficace de PvSeroTAT.

### III. Méthodes

Pour atteindre les objectifs, nous allons réaliser :

**Volet 1 :** un essai randomisé en grappes en deux bras (12 clusters par bras) pendant 12 mois. Dans le bras témoin, on réalisera les activités de routine pour la prise en charge du paludisme suivant les recommandations du Ministère de la Santé Publique. Dans le bras interventionnel, on effectuera un test sérologique pour la recherche d'infection récente à *P. vivax* avec une prise en charge avec la primaquine. Cette phase sera précédée d'une enquête transversale dans 36 villages pour estimer la prévalence du paludisme.

**Volet 2 :** évaluation à l'aide d'une approche qualitative et quantitative participative pour déterminer les facteurs socio-culturels pouvant influencer sur la faisabilité et l'acceptabilité du PvSeroTAT.

**Volet 3 :** évaluation des besoins pour la mise à l'échelle de la stratégie « mHealth » lors du déploiement du PvSeroTAT.

C'est une étude multicentrique avec la participation de deux pays : Madagascar et Ethiopie. A Madagascar l'étude sera menée dans le district de Mandoto.

### IV. Résultats et discussion

La réunion de lancement a été réalisée du 8 au 10 novembre 2022 à l'Institut Pasteur, Paris avec la participation de deux chercheurs de l'IPM et des différents partenaires de l'étude à l'Institut Pasteur à Paris, le LSHTM, Armauer Hansen Research Institute (AHRI), National University of Ireland, Galway, Medea SRL, Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). Des séances de travail sur le protocole, la conduite de l'étude et la communication sur l'étude ont été effectuées pendant cette réunion. Le démarrage de l'étude est prévu pour octobre 2023.

### V. Impact

- Développement d'un test sérologique réalisable au lit du malade ;
- Réduction de la transmission du paludisme et le fardeau économique lié au *P. vivax* ;
- Développement d'une application permettant une amélioration de l'adhérence au traitement ;
- Au niveau international : orientation stratégique dans la lutte contre le paludisme.

### VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-Rage CTAR			Analyses des données sur la surveillance et la prophylaxie de la rage humaine à Madagascar		
Correspondants :		Emails :		Date de rédaction 31/01/2023 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 8 900 €	
Véronique CHEVALIER, CIRAD & EPI-RC		<a href="mailto:veronique.chevalier@pasteur.mg">veronique.chevalier@pasteur.mg</a>			
Eliharintsoa RAJAONARIMIRANA, EPI-RC		<a href="mailto:reliharintsoa@pasteur.mg">reliharintsoa@pasteur.mg</a>			
		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jean-Marius RAKOTONDRAMANGA, Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rjmarius@pasteur.mg">rjmarius@pasteur.mg</a></li> <li>- Reziky MANGAHASIMBOLA, Unité EPI-RC, <a href="mailto:mreziky@pasteur.mg">mreziky@pasteur.mg</a></li> <li>- Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a></li> <li>- Ravo RAMIANDRASOA, Service Médical, <a href="mailto:ravo@pasteur.mg">ravo@pasteur.mg</a></li> <li>- Vincent LACOSTE, Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a></li> <li>- Rindra V RANDREMANANA, Unité EPI-RC, <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a></li> </ul>					
Co-investigateurs hors IPM :					
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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)</li> <li>- Virginie RAJAONARIVONY, Service de lutte contre les maladies émergentes et ré-émergentes (SLMER), Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar)</li> <li>- Glenn EDOSOA, Organisation Mondiale de la Santé, Antananarivo (Madagascar)</li> </ul>					
Date de début :	Date de fin :	Durée (mois) :			
01/01/2022	31/12/2022	12			
Financement :					
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. Depuis 2020, l'Agence Française de Développement (AFD) soutient l'IPM en subventionnant l'achat de vaccins rabiques pour la PPE. La gratuité des vaccins de PPE pour les personnes exposées dans le pays permet d'élargir considérablement l'accès de la population à la PPE.

## II. Objectifs

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

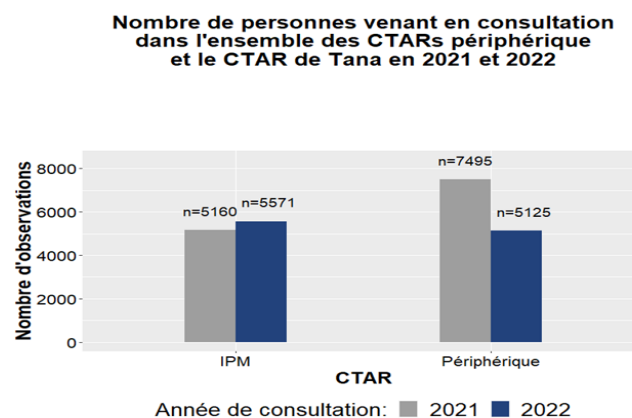
Les fiches renvoyées par les CTAR ainsi que les données du CTAR de l'IPM pour la période 2014-2022 ont été saisies ou intégrées sur REDCap® (et analysées en utilisant le logiciel R. Les données sur le nombre de flacons de vaccins fournis aux CTAR sont confrontées aux estimations du nombre de flacons utilisés par CTAR. Les questionnaires d'enquête sur les connaissances et pratiques des CTAR et vétérinaires ont été administrés par téléphone ou de visu (1/3 des CTAR). Les modalités d'amélioration de la surveillance des personnes exposées à la rage ont été discutées au sein des réunions du groupe intersectoriel.

### IV. Résultats et discussion

Les données relatives à la PPE proviennent de la base de données informatisée du CTAR de l'IPM et des fiches de prise en charge des patients renvoyées par les CTAR périphériques et saisies à l'IPM dans une base RedCap®. Les résultats présentés dans ce rapport concernent à la fois l'année 2021 et l'année 2022.

En 2021 et 2022, 23 351 patients ont consulté un CTAR, dont 45,9% (10 731) du CTAR de l'IPM et 54,0% (12 620) des autres CTAR. Comme les années précédentes, il existe une très forte disparité d'activité selon les CTAR. Sept CTAR périphériques n'ont pas renvoyé de fiche en 2022, six CTAR en 2021, deux CTAR n'ont renvoyé que deux fiches et le CTAR de Fianarantsoa pour lequel nous n'avons pas encore récupéré les données. Le CTAR de l'IPM est celui qui reçoit le plus de patients (5 160 en 2021 et 5 571 en 2022), suivi de celui de Toamasina (1 309 en 2021 et 1 119 en 2022). L'exploitation des données de 2022 montre une forte diminution du nombre de consultations aux CTAR périphériques mais une légère augmentation au CTAR IPM : il y a eu 31,6% de réduction de consultations aux CTAR périphériques en 2022, et 7,9 % d'augmentation au CTAR IPM (la plus forte réduction est moins de -99,4% (pour 1 CTAR), la plus faible réduction est de -3,4%. Seul Tsiroanomandidy (qui n'a pas renvoyé de fiche en 2021) a donc vu sa fréquentation augmenter en 2022 (Figure 1 et Figure 2).

Le nombre moyen (médian) de lésions pour le CTAR IPM était de 2 en 2020 et en 2021, et il est similaire dans les CTAR périphériques (moyenne 2,3 en 2021 et 2,4 en 2022, médiane de 2 les 2 années). Les lésions étaient situées principalement aux membres inférieurs (cuisse, jambe et pieds) (56,8% et 57,7% en 2021 et en 2022 à l'IPM ; 59,2% et 59,1% en 2021 et 2022 dans l'ensemble des CTAR périphériques). La principale espèce responsable de l'exposition était le chien (93% et 93,4% en 2021 et 2022 à l'IPM, 88,0% et 86,1% en 2021 et 2022 dans l'ensemble des CTAR périphériques), puis le chat (6,3% et 5,7% en 2021 et 2022 à l'IPM ; 7,9% et 8,7% en 2021 et 2022 dans l'ensemble des CTAR périphériques).



**Figure 1 :** Nombre de consultations dans le CTAR IPM et l'ensemble des CTARs périphériques de Madagascar (2021-2022).

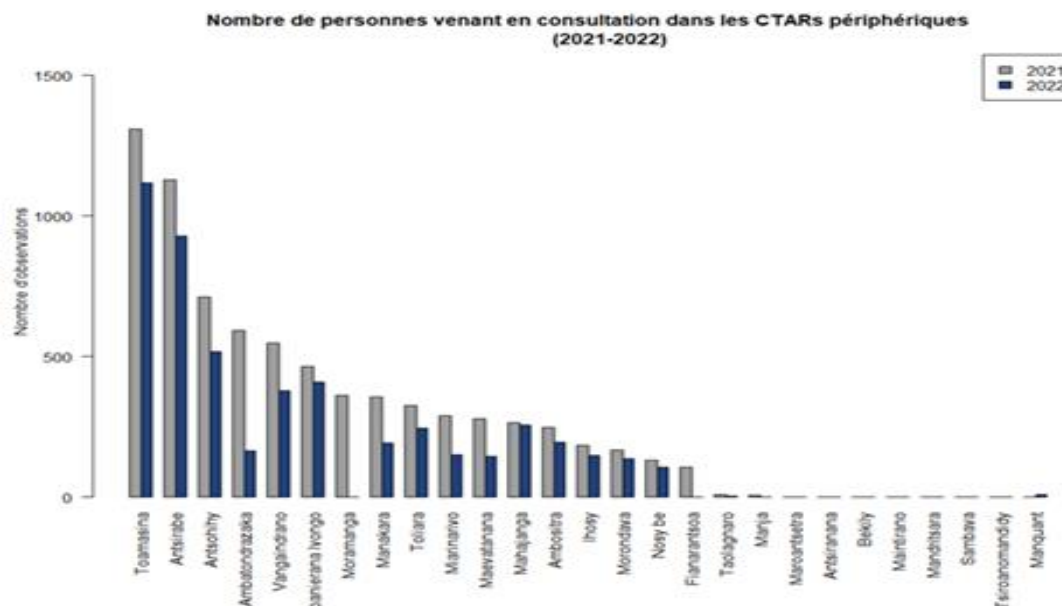


Figure 2 : Nombre de consultations dans les CTARs périphériques de Madagascar (2021-2022)

Parmi les 31 CTAR de Madagascar, 29 CTAR se sont approvisionnés en vaccins en 2022 (29 CTAR en 2021). Le nombre total de flacons de vaccin distribués par CTAR variait de 50 à 1920 en 2022 (de 30 à 1600 en 2021) dans les CTAR périphériques. Le CTAR IPM a reçu 7335 flacons en 2022 (7326 en 2021). Le taux d'utilisation de ces vaccins variait de 0% à 97,7% en 2022 (moyenne : 36,4 ; médiane : 23,7) dans les CTAR périphériques, ce taux variait de 0% à 126,8% en 2021 (moyenne : 64,8 ; médiane : 54,4). Au CTAR IPM, ce taux était de 102,2% en 2022 (98,8% en 2021). Les taux d'utilisation supérieurs à 100% sont vraisemblablement liés à l'utilisation de flacons restés en stock de l'année d'avant.

Les patients ayant eu une exposition de catégorie 1 (ne nécessitant pas une vaccination) représentent 0,01% des patients au CTAR IPM et 2,9% dans les CTAR périphériques. Au niveau du CTAR IPM, la proportion de ceux en catégorie 1 qui ont reçu trois séances de vaccins a été de 0% des cas en 2022 (100% en 2021), dans les CTAR périphériques, elle a été de 99,3% des cas en 2021 (100% en 2021). Les patients consultant les CTAR ont eu surtout une exposition de catégories 2 ou 3 (nécessitant une vaccination) (97,6% au CTAR IPM et 92,6% dans les CTAR périphériques) et ont reçu 3 séances de vaccins (98,7% et 98,1% en 2021 et 2022 dans les CTAR périphériques, et 83,5% et 80,6% en 2021 et 2022 au CTAR IPM).

## V. Impact

Les CTAR ayant les taux d'utilisation des vaccins les plus faibles doivent être re-sensibilisés à la nécessité de renvoyer les fiches et les modalités de leur fonctionnement doivent être revues pour identifier et apporter des solutions à leurs problèmes. 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.

## VI. Productions scientifiques

- Néant

EPI-RC-REPAIR QUALI		Expérience du vécu face à la COVID-19 et au dépistage par PCR à Antananarivo, Madagascar	
Correspondant : <b>Chiarella MATTERN</b>		Email : <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:elliottfara@pasteur.mg">elliottfara@pasteur.mg</a> - <b>Rila RATOVOSON</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> - <b>Sonia RAFIRINGA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:sonia@pasteur.mg">sonia@pasteur.mg</a> - <b>Hichem BEN HASSINE</b> , Institut Pasteur de Tunis, <a href="mailto:hichem.benhassine@pasteur.tn">hichem.benhassine@pasteur.tn</a>			Date de rédaction 31/01/2023
Date de début : <b>01/01/2021</b>			Date de fin : <b>31/12/2022</b>
Durée (mois) : <b>24</b>			Lieux des travaux Antananarivo, Mahajanga, Madagascar
Financement : <b>Ministère de l'Europe et des Affaires Etrangères français</b>			Budget total 69 766 €
Mots-clés : <b>Anthropologie, COVID-19, dépistage par PCR, Antananarivo</b>			

## 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, ces dimensions ont eu un impact sur les pratiques de recours aux soins et l'accès au dépistage.

## II. Objectifs

Le premier objectif de l'étude consiste à :

- Analyser le vécu des populations concernées par rapport 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 prises en charge mises en place.

Le second objectif vise le développement des sciences humaines et sociales (SHS) appliquées à la santé au sein des Instituts Africains du Pasteur Network. Ce second objectif est coordonné par l'Institut Pasteur de Tunis. L'objectif est double : la structuration d'un réseau en SHS et la consolidation des partenariats nationaux et internationaux entre Instituts Pasteur et Institutions de recherche nationales.

## III. Méthodes

Les entretiens semi-directifs ont été conduits à Antananarivo, avec 25 soignants de 5 formations sanitaires (publiques et privées) et de 30 personnes dépistées au mois de février-mars 2021 (moment du pic de la deuxième vague). Les thématiques abordées avec les soignants ont porté sur les savoirs des soignants (agent pathogène, transmission, variants, etc.) face à la COVID-19, le rapport aux mesures de l'Etat, le dispositif de dépistage par PCR (processus, difficultés dans la pratique, utilité et inutilité), le rapport à la vaccination, les impacts de la COVID-19 sur l'exercice de leur métier, les mesures individuelles mises en place pour se protéger ; et les difficultés de prise en charge des patients. Les entretiens avec les personnes testées ont porté sur les savoirs sur la COVID-19 et les mesures prises par l'Etat, l'expérience familiale, sociale et personnelle face à la COVID-19, le déroulement du test par PCR (motif de dépistage,

appréhension par rapport au résultat, mesures prises si résultat positif, utilité et inutilité) et le rapport à la vaccination.

Les focus-groups initialement prévus dans le protocole n'ont pas pu être conduits (gestion du risque de transmission). Ils ont été remplacés par des entretiens semi-directifs autour des connaissances de la maladie et évolution dans le temps, les connaissances du dispositif de test PCR/TDR, le rapport à la vaccination et aux variants et le vécu et la perception de l'efficacité des mesures de prévention et de prise en charge mises en place par les autorités. La collecte de données s'est étendue d'octobre 2021 à avril 2022.

#### IV. Résultats et discussion

La COVID-19 vient cristalliser les maux déjà décrits dont souffre le système de soins à Madagascar (Mestre et al, 2018) depuis plusieurs décennies. Si certains défis préexistaient avant l'épidémie, certains sont caractéristiques à l'exercice du « care » en contexte d'urgence. En effet, ces défis reposent tout d'abord sur des contraintes physiques : courtes pauses, gardes longues, posture debout, technicité des soins à apporter, distance à parcourir entre les différents services, cadence rapide de travail, etc. Nos données décrivent également le poids émotionnel et la charge psychologique liés à la pratique. En parallèle, nos résultats ont permis de démontrer une connaissance floue de la maladie du côté de la population malagasy au début de la pandémie. Les modes de transmission, les symptômes et le traitement de prise en charge étaient également peu connus. Ces perceptions évoluent dans le temps et d'après les entretiens, les connaissances ont été renforcées peu à peu à travers les vagues et principalement suite au vécu direct ou indirect d'un épisode COVID-19. Le projet a aussi mis en évidence les failles dans l'organisation des dépistages par PCR, les perceptions des personnes dépistées par rapport au processus de dépistage et l'attente des résultats. Les enquêtes démontrent également que l'utilité du test PCR réside dans un premier temps, dans son caractère obligatoire (contraintes professionnelles, test post-opératoire, voyage, etc.) et d'autre part, il permet la confirmation de l'état de santé de la personne compte-tenu de ses symptômes. Par contre, la totalité des participants s'accordent sur le fait que son inutilité ressort dans la lenteur du rendu des résultats. Ce problème renforce l'utilité de l'approche syndromique. Enfin, une réticence globale à la vaccination a été observée au cours de l'étude et expliquée à travers la matrice des déterminants de l'hésitation vaccinale : manque d'informations, crainte des effets secondaires, rumeurs, méfiance (stade expérimental) et nécessité de se faire vacciner pour chaque variant.

#### V. Impact

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, a permis la formulation de recommandations. Les résultats seront présentés avec les partenaires et collaborateurs impliqués dans la lutte contre la COVID-19.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Publications

- Néant

##### VI.2. Communications orales

- **Reconfiguration des pratiques des soignants face à la COVID-19 à Antananarivo, Madagascar.** Rafiringa S, Mattern C, Rakotomanana E. Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Du 15 au 17 juin. Marseille, France.

### VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-REPAIR QUANTI		Cinétique d'évolution des anticorps du SARS-CoV-2	
Correspondant : <b>Rila RATOVOSON</b>		Email : <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Rindra Vatosoa RANDREMANANA</b> , Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a> - <b>Mireille RAZAFINDRAKOTO AMBINITSOA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:r.mireille@pasteur.mg">r.mireille@pasteur.mg</a> - <b>Matthieu SCHOENHALS</b> , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a>			Date de rédaction 06/02/2023
Date de début : <b>01/07/2020</b>			Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar
Date de fin : <b>30/06/2022</b>		Durée (mois) : <b>24</b>	
Financement : <b>Ministère de l'Europe et des Affaires Etrangères français</b>			Budget total 143 486 € dont 39 180 € pour l'unité EPI-RC
Mots-clés : <b>Madagascar, SARS-CoV-2, épidémie, cas, anticorps</b>			

## 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 trois centres de prise en charge de COVID-19 à Antananarivo : le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Joseph Raseta Befelatanana, CH 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 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 COVID-19 et leurs contacts étroits à partir de l'identification des premiers cas de COVID-19 confirmés au laboratoire; et le projet HCW, des personnels de santé prenant en charge les premiers cas de COVID-19 confirmés dans les Centres Hospitaliers à Antananarivo.

## II. Objectifs

Son objectif était de définir la cinétique d'évolution des anticorps (Ac totaux, IgG, IgM, IgA) contre le SARS-CoV-2 chez les personnes ayant eu une confirmation diagnostique d'infection par un test PCR positif afin d'améliorer la connaissance sur cette maladie pour affiner des mesures de santé publique qui permettront de protéger les populations des risques de futures nouvelles vagues de diffusion communautaire.

## III. Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective de cas confirmés d'infection à COVID-19 dans les deux projets. Des échantillons des voies aériennes basses (prélèvement nasopharyngé) pour le diagnostic RT-PCR de l'infection au cours des visites de suivi à intervalles réguliers ont été recueillis ainsi que des échantillons de sang veineux. Cinq suivis ont eu lieu allant du 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 18<sup>ème</sup> jusqu'au 24<sup>ème</sup> mois après l'inclusion dans les projets initiaux.



## IV. Résultats et discussion

Dans le cadre du projet FFX, sur les 153 sujets infectés par SARS-CoV-2 inclus, dont 98 cas index et 55 cas secondaires, au 3<sup>ème</sup> mois, 97 participants ont accepté d'être visités dont 3 ont eu un test RT-PCR positif et 83 une sérologie positive. Au 6<sup>ème</sup> mois, sur 79 participants suivis, 2 RT-PCR positifs et 74 sérologies positives ont été enregistrés. Au 12<sup>ème</sup> mois, 77 suivis ont été effectués avec un RT-PCR positif et 73 sérologies positives. Au 18<sup>ème</sup> mois, 24 sérologies positives ont été enregistrées sur 73 suivis réalisés. Et au 24<sup>ème</sup> mois, sur 62 suivis effectués, 51 avaient une sérologie positive.

Dans le projet HCW, 19 personnels de santé ont été testés positifs en RT-PCR dont 4 participants ont été inclus également dans le projet FFX. Sur les 15 restants qui ont été visités au 6<sup>ème</sup> mois, 3 ont retiré leur consentement et les 12 restants avaient tous des résultats sérologiques positifs. Au 12<sup>ème</sup> mois, les 12 participants avaient tous un résultat sérologique négatif. Au 18<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois, 11 participants avaient été suivis avec respectivement 8 et 11 résultats sérologiques positifs.

Sur les 5 suivis prévus auprès des cas confirmés, le nombre des participants diminuait au fur et à mesure. Au total, 73 personnes (62 de l'étude FFX et 11 de l'étude HCW) parmi les sujets inclus depuis le début en 2020, ont eu une visite complète jusqu'au 24<sup>ème</sup> mois.

## V. Impact

Le projet REPAIR permet d'avoir une base d'informations pour la connaissance de la cinétique de l'évolution du SARS-CoV-2 dans la population. À 6 mois après l'infection, les anticorps contre le SARS-CoV-2 restent présents chez les personnes antérieurement infectées. La sérologie peut redevenir négative au-delà du 6<sup>ème</sup> ou 12<sup>ème</sup> mois. Ce constat renforce la recommandation de la vaccination contre le COVID-19 pour tous notamment auprès des personnels de santé.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- **SARS-CoV-2 infection rate in Antananarivo frontline health care workers, Madagascar.** Ratovoson R\*, Raberahona M\*, Razafimahatratra R\*, Randriamanantsoa L\*, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, Dussart P, Heraud JM, Jean de Dieu de Randria M, Schoenhals M, Randremanana RV. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(6):994-1003. doi: 10.1111/irv.13022. **IF : 4,380**.

### VI.2. Communications orales

- **Enquête sur les infections par COVID-19 chez les personnels de santé, Antananarivo.** Ratovoson R, Raberahona M, Razafimahatratra R, Randriamanantsoa L, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, Dussart P, Heraud JM, Randria MJD, Schoenhals M, Randremanana RV. Journées scientifiques de la Société de Pathologies Infectieuses de Madagascar. Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

### VI.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-RESIST-3		Persistance de l'immunité après une prophylaxie post exposition antirabique abrégée par voie intradermique : l'étude RESIST-3			
Correspondant : <b>Rindra RANDREMANANA</b>		Email : <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Philippe DUSSART</b> , Direction, <a href="mailto:pdussart@pasteur.mg">pdussart@pasteur.mg</a> - <b>Anou DREYFUS</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:anou@pasteur.mg">anou@pasteur.mg</a> - <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> - <b>Ravo RAMIANDRASOA</b> , Centre de Traitement Antirabique (CTAR), <a href="mailto:ravo@pasteur.mg">ravo@pasteur.mg</a> - <b>Vaomalala RAHARIMANGA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:rvmalala@pasteur.mg">rvmalala@pasteur.mg</a> - <b>Matthieu SCHOENHALS</b> , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 23/12/2022 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 16 894 €			
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Arnaud TARANTOLA</b> , Institut Pasteur, Paris (IPP) - <b>Perrine PARIZE</b> , IPP, Paris (France) - <b>Lauriane KERGOAT</b> , IPP, Paris (France) - <b>Hervé BOURHY</b> , IPP, Paris (France) - <b>Sowath LY</b> , Institut Pasteur Cambodge (IPC), Cambodge - <b>Veasna DUONG</b> , IPC (Cambodge) - <b>Tineke CANTAERT</b> , IPC (Cambodge) - <b>Yiksin PENG</b> , IPC (Cambodge) - <b>Malen CHAN</b> , IPC (Cambodge) - <b>Yiksin PENG</b> , IPC (Cambodge) - <b>Alvino MAESTRI</b> , IPC (Cambodge)					
Date de début : <b>01/01/2021</b>	Date de fin : <b>30/09/2022</b>			Durée (mois) : <b>21</b>	
Financements : - <b>Action Concertée Inter-Pasteurienne (ACIP)</b> : n°403-20 - <b>Fondation Maurer-Cecchini</b>					
Mots-clés : <b>Rage, prophylaxie post-exposition, protocole abrégé, immunité persistante, santé globale</b>					

## I. Contexte et justification

Après exposition, la rage peut être prévenue chez près de 100% des cas par l'administration d'une prophylaxie post exposition adéquate et en temps utile (PPE), notamment par l'administration de vaccin antirabique. Deux études importantes menées au Cambodge entre 2014 et 2018 sur la réponse anticorps au vaccin ont fourni les bases qui ont permis un changement dans les recommandations internationales de la vaccination contre la rage. Depuis avril 2018, le nouveau « Protocole IPC » de trois sessions de doubles doses réduites (0,1 ml X 2) administrées par voie intradermique (ID) sur une semaine a remplacé le « Protocole Thai Red Cross (TRC) » de quatre sessions sur un mois. Il reste à déterminer si le protocole IPC confère une immunité à long terme équivalente à celle obtenue après un protocole TRC ID. Cette question est d'importance pour les décideurs de santé publique et les équipes cliniciennes dans les pays endémiques pour passer au 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 » aux sujets qui ont suivi l'ancien « Protocole TRC » avant et après avoir reçu une séance de rappel intradermique et de comparer en outre 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 concerne les sujets de tout âge, genre et statut immunitaire ayant reçu une PPE en 4 sessions ou 3 sessions, il y a 2-4 ans, 5-7 ans et 10-12 ans auparavant au Centre de Traitement Antirabique (CTAR) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Ces sujets n'ont pas reçu de rappel vaccinal depuis la fin de la PPE. Le déroulement de l'étude est représenté sur la figure ci-dessous.

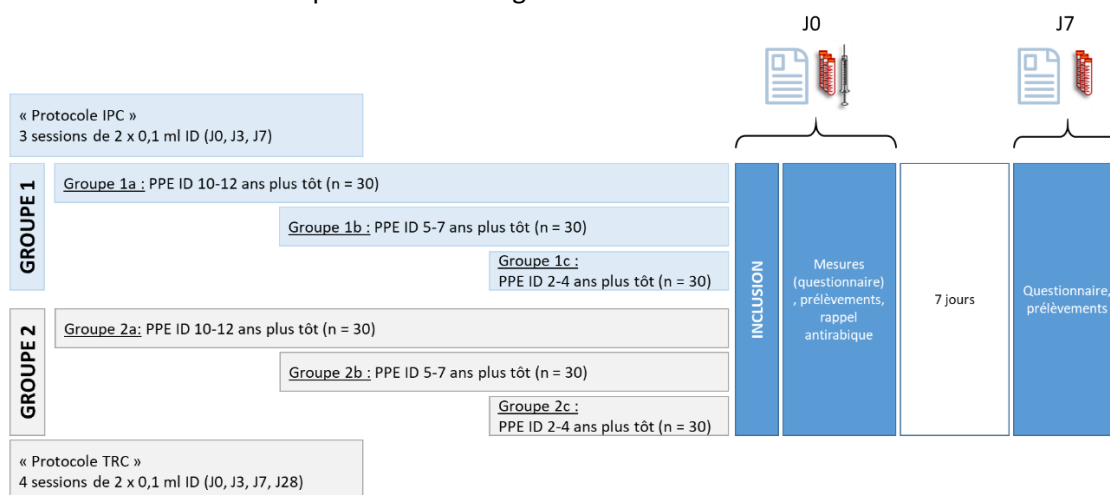


Figure 1 : Schéma général de l'étude RESIST-3.

## IV. Résultats et discussion

Du 13 décembre 2021 au 28 avril 2022, 524 sujets ont été sélectionnés dans la base de données des personnes mordues et qui ont consulté au niveau du CTAR de l'IPM. Parmi eux, 174 personnes ont été informées de l'étude. Au final, 90 sujets ont été inclus dans l'étude et 89 ont été suivis jusqu'à J7. La répartition par groupe des sujets inclus est représentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Nombre de sujets inclus et suivis (J7) par groupe. Etude RESIST-3. Madagascar, du 13 décembre 2021 au 28 avril 2022.

Groupe	2-4 ans	5-7 ans	10-12 ans	Total
3 Sessions	15	15	15	45
4 Sessions	15	15	15	45
<b>Total</b>	30	30	30	90

Le test FAVN est en cours de mise au point à l'unité de virologie à l'IPM et les échantillons biologiques ont été envoyés à l'IPP pour le test RFFIT.

### V. Impact

Les bénéfices immédiats pour les participants qui vivent en zone d'endémie de la rage sont la vérification des titres de 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) par rapport aux sujets ayant suivi l'ancien protocole TRC (4 sessions en un mois), plusieurs pays peuvent 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 pourraient sauver la vie des personnes.

### 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 : Antananarivo et Ampanihy	
Correspondant : <b>Chiarella MATTERN</b>		Email : <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Valentina RAMAROSON</b> , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, <a href="mailto:valentina.ramaroson@pasteur.mg">valentina.ramaroson@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 09/02/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Ampanihy, Madagascar  Budget total 150 629 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Rivomalala RAKOTONAVALONA</b> , Direction du Programme Elargi de Vaccination, Antananarivo (DPEV, Ministère de la Santé Publique, Madagascar) - <b>Anjarasoa MANIRIFARA</b> , USAID ACCESS, Antananarivo (Madagascar) - <b>Patricia NOROLALAO</b> , USAID, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/10/2019</b>	Date de fin : <b>31/09/2023</b>		
Financement : <b>USAID (Projet RISE)</b>			
Mots-clés : <b>vaccination, anthropologie, transfert de connaissances</b>			

## I. Contexte et justification

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

## II. Objectifs

L'objectif de ce projet est d'analyser par une étude anthropologique les pratiques vaccinales (pour la vaccination infantile de routine) au niveau communautaire comme les refus, les retards et la non-priorisation de la vaccination. Cette étude vise à identifier les facteurs pouvant favoriser ou non le succès des programmes de vaccination à Madagascar, à fournir aux partenaires les connaissances nécessaires pour l'amélioration de leurs programmes et favoriser l'implication des autres acteurs, notamment des parents, dans la mise en œuvre de ces programmes

## III. Méthodes

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

- Phase 1 (2019-2020) : préparation de l'enquête à savoir la revue de la littérature et la capitalisation des résultats d'études qualitatives sur la vaccination à Madagascar ;
- Phase 2 (2020 – 2021) : enquêtes anthropologiques ayant eu lieu dans deux zones : Antananarivo (janvier 2021) et Ampanihy (juillet 2021). Une analyse des données médiatiques a également été réalisée au cours de cette période ;

- Phase 3 (2021 – 2023) : développement, mise en œuvre et évaluation des activités de transfert de connaissance en appui à la DPEV, sur la base des résultats de l'enquête anthropologique. Des réunions avec les partenaires du projet ont été organisées afin de déterminer les résultats pouvant faire l'objet d'un transfert. Les activités pour mener à bien ce transfert ont aussi été décidées lors de ces réunions.

#### IV. Résultats et discussion

Les résultats de l'enquête, obtenus en 2021 de la phase 2 ont été présentés aux acteurs de la vaccination à Madagascar, lors d'un atelier de restitution en mars 2022, puis à l'occasion de la réunion mi-parcours du projet RISE en avril 2022. Suite à ces présentations, trois réunions avec les partenaires du VACC (DPEV, Direction de la Communication du Ministère de la santé publique, ACCESS, Catholic Relief Services) ont été organisées afin de préparer un atelier et de finaliser le plan de transfert (juillet à septembre 2022). Deux ateliers prévus dans ce plan seront organisés en 2023.

#### V. Impact

Les résultats de l'enquête ont été restitués aux acteurs de la vaccination et contribueront au développement du plan de stratégie nationale de communication sur la vaccination pour 2023-2027 afin d'assurer que les stratégies de communication tiennent compte des besoins formulés par les parties prenantes lors de l'enquête et par là, d'augmenter la couverture vaccinale pour les enfants de moins de cinq ans à Madagascar.

#### VI. Productions scientifiques

- Néant

IMI-COVID-CHILD		Étude de l'immunité innée et de la réponse adaptative d'enfants africains suite à une infection par SARS-CoV-2	
Correspondant : <b>Anjanirina RAHANTAMALALA</b>		Email : <a href="mailto:anjanirina@pasteur.mg">anjanirina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Matthieu Schoenhals</b> , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a> - <b>Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA</b> , Unité IMI, <a href="mailto:tsiky@pasteur.mg">tsiky@pasteur.mg</a> - <b>Fanirisoa RANDRIANARISAONA</b> , Unité IMI, <a href="mailto:fanirisoa@pasteur.mg">fanirisoa@pasteur.mg</a> - <b>Mahenintsoa RAKOTONDRAZAKA</b> , Unité IMI, <a href="mailto:mahenina@pasteur.mg">mahenina@pasteur.mg</a> - <b>Norosoza RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:norosoza@pasteur.mg">norosoza@pasteur.mg</a> - <b>Jean-Marius RAKOTONDRAMANGA</b> , Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique, <a href="mailto:rjmarius@pasteur.mg">rjmarius@pasteur.mg</a> - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar  Budget total 70 000 €	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Marie-Astrid VERNET</b> , Institut Pasteur de Bangui (République Centrafricaine)			
Date de début : <b>01/07/2020</b>	Date de fin : <b>01/07/2022</b>		
Financements : <b>COVID-19 Taskforce- SARSCoV2 Call – 2nd Round, RIIP</b>			
Mots-clés : <b>COVID-19, immunité, enfants, adultes</b>			

## 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 constituaient une population particulière dont le système de réponse immunitaire est distinct de celui des adultes. Ils présentaient soit une réponse immunitaire atténuée, permissive, soit au contraire plus active, entraînée par les vaccinations et maladies respiratoires infantiles. L'entrée du SARS-Cov2 *via* ACE2 active la sécrétion de cytokines et conduit à la formation de cellules T cytotoxiques (T CD8+), de T auxiliaires (T CD4+), ainsi que de cellules 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 mémoires expérimentées avec les différents antigènes en constituent une partie importante. 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 la COVID-19 moins agressive 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.

## III. Méthodes

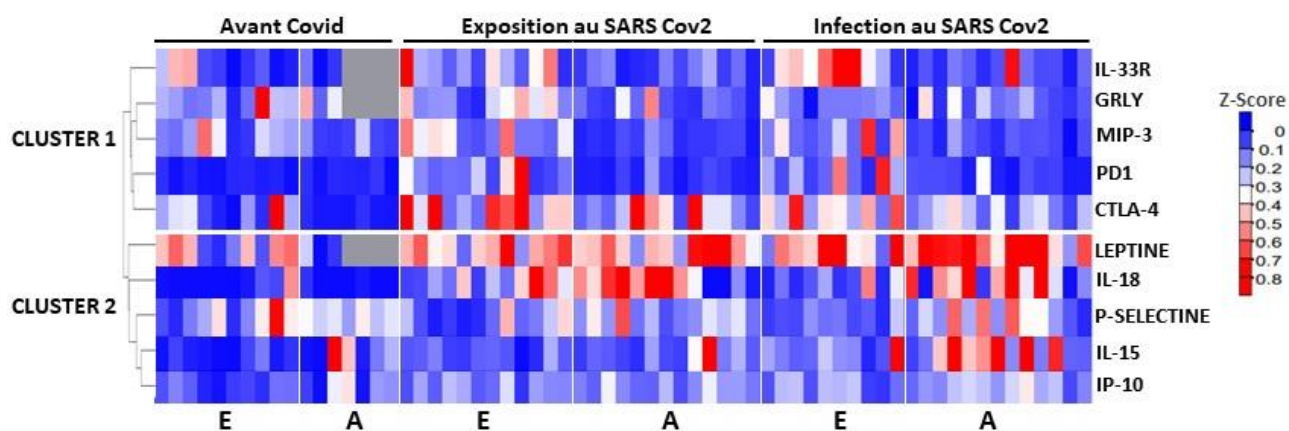
La population d'étude concerne les enfants âgés de 2 à 17 ans positifs à l'infection au SARS-Cov-2 par test PCR. Leur profil immunologique (sérologique testé par MagPix/ELISA et cellulaire par cytométrie) a été comparé à celui des groupes contrôles formés par : (1) des enfants non infectés appariés à l'âge (+/-1) et sexe de la population d'étude ; (2) des adultes ≥ 18 ans infectés par la COVID-19 ; et (3) des enfants non infectés avant l'épidémie. 42 biomarqueurs ont été étudiés à l'inclusion et après 7, 14, et 21 jours de suivi

des groupes infectés pendant la première vague épidémique. Les taux normalisés des biomarqueurs (Graphpad Prism 8) ont été comparés entre les groupes en utilisant le test de Kruskal-Wallis ( $p=0.05$ ) et la  $p$ -value a été corrigée par la méthode de Benjamini-Hochberg (FDR). Les profils sérologiques ont été visualisés par heatmap et clustering (NG-CHM) avec le test de corrélation de Pearson. Les voies biologiques impliquant les biomarqueurs intéressants ont été analysées via String et visualisées sur Cytoscape 3.9.2 et le plugin Cytohubba. Cette étude a obtenu la clairance éthique n°203/MSANP/SG/AGMED/CERBM du 30/11/2020.

#### IV. Résultats et discussion

Trois groupes : avant l'épidémie de COVID-19, exposés et infectés par SARS-Cov-2 et formés respectivement par 10, 7, 12 enfants et 13, 10, 13 adultes ont été inclus dans cette étude.

Les analyses des biomarqueurs sériques ont permis d'identifier 10 sur les 42 protéines analysées qui ont une valeur significative différentielle en comparant les trois groupes d'enfants et d'adultes. Le regroupement hiérarchique supervisé des dix biomarqueurs d'intérêt ont montré deux clusters de profils différents (Figure 1). L'analyse des voies biologiques des deux clusters a été réalisée séparément sur String. Pour le cluster 1, CTLA4 et PD1 formaient les deux premières protéines significativement impliquées dans les réseaux d'interactions protéiques identifiés (Score MCC : 2310 et 2304 respectivement). Trois principales voies biologiques ont été ainsi identifiées dont deux incluant les biomarqueurs CTLA4 et PD1, à savoir la régulation positive de l'activation des cellules T et la costimulation via CD28 ( $p$ -value corrigée en FDR :  $2,84E-13$  et  $6,34E-5$  respectivement). CTLA4 serait également impliqué dans la régulation négative de la prolifération des cellules T ( $p$ -value corrigée en FDR : 0,0017). L'analyse complète de ces deux clusters



est en cours.

Figure 1 : Heatmap des 10 biomarqueurs différentiels entre les groupes (E : enfant, A : adulte)

#### 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 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		Immunophénotypage peptidique des réponses immunitaires dirigées contre les protéines structurales de SARS-CoV-2 des lymphocytes B et T chez les patients à COVID-19	
Correspondant : <b>Matthieu SCHOENHALS</b>		Email : <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA</b> , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:solohery@pasteur.mg">solohery@pasteur.mg</a> - <b>Diary Juliannie NY MIORAMALALA</b> , Unité IMI, <a href="mailto:diaryjuliannie@pasteur.mg">diaryjuliannie@pasteur.mg</a> - <b>Olifara Herinirina ANDRIATEFY</b> , Unité IMI, <a href="mailto:olifara@pasteur.mg">olifara@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  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 : - <b>Inès VIGAN-WOMAS</b> , Institut Pasteur de Dakar, <a href="mailto:ines.vigan.womas@pasteur.sn">ines.vigan.womas@pasteur.sn</a> - <b>Jean-François Zagury</b> , Laboratoire Génomique, Bioinformatique, Chimie Moléculaire (GBCM), Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM), <a href="mailto:zagury@cnam.fr">zagury@cnam.fr</a>			
Date de début : <b>01/10/2020</b>	Date de fin : <b>01/03/2022</b>		
Financement : <b>RIIP</b>			
Mots-clés : <b>SARS-CoV-2, epitope mapping, réponse immunitaire B et T, Madagascar/Sénégal</b>			

## I. Contexte et justification

Depuis le début du mois de mars 2020, la pandémie de SARS-CoV-2 a atteint les pays du sud avec un nombre croissant de cas identifiés dans presque tous les pays africains, y compris le Sénégal et Madagascar. Les patients atteints de COVID-19 sont suivis et traités dans plusieurs hôpitaux ou centres de confinement situés à Dakar et Antananarivo. Le diagnostic de l'infection est réalisé par l'Institut Pasteur de Dakar (IPD) ou l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), plaçant l'IP en première ligne de la riposte à l'épidémie contre COVID-19. Afin de mieux répondre à cette pandémie, il est important de comprendre les interactions virus-hôte et de caractériser la réponse immunitaire spécifique corrélée à une protection.

## II. Objectif

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

## III. Méthodes

Les échantillons ont été collectés sur des cohortes de patients au Sénégal et à Madagascar. Des « bibliothèques » de peptides SARS-CoV-2 (peptides chevauchants des quatre protéines virales structurales, à savoir E, M, N et S) pour l'analyse de la cartographie des épitopes des cellules B ont été réalisées, et l'ELISA MicroArray réalisé par JPT <https://www.jpt.com> (Financement indépendant de 70K€ obtenu pour la synthèse des peptides et le screening).

Des épitopes conformationnels formés de l'association de deux à trois peptides individuels ont été prédits par le laboratoire GBCM. L'existence de ces épitopes a été vérifiée en cytométrie par l'IPM et leurs cellules B mémoires spécifiques ont été triées, puis cultivées (Montpellier) afin de générer des anticorps monoclonaux.

## IV. Résultats et discussion

Nos résultats ont confirmé la présence d'une réponse immunitaire IgM et IgG précoce chez les sujets infectés. Dans le groupe des cas graves, les taux d'anticorps étaient inversement proportionnels à la charge virale, suggérant l'implication de la réponse humorale dans le contrôle de la virémie. Les réponses humorales étaient similaires entre Madagascar et le 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.

Nous avons constaté que les 36 principaux épitopes linéaires immunodominants identifiés étaient similaires pour Madagascar et Sénégal. Ils sont distribués principalement dans les protéines Spike et Nucleocapsid, situés en dehors des régions RBD et NTD (où se produisent la plupart des mutations de la variante du SARS-CoV-2 rapportées), mais les principaux épitopes IgG immunodominants ont été cartographiés dans la structure 3D de Spike.

La méthodologie mise en place au cours de ce projet a par ailleurs permis de rédiger une demande de brevet. L'Institut Pasteur a par ailleurs accepté d'être copropriétaire de la demande de brevet déposée par la société Peptinov en relation avec le CNAM.

## IV. Impact

Cette première étude réalisée chez des patients de deux pays africains a montré que les réponses humorales des patients au SARS-CoV-2 étaient similaires en Afrique et en Europe/États-Unis, avec plusieurs épitopes immunodominants partagés dans les protéines N et S.

Il pourrait être utile pour guider des tests de diagnostic rationnels basés sur des peptides ou le développement de vaccins

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Linear epitope mapping of the humoral response against SARS-CoV-2 in two independent African cohorts.** Vigan-Womas I, Spadoni J-L, Poiret T, Taïeb F, [Randrianarisaona F](#), Faye R, Mbow A, Gaye A, Dia N, Loucoubar C, [Ny Mioramalala DJ](#), [Ratovoson R](#), [Randremanana R](#), Sall AA, Seydi M, Noirel J, Moreau G, Simon A, Holenya P, Meyniel J-P, Zagury J-F, [Schoenhals M](#). *Sci Rep*. Accepté
- Method for selecting lymphocytes. [Schoenhals M](#), Moreau G, Zagury JF. Demande de brevet FR2204322. May 6, 2022.

### V.2. Communications orales

- Néant

### V.3. Communications affichées

- Néant

IMI-CRTS-UNICEF		Caractérisation de la réponse immunitaire spécifique contre SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang à Antananarivo (Analamanga)	
Correspondant : <b>Matthieu SCHOENHALS</b>		Email : <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA</b> , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:solohery@pasteur.mg">solohery@pasteur.mg</a> - <b>Olifara ANDRIATEFY</b> , Unité IMI, <a href="mailto:olifara@pasteur.mg">olifara@pasteur.mg</a> - <b>Diary Juliannie Ny MIORAMALALA</b> , Unité IMI, <a href="mailto:diaryjuliannie@pasteur.mg">diaryjuliannie@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 27/02/2023 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget Tranche 1 : 16 140.93 € Tranche 2 : 32 281.85 € Tranche 3 : 5 380.31 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Zely Arivelo RANDRIAMANANTANY</b> , Ministère de la Santé Publique (MinSan), Antananarivo (Madagascar) - <b>Pâquerette Hanitrinala SAHONDRANIRINA</b> , MinSan, Antananarivo (Madagascar) - <b>Fensoa Anita Mireille TSATOROMILA</b> , Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS), Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/12/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2022</b>		
Financement : <b>UNICEF</b>			
Mots-clés : <b>SARS-CoV2, variant, ELISPOT, lymphocyte T, anticorps</b>			

## I. Contexte et justification

Le premier cas de 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 COVID-19, et a annoncé la première détection du variant inquiétant Beta B.1.351, communément appelé 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 de la troisième vague bimodale de janvier 2022. L'impact qu'ont eu ces vagues successives sur les répertoires cellulaire et humorale est à l'heure actuelle inconnu.

## II. Objectif

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

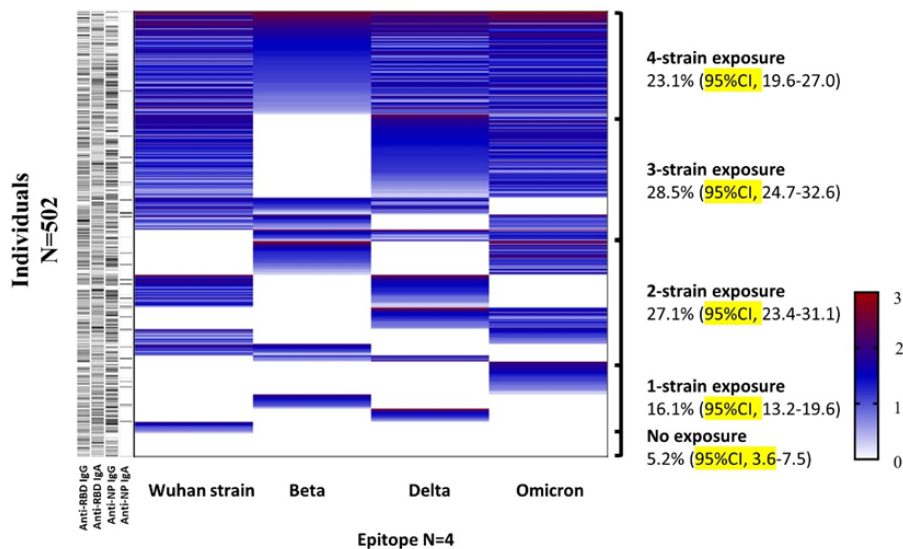
## III. Méthodes

Une collecte des échantillons chez les donneurs de sang a été faite de janvier à avril 2022 au CRTS-Analamanga. Un prélèvement de 20 ml d'échantillon de sang a été fait dans des tubes citratés à partir des poches de sang, puis un traitement immédiat, au laboratoire de l'Immunologie des maladies infectieuses, dans les quatre heures suivant le prélèvement. Pour tous les échantillons collectés, les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) ont été isolées du sang total par centrifugation en gradient

de densité sur Ficoll et cryoconservées à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Le plasma a été conservé à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Le test ELISPOT (test de relargage d'IFN- $\gamma$ ) a été fait sur les PBMCs pour identifier les lymphocytes T spécifiques aux souches de SARS-CoV-2 ayant circulé à Madagascar (Wuhan strain (W), Beta (B), Delta (D) et Omicron (O)). La technologie Luminex a été utilisée pour le dosage des anticorps anti-spike RBD et NP IgG et IgA de SARS-CoV-2 dans les sérums.

## IV. Résultats et discussion

Les résultats ont montré un schéma d'exposition très caractéristique qui a classé les donneurs en cinq groupes d'exposition distincts composés de 16 profils ; 23,1% avec une quadruple exposition aux quatre souches (W, B, D et O), 28,5% avec une exposition à trois souches distinctes, 27,1% avec une double exposition à deux souches, 16,1% (95%CI, 13,2-19,6) avec une exposition à au moins une souche et 5,2% (95%CI, 3,6-7,5) sans exposition (Cf. figure 1). En bref, 94,8% des échantillons collectés ont relargué de l'IFN- $\gamma$  lors de la stimulation avec les antigènes des souches de SARS-CoV-2 sélectionnées. En combinant ces résultats cellulaires aux données sérologiques, 99,0% des donneurs de sang avaient été infectés au moins une fois par SARS-CoV-2.



**Figure 1 :** HeatMap des résultats ELISPOT obtenus. Il s'agit des profils de réponse T spécifique aux souches de SARS-CoV-2 de 502 donneurs de sang inclus pour l'étude. Echelle 0-3 mesure l'intensité de la réponse, 0 (blanc) indique une réponse négative.

## V. Impact

La présente étude souligne l'importance de l'analyse de la réponse spécifique T combiné à la détection des anticorps spécifiques pour surveiller l'immunisation naturelle à SARS-CoV-2 subie par la population. En termes de santé publique, la vaccination d'une population présentant un schéma préexistant très complexe de profils d'exposition multiples, comme nous le décrivons ici, peut ou non avoir un avantage. Une exploration approfondie des profils immunitaires résultants et de leur capacité de séroneutralisation est donc nécessaire pour mieux guider les acteurs et les décideurs de santé publique.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

## VI.2. Communications orales

- **Surveillance de la séroprévalence des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang de Madagascar (en ligne).** [Razafimahatratra SI](#), [Schoenhals M](#). Académie Nationale de Médecine de Madagascar. Le 25 janvier 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Caractérisation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale à SARS-CoV-2 sur une population de donneurs de sang à Madagascar.** [Razafimahatratra SL](#). MT 180secondes, Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar

## VI.3. Communications affichées

- **Caractérisation de l'historique d'immunisation de la population de donneurs de sang à Antananarivo par SARS-CoV-2 et ses VoCs.** [Razafimahatratra SL](#). Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar

IMI-Peste-PlagmAb		Analyse des répertoires épitopiques des patients atteints de peste et production d'anticorps monoclonaux à partir de B-mémoires d'individus y ayant survécu	
Correspondant : <b>Matthieu SCHOENHALS</b>		Email : <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Olifara Herinirina ANDRIATEFY</b> , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:olifara@pasteur.mg">olifara@pasteur.mg</a> - <b>Soloandry RAHAJANDRAIBE</b> , Unité Peste, <a href="mailto:soloandry@pasteur.mg">soloandry@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 27/02/2023 Lieux des travaux Hautes Terres Centrales, Madagascar Budget 700 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Javier PIZARRO-CERDA</b> , Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Christian DEMEURE</b> , Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Jean-François ZAGURY</b> , CNAM, Paris (France) - <b>Hebert ECHENIQUE RIVERA</b> , Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France)			
Date de début : <b>01/12/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2024</b>		
Financement : <b>Agence Nationale de la Recherche (ANR)</b>			
Mots-clés : <b><i>Yersinia pestis</i>, réponse immunitaire, anticorps monoclonaux, lymphocytes, épitopes</b>			

## 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. De plus, des souches résistantes aux antibiotiques existent et seraient faciles à produire pour un usage maléfique, rendant les thérapies actuelles inefficaces. 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*, conférée par un plasmide autotransférable qui a été 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 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

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

## II. Objectifs

- 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

1. Collecte d'échantillons sanguins (Autorisation 149MSANP/SG/AMM/CERBM).
2. Sélection des peptides et des protéines ciblées pour le criblage.
3. 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.
4. Analyse de la capacité de peptides à déclencher *in vitro* une réponse des cellules T en ELISPOT.
5. Analyses statistiques pour les corrélats de protection entre les épitopes des réponses T et des réponses B.
6. Les anticorps monoclonaux spécifiques de ces épitopes B seront produits à partir de PBMCs de patients ayant un résultat favorable.
7. 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

Sélection de trois groupes d'individus réalisée : groupe 1 avec 50 patients guéris porteurs d'anticorps protecteurs probables ; groupe 2 avec 50 souris immunisées ; groupe 3 : 50 témoins négatifs non exposés.

Les sérums ont été méticuleusement sélectionnés au dernier trimestre 2022 grâce à une très large analyse Western Blot et en testant la réactivité de nos banques de sérums contre des lysats protéiques complets, des protéines sécrétées et F1.

Les échantillons ont été envoyés en décembre 2022 à la société JPT Peptide Technologies - Peptide Synthesis Services qui a réalisé les MicroArray ELISA. Les analyses montrent déjà des profils de réponses inattendus.

Les meilleurs peptides-candidats seront utilisés en 2023 pour sélectionner des Lymphocytes B producteurs d'anticorps neutralisants.

## 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. Les anticorps monoclonaux représentent par ailleurs une nouvelle arme thérapeutique pour lutter contre de potentielles souches multirésistantes.

## VI. Productions scientifiques

- Néant

IMI-Peste-RIYP		Étude des mécanismes de la réponse immunitaire chez les patients convalescents suite à l'infection par <i>Yersinia pestis</i>	
Correspondant : <b>Matthieu SCHOENHALS</b>		Email : <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Nicolas BERNAUD</b> , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI) et Unité Peste, <a href="mailto:nicolas.bernaud@pasteur.mg">nicolas.bernaud@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy RASOLOFO</b> , Direction Scientifique, <a href="mailto:vasolof@pasteur.mg">vasolof@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 20/01/2022  Lieux des travaux Hautes Terres Centrales Madagascar  Budget 15 K€/an	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Javier PIZARRO-CERDA</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Christian DEMEURE</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>François HUETZ</b> , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date de début : <b>15/11/2020</b>	Date de fin : <b>14/11/2023</b>		
Financements : <b>Réseau International des Instituts Pasteur (Bourse Doctorale du Programme Calmette and Yersin), ANR (Agence Nationale de la Recherche), IPM, PIU-Peste</b>			
Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i> , réponse immunitaire, convalescence, lymphocyte, 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 trois formes, généralement sous forme bubonique ou pulmonaire, et plus rarement sous forme septicémique.

A Madagascar, zone endémique de peste, l'infection est saisonnière d'octobre à mars. Sur l'île, il y a eu plus de 2 404 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 antipesteuse, en particulier la réponse anti-F1.

### III. Méthodes

Site d'étude : Centres de Santé de Base (CSB) et Centres Hospitaliers des Districts (figure 1) des foyers endémiques des hautes terres centrales.

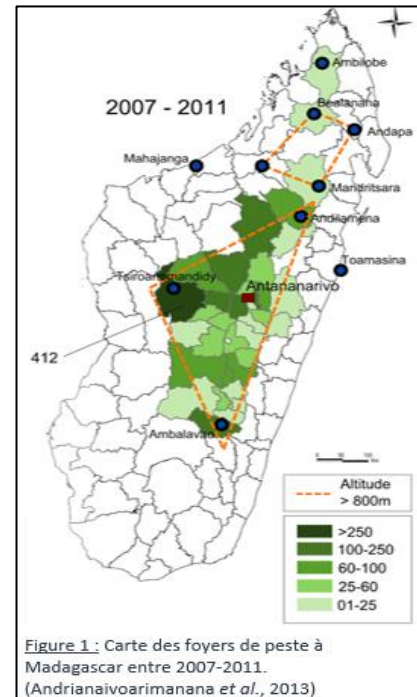
Population étudiée : Patients pesteux positifs au TDR sur site, âgés de plus de 5 ans et ayant reçu ou non un traitement antibiotique.

Des gens n'ayant jamais eu d'antécédent de peste (contrôle)

Taille de l'échantillon : 50 cas de peste toutes formes confondues et 50 témoins.

Echantillon biologique : 2 tubes (9ml, citrate ou héparine) de sang veineux au niveau du pli du coude.

Analyses immunologiques : Sérologie des IgG et IgM anti-F1 par des tests ELISA classiques et par une technique de cytométrie couplée à des billes (Luminex). Identification d'autres antigènes cibles potentiels en complément à l'antigène F1. Caractérisation des sous-populations cellulaires des PBMCs des sujets convalescents et de leur capacité à répondre aux antigènes pesteux et leur production de cytokines.



### IV. Résultats et discussion

Le protocole d'étude a été élaboré et a reçu l'autorisation du Comité d'Ethique 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<sup>er</sup> août 2021 au 31 décembre 2022, 140 échantillons appartenant à 50 individus ont été collectés.

### 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

#### VI.1. Publications

- Néant

#### VI.2. Communications orales

- **Étude des mécanismes immunitaires suite à une infection à *Yersinia pestis*.** Bernaud N. MT 180 secondes, Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar

### VI.3. Communications affichées

- Étude des mécanismes immunitaires suite à une infection à *Yersinia pestis*. Bernaud N. Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar

IMI-Peste-VACCIN-DTRA		Identification et validation de nouveaux candidats vaccins et d'anticorps monoclonaux pour prévenir et traiter les infections à <i>Yersinia pestis</i>	
Correspondant : <b>Matthieu SCHOENHALS</b>		Email : <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Minoarisoa RAJERISON</b>, Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Beza RAMASINDRAZANA</b>, Unité Peste, <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Léonnie HANITRATINA</b>, Unité Peste, <a href="mailto:hleonnie@pasteur.mg">hleonnie@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Olifara Herinirina ANDRIATEFY</b>, Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:olifara@pasteur.mg">olifara@pasteur.mg</a></li> </ul>			
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Erik William Settles</b>, The Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University (NAU), Arizona (USA)</li> <li>- <b>David M. WAGNER</b>, The Pathogen and Microbiome Institute, NAU, Arizona (USA)</li> <li>- <b>Dawn Jung Sun Nice BIRDELL</b>, The Pathogen and Microbiome Institute, NAU, Arizona (USA)</li> <li>- <b>Jason SAHL</b>, NAU, Arizona (USA)</li> <li>- <b>Josh LABAER</b>, Arizona State University (ASU), Arizona (USA)</li> <li>- <b>Mitch MAGEE</b>, ASU, Arizona (USA)</li> <li>- <b>Mamy G. RANDRIAMANANTSOA</b>, Division Peste, Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles, Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar)</li> </ul>			
Date de début : <b>01/10/2022</b>	Date de fin : <b>31/09/2027</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	
Financement : <b>NAU à travers « Defense Threat Reduction Agency » : HDTRA1-22-C-0013</b>			
Mots-clés : <b>Immunité, <i>Yersinia pestis</i>, NAPPA, vaccin, anticorps monoclonaux, peste</b>			

Date de rédaction  
22/02/2023

Lieux des travaux  
Hautes terres centrales,  
Madagascar

Budget total  
2,142 M USD

## I. Contexte et justification

À l'heure actuelle, aucun vaccin n'est disponible pour protéger la population de l'exposition à *Yersinia pestis*. En effet, les réponses en anticorps qui se produisent lors d'une infection à *Y. pestis* chez l'homme et la manière dont elles contribuent à la protection ne sont pas entièrement comprises, y compris les réponses différentielles à la peste bubonique et à la peste pulmonaire.

Des réponses en anticorps peuvent se développer pendant la clairance de *Y. pestis* chez l'homme et peuvent persister pendant des mois, voire des années après l'infection, et des études sur les vaccins ont montré une protection spécifique à *Y. pestis* dans certains modèles animaux. Ces résultats suggèrent qu'une réponse anticorps peut se développer chez les patients pesteux et qu'une réponse immunitaire seule est capable d'éliminer l'infection à *Y. pestis*.

L'étude de la réponse immunitaire qui se développe chez les patients atteints de peste humaine peut être une étape importante pour faciliter la conception et l'évaluation du vaccin *Y. pestis*, et pourrait également être utilisée pour identifier les anticorps monoclonaux qui permettraient d'augmenter l'arsenal thérapeutique limité pour cette pathologie.

## II. Objectifs

- 1) Déterminer les corrélats potentiels de protection pour les vaccins candidats
- 2) Démontrer l'immunogénicité de nouveaux candidats vaccins chez l'homme
- 3) Identifier de nouvelles cibles antigéniques d'anticorps monoclonaux

## III. Méthodes

Un élément clé de cette étude est la disponibilité d'échantillons de sérum humain de grande valeur et de cellules vivantes provenant de patients pesteux à Madagascar. Il est important de noter que la NAU et l'IPM collectent déjà des échantillons de peste humaine dans le cadre d'un projet DTRA (*Defense Threat Reduction Agency*) existant (HDTRA1-20-C-0007) et nous élargirions les activités de collecte d'échantillons dans le cadre de ce projet actuel pour le travail proposé ici.

Pour identifier de manière exhaustive les antigènes de *Y. pestis* induisant des anticorps et les populations de cellules B qui reconnaissent ces antigènes, nous utiliserons une plate-forme « Nucleic Acid-Programmable Protein Array » (NAPPA) personnalisée pour exprimer le contenu protéomique conservé et variable de *Y. pestis*. Il est important de noter que nos collaborateurs de ASU ont déjà cloné et vérifié les séquences du génome entier de *Y. pestis* soit environ 4 000 gènes de *Y. pestis*.

Les antigènes réactifs identifiés seront purifiés et conjugués à des billes MAGPIX pour confirmer davantage les réponses immunitaires chez un plus grand nombre de patients atteints de peste avec des délais variables après le traitement antibiotique.

Les populations de lymphocytes B qui expriment des anticorps monoclonaux contre les antigènes potentiellement protecteurs seront préservées (azote liquide après tri cellulaire en cellule unique) pour un développement ultérieur d'anticorps monoclonaux (mAb).

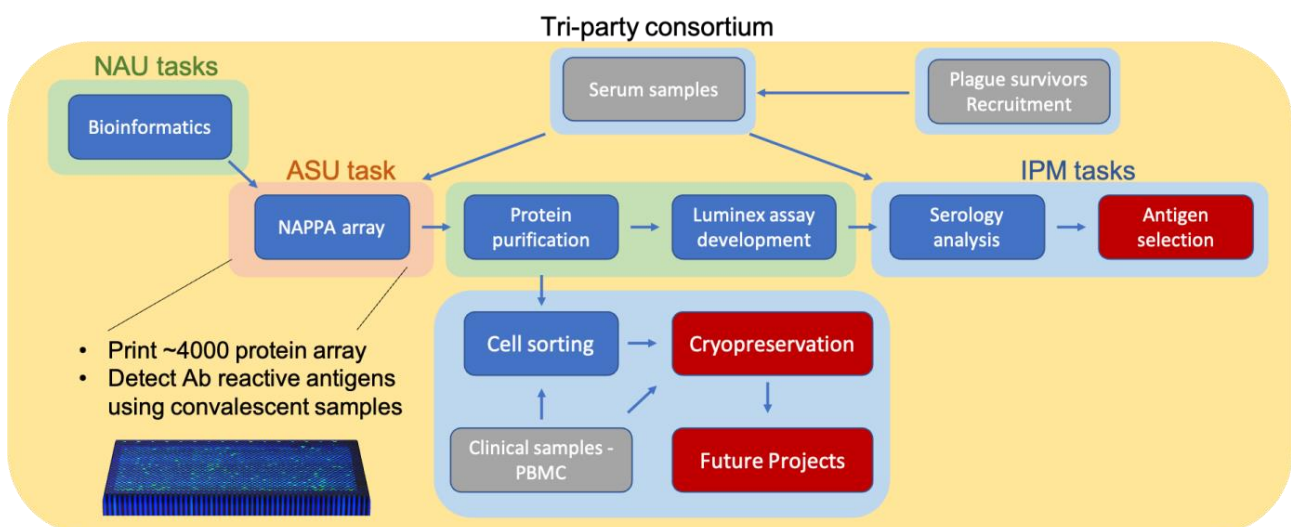


Figure 1 : Représentation graphique du projet, dont les activités sont partagées avec les 3 parties (ASU, NAU et IPM).

## IV. Résultats et discussion

Ce travail augmentera le répertoire d'antigènes vaccinaux potentiels, et permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et diagnostiques disponibles pour *Y. pestis*.

La collecte d'échantillons de haute qualité a démarré fin 2022 et sera maintenue en 2023. Par ailleurs, l'analyse NAPPA sera réalisée rapidement et un trieur Sony SH800 a été acheté dans le cadre de ce projet ambitieux.

## V. Impact

- Antigène mapping complet de la réponse à *Y. pestis* ;
- Mise en place de la technique Luminex à Madagascar pour améliorer le diagnostic de la peste ;
- Tri cellulaire de B mémoires spécifiques aux antigènes d'intérêt.

## VI. Productions scientifiques

- Néant

IMI-SAYIHOPE			Évaluation de la séroprévalence de plusieurs maladies d'intérêt clinique à partir de sang sur papiers buvards		
Correspondant : <b>Matthieu SCHOENHALS</b>		Email : <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 27/02/2023  Lieux des travaux Ranomafana, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar  Budget total 1 <sup>er</sup> volet : 73 500 USD 2 <sup>ème</sup> volet : 35 200 USD	
		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
- <b>Tsikiaina RASOLOHARIMANANA</b> , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:tsiky@pasteur.mg">tsiky@pasteur.mg</a>					
- <b>Narindra Henintsoa RAKOTONDRAMANANA</b> , IMI, <a href="mailto:rnhenintsoa@pasteur.mg">rnhenintsoa@pasteur.mg</a>					
- <b>Fanirisoa RANDRIANARISAONA</b> , IMI, <a href="mailto:fanirisoa@pasteur.mg">fanirisoa@pasteur.mg</a>					
- <b>Andres Garchitorena</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:andres@pasteur.mg">andres@pasteur.mg</a> , <a href="mailto:andres.garchitorena@gmail.com">andres.garchitorena@gmail.com</a>					
Co-investigateurs hors IPM :					
- <b>Matthew Bonds</b> , ONG PIVOT, Boston (USA)					
- <b>Celine Barthelemy</b> , ONG PIVOT, Boston (USA)					
Date de début :	Date de fin :	Durée (mois) :			
<b>01/08/2021</b>	<b>31/10/2022</b>	<b>12</b>			
Financement :					
<b>ONG Pivot, Ranomafana</b>					
Mots-clés : <b>papiers buvards, sérologie, Luminex</b>					

## I. Contexte et justification

PIVOT et INSTAT ont mis en place depuis 2014 la cohorte longitudinale « IHOPE » à Ifanadiana chez 1 600 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 ont décidé 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 a été 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 d'évaluer 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. 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.

## III. Méthodes

Des prélèvements de sang sur papier buvard ont déjà été collectionnés à Ifanadiana en avril-juin 2021. Après préparation de ces derniers, ils ont été analysés avec la technologie Luminex. L'appareil utilisé a été le Magpix. Des billes magnétiques ont été couplées à des antigènes cibles. Deux phases ont été prévues : quatre protéines spécifiques du SARS-CoV-2 : Spike S1, Spike S2, Spike RBD (« receptor binding domain ») et la protéine NP (« nucleocapsid protein ») ont été utilisés dans la première phase (Phase 1). La mise en place de la seconde phase du projet (Phase 2) qui évaluera les réponses anticorps dirigées contre la

schistosomiase, l'hépatite B, la typhoïde, la rougeole, la dengue et le VIH a débuté par la soumission de l'amendement au CERBM. Après obtention de cette approbation, cette seconde phase pourra débuter.

#### IV. Résultats et discussion

Les résultats sur les 6 847 échantillons testés ont montré les séroprévalences suivantes :

Tableau 1 : Séroprévalences aux 4 antigènes de SARS-CoV2 à Ifanadiana.

Séroprévalence	Spike S1	Spike S2	Spike RBD	NP
IgG	13%	45%	6%	18%
IgM	9%	19%	11%	10%

Une ACP a été faite et a pu grouper les échantillons en trois clusters : les négatifs, les positifs en IgG qui se définissent comme des patients ayant eu une infection ancienne et les positifs en IgM des patients avec une infection récente.

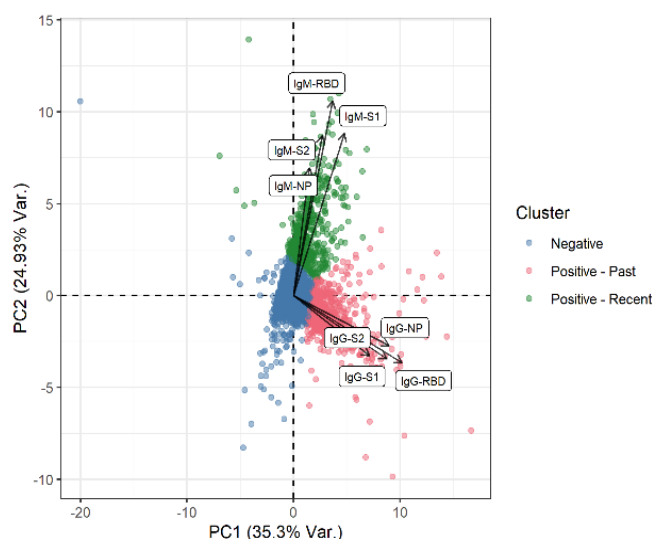


Figure 1: K-means clustering of SARS-CoV2 seroprevalence

#### V. Impact

A terme, ce programme de recherche permettra d'avancer une cartographie de la transmission des différentes pathologies étudiées 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.

#### VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-BACTIVAC		Évaluation de l'effet protecteur de vaccins contre la peste (vaccin à ARN) chez la souris	
Correspondant : <b>Lovaso RANDRIANTSEHENO</b>		Email : <a href="mailto:lovasoanomena@pasteur.mg">lovasoanomena@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> - <b>Lovaso RANDRIANTSEHENO</b> , Unité Peste, <a href="mailto:lovasoanomena@pasteur.mg">lovasoanomena@pasteur.mg</a> - <b>Alain Berthin ANDRIANARISOA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:alberthin@pasteur.mg">alberthin@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 24/02/2023 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 32 540.56 £	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Diane WILLIAMSON</b> , Defense Science and Technology Dstl Prton Dow, Salisbury (United Kingdom) - <b>Barry MOORE</b> , University of Strathclyde, Glasgow (United Kingdom) - <b>Robin SHATTOCK</b> , Imperial College London, London (United Kingdom)			
Date de début : <b>01/11/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2023</b>	Durée (mois) : <b>26</b>	
Financements : Bactivac (BVNCP5-02) <b>Defense Science and Technology Dstl, Imperial College of Science</b>			
Mots-clés : <b>Plague, Yersinia pestis, vaccin, ARN</b>			

## 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. 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 trois plasmides de virulence : le plasmide pYV codant pour les protéines LcrV et Yops (commun aux trois 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.

## II. Objectifs

L'objectif de cette étude est de (i) déterminer l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin à ARN codant les antigènes F1 et LcrV pour prévenir l'infection pesteuse chez des souris OF1 et (ii) de comparer les vaccins à ARN à un vaccin de référence (VypVaxDuo composé de deux sous-unités antigéniques F1 et LcrV recombinants) évalué en 2020.

## III. Méthodes

Huit souris par groupe ont été immunisées par injection intramusculaire selon les indications du tableau 1. L'immunisation a été effectuée en deux temps (une primo-vaccination à J0 et un rappel à J28) avec la même dose de vaccin. A J56, une infection expérimentale des souris survivantes par *Y. pestis* à des doses différentes a été réalisée (tableau 1). Des prélèvements sanguins à J0, J23 et à J51 ont été effectués et



testés par ELISA IgG anti-F1. Finalement, à J14 après l'infection, les souris ayant survécu ont été euthanasiées et leur rate mise en culture bactériologique pour vérifier l'élimination ou non de *Y. pestis*.

Tableau 1 : Schéma d'étude.

Groupe	Type de vaccin et dose	Dose de <i>Y. Pestis</i> utilisé pour le challenge
1	Vaccin à ARN (F1 et LcrV) 1µg	180 CFU
2	Vaccin à ARN (F1 et LcrV) 5µg	180 CFU
3	Contrôle négatif (ARN dépourvu d'intérêt)	180 CFU
4	Vaccin à ARN (F1 et LcrV) 1µg	1800 CFU
5	Vaccin à ARN (F1 et LcrV) 5µg	1800 CFU
6	Contrôle positif (vaccin de référence)	1800 CFU
7	Contrôle négatif (ARN dépourvu d'intérêt)	1800 CFU
8	Contrôle négatif (alhydrogel)	1800 CFU

#### IV. Résultats et discussion

Les résultats de l'infection expérimentale sont montrés dans la figure 1. Pour le challenge à 180 cfu, 5/7 souris et 6/7 souris ont survécu pour les doses vaccinales de 1µg et 5µg respectivement comparé à 1/8 souris survivante dans le groupe contrôle. A 1800 cfu, 5/7 souris et 5/8 souris ont survécu pour les doses vaccinales de 1µg et 5µg respectivement contre 7/8 survivantes pour le contrôle positif et seulement une survivante pour les contrôles négatifs. Les souris survivantes ont montré une production d'anticorps IgG anti-F1 et une élimination de *Y. pestis* de leur organisme confirmée par les résultats négatifs des cultures bactériologiques. Les résultats obtenus montrent un effet protecteur modéré du vaccin à ARN contre l'infection pesteuse chez la souris.

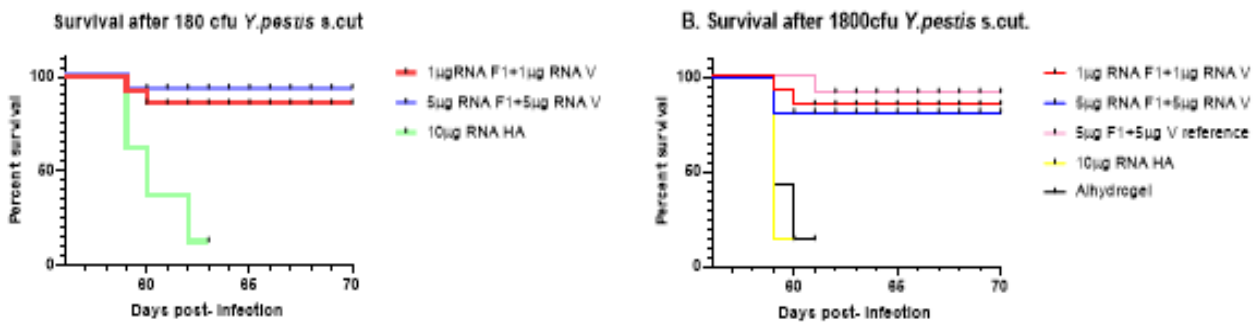


Figure 1 : Courbes de survie des souris vaccinées après infection par *Y. pestis*.

#### V. Impact

Ces résultats donnent une base de plus pour de futurs développements de vaccins contre la peste destinés à l'homme, un potentiel outil supplémentaire dans l'arsenal de lutte contre les souches de *Y. pestis* résistantes aux antibiotiques

#### VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-LeptOneHealth		Évaluation des facteurs de risque de transmission de la leptospirose humaine dans la zone urbaine d'Antananarivo	
Correspondant : <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b>		Email : <a href="mailto:rahelinirina@pasteur.mg">rahelinirina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Gauthier DOBIGNY</b> , Unité Peste, <a href="mailto:gauthier.dobigny@ird.fr">gauthier.dobigny@ird.fr</a> - <b>Anou DREYFUS</b> , Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:anoudreyfus@outlook.com">anoudreyfus@outlook.com</a> - <b>Fanjasoa RAKOTOMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a> - <b>Alexandra BASTARAUD</b> , Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement, <a href="mailto:abastaraud@pasteur.mg">abastaraud@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 21/02/2023 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 50 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Pascale BOURHY</b> , Institut Pasteur, Paris (IPP, France) - <b>Stephane KOFFI</b> , Institut Pasteur, Abidjan (Côte d'Ivoire) - <b>Vincent Michel RAKOTOHARINOME</b> , Direction des services vétérinaires, Antananarivo (Madagascar) - <b>Anjarasoa RASOANOMENJANAHARY</b> , Bureau Municipal d'Hygiène, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/10/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2023</b>		
Financement : <b>Institut Pasteur</b> : Actions Concertées de l'Institut Pasteur - ACIP 445			
Mots-clés : <b>Leptospirose, prévalence, One Health, zone urbaine, Madagascar</b>			

## 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. 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 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 :

- Établir 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'Andohatopenaka dans le district d'Antananarivo Renivohitra a été investigué de mars à avril 2022. Des prélèvements sanguins (autorisation 156-MSANP/SG/AMM/CERBM du 02/11/2021) ont été effectués chez la population du quartier, suivis d'une enquête qui va nous permettre de décrire le degré d'exposition des habitants à la leptospirose. Des piégeages de micromammifères en utilisant des pièges qui capturent les rats vivants ont été réalisés. Des prélèvements d'urine chez les bétails après consentement verbal de leur propriétaire ainsi que des prélèvements d'eaux et sols dans différents endroits ont été effectués.

Les analyses sérologiques, bactériologiques et moléculaires pour la recherche d'anticorps (IgG) anti-leptospires, de bactérie *Leptospira* et d'ADN des leptospires respectivement ont été réalisées.

### IV. Résultats et discussion

Au total, 169 petits mammifères appartenant à quatre espèces ont été capturés : *Mus musculus* (N=80), *Rattus norvegicus* (N=56), *Rattus rattus* (N=12) et *Suncus murinus* (N=21). La souris *M. musculus* prédomine la population des petits mammifères à l'intérieur des maisons suivie de *R. norvegicus*.

Au total, 370 participants ont été inclus avec un sex ratio (M/F) de 0,5.

Des échantillons d'urines des zébus (N=165) et 30 échantillons de sol ont été collectés.

Les résultats préliminaires ont montré une circulation de leptospires à Andohatopenaka chez les rongeurs et les humains. Les autres analyses seront effectuées à l'IPP en 2023.

### 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		Évaluation d'outil de diagnostic « Lateral Flow Immunoassay » pour la détection de la peste humaine à Madagascar	
Correspondant : <b>Minoarisoa RAJERISON</b>		Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:kekely@pasteur.mg">kekely@pasteur.mg</a> - <b>Soloandry RAHAJANDRAIBE</b> , Laboratoire Central de la Peste (LCP), <a href="mailto:soloandry@pasteur.mg">soloandry@pasteur.mg</a> - <b>Lovaso RANDRIANTSEHENO</b> , Unité Peste, <a href="mailto:lovasoanomena@pasteur.mg">lovasoanomena@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 09/02/2023 Lieux des travaux Foyers endémiques de peste, Madagascar Budget total 411,742 \$	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>David M. WAGNER</b> , The Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University (NAU), Arizona (USA) - <b>Dawn BIRDELL</b> , The Pathogen and Microbiome Institute, NAU, Arizona (USA)			
Date de début : <b>19/12/2019</b>	Date de fin : <b>19/12/2022</b>	Durée (mois) : <b>36</b>	
Financements : <b>DTRA (USA)</b> HDTRA1-14-CHEM-BIO-BAA <b>Northern Arizona University</b>			
Mots-clés : <b>diagnostic, peste, LFI, Film Array Warrior Panel, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La majorité des cas de peste est présente en Afrique mais particulièrement à Madagascar qui est le premier pays à notifier le plus de cas de peste humaine au monde. Aucun vaccin homologué n'est actuellement disponible pour *Y. pestis*, ce qui justifie qu'une détection rapide des infections suivie d'un traitement avec des antibiotiques appropriés est essentielle pour prévenir une mortalité importante. La disponibilité d'outils 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 présentant des symptômes (phase aiguë), sont en cours d'évaluation pour leur utilisation dans le diagnostic précis de la peste à Madagascar.

## II. Objectifs

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

- *Lateral Flow Immunoassay* (LFI) développé par MedDx et Brimrose qui détecte les antigènes F1 et LcrV de *Y. pestis*, et dont la lecture du résultat se fait entre 15 et 30 minutes ;
- *FilmArray Warrior Panel* développé par BioFire Defense qui cible deux 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 deux saisons pesteuses (2020-2021 et 2021-2022). Deux types de prélèvement sanguin seront effectués sur le patient (consentant et pour lequel un diagnostic de la

peste a été posé par le corps médical local) selon le type de test à réaliser : du sang capillaire au niveau de la pulpe du doigt (100µl) pour le LFI et du sang veineux (4ml) pour le *FilmArray Warrior Panel*. Le LFI sera aussi testé sur du bubon ou crachat de ces mêmes patients au niveau du LCP-Unité Peste.

Le nombre de patients recrutés est estimé à 300 (i.e. 150/ saison pesteuse) et on s'attend à ce que 25 à 50 par an seront des cas confirmés (i.e. 50 à 100 pour la totalité de l'étude).

#### IV. Résultats et discussion

L'inclusion des patients suspects de peste s'est poursuivie jusqu'au 31 mars 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. Les responsables sanitaires d'autres SSD en zone pesteuse ont été déjà informés du projet. Du 1<sup>er</sup> janvier au 31 mars 2022, 37 patients suspects de peste ont été inclus dans l'étude dont les détails sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Répartition des patients inclus selon les SSD déclarants.

SSD déclarant	N	Forme Clinique		Classification des cas		
		Bubonique	Pulmonaire	Confirmé	Probable	Suspect
Ambohimahaso	10	10	0	7	0	3
Ambositra	11	11	0	8	0	3
Arivonimamo	2	2	0	2	0	0
Betafo	2	2	0	2	0	0
Fenoarivo be	4	1	3	2	1	1
Manandriana	6	6	0	2	0	4
Moramanga	2	2	0	0	0	2

Une réunion de projet avec les collaborateurs de NAU s'est tenue en présentiel à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), suivie de visites de quelques sites d'étude (Kianjandrakefina, Ambovombe Centre, Fiadanana et Camp Robin) du 26 mars au 4 avril 2022. La formation sur l'utilisation du *FilmArray Warrior Panel* ainsi que l'analyse de sangs totaux congelés et sélectionnés ont été faites par l'équipe de DTRA à l'Unité Peste-IPM du 29 juillet au 5 août 2022. Une réunion de clôture du projet a eu lieu au NAU du 28 août au 9 septembre 2022. Ce projet a aussi permis de financer une partie de la thèse de L. Randriantseheno sur une formation en phylogénie et analyse bioinformatique au NAU du 29 juillet au 10 septembre 2022.

#### V. Impact

Les analyses préliminaires ont montré que le sang capillaire et le sang veineux pourraient être utilisés comme matrices non-invasives pour le diagnostic précoce de la peste humaine en utilisant le LFI. Les résultats obtenus ont été similaires à ceux des bubons/crachats testés avec le même dispositif. Par contre, nous ne savons pas si des souches de *Y. pestis* pourraient être isolées à partir de ces matrices après culture bactérienne (car ne faisait pas partie de l'objectif de ce projet). Le *FilmArray Warrior Panel* pour le diagnostic de l'infection à *Y. pestis* a été évalué sur des échantillons sanguins des patients naturellement infectés.

#### VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-REDROZ		Développement de stratégies efficaces de lutte contre les rongeurs pour réduire le risque de maladie dans des paysages ruraux	
Correspondant : <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b>		Email : <a href="mailto:rahelinirina@pasteur.mg">rahelinirina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Romain GIROD</b> , Unité d'Entomologie Médicale (UEM), <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Mireille HARIMALALA</b> , UEM, <a href="mailto:mireille@pasteur.mg">mireille@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 22/02/2023  Lieux des travaux Analavory, Madagascar  Budget total 356 252 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Sandra TELFER</b> , Unité d'Aberdeen, Aberdeen (United Kingdom) - <b>Voahangy SOARIMALALA</b> , Association Vahatra, Antananarivo (Madagascar) - <b>Todisoa RADOVIMIANDRINIFARANY</b> , Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo (Madagascar) - <b>Rhodes MAKUNDI</b> , Sokoine University of Agriculture, Morogoro (Tanzanie) - <b>Steve BELMAIN</b> , University of Greenwich (United Kingdom)			
Date de début : <b>01/01/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2025</b>		
Financement : MRC/GCRF <b>The University Court Of The University Of Aberdeen</b>			
Mots-clés : <b>Réservoirs, lutte, zoonoses, rurale, Madagascar</b>			

## 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 les mouvements et l'abondance des rongeurs et l'abondance des rongeurs infectées, six villages dans la commune rurale d'Analavory, district de Miaryarivo ont été échantillonnés de mai à décembre 2022 dont trois villages traités i.e avec piégeage quotidien par les habitants et trois villages témoins sans piégeage quotidien. Des piégeages trimestriels ont été réalisés à l'aide des pièges Sherman et grillagé BTS qui capturent les rats vivants dans les deux types de village. 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 de la peste, la leptospirose et la rickettsiose.

Pour renseigner sur les perceptions et les pratiques liées au contrôle des rongeurs, 197 ménages répartis dans 12 villages de la même commune ont été enquêtés.

### IV. Résultats et discussion

Au total, 3 831 petits mammifères ont été capturés dont 2402 pour les piégeages quotidiens par les habitants et 1 429 durant les piégeages trimestriels. Ils appartiennent à trois espèces *Mus musculus*, *Rattus rattus* et *Suncus murinus*. L'abondance de rats et de souris à l'intérieur des maisons diminue après une semaine de piégeage quotidien puis reste stable. L'abondance des rats est significativement différente entre les villages traités et les villages témoins.

Sur les 1 429 petits mammifères, 1 830 puces ont été collectées dont 854 *Xenopsylla cheopis*, 971 *Synopsyllus fonquerniei* et 5 *Ctenocephalides felis*. L'index pulicidien global est de 1,3.

Pour les analyses peste, 2% des individus capturés ont été trouvés positifs en test de diagnostic rapide qui détecte l'antigène F1 et 3,3% positifs en IgG anti-F1. Par contre, aucune souche n'a été isolée en bactériologie.

Sur les 197 ménages enquêtés, plus de 50% ont répondu que la lutte collective synchronisée est la plus efficace pour lutter contre les rongeurs. Les autres analyses seront effectuées en 2023.

### 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.

Ce projet nous permettra l'organisation d'un atelier « National stakeholder workshop: optimising rodent pest management in rural Madagascar » avec intervention des différents acteurs de la lutte contre les rongeurs.

### 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	
Correspondants : <b>Gauthier DOBIGNY</b> <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b>		Emails : <a href="mailto:gauthier.dobigny@ird.fr">gauthier.dobigny@ird.fr</a> <a href="mailto:rahelinirina@pasteur.mg">rahelinirina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateur de l'IPM : <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 01/02/2022  Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar; Niamey, Niger; Cotonou, Bénin; Addis Abbaba, Ethiopie  Budget total 149 000 € dont 15 000 € pour IPM	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Voahangy SOARIMALALA</b> , Association Vahatra, Antananarivo (Madagascar) - <b>Mamy Gabriel RANDRIAMANANTSOA</b> , Division Peste, Ministère de la Santé Publique (MSANP), Antananarivo (Madagascar) - <b>Anjarasoa RASOANOMENJANAHARY</b> , Bureau municipal d'hygiène, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>01/10/2021</b>	Date de fin : <b>30/09/2023</b>		
Financements : Belmont Forum <b>IRD (Institut de Recherche pour le Développement)</b>			
Mots-clés : <b>Zoonoses, sécurité alimentaire, rongeurs, ville, action à base communautaire, Afrique</b>			

## I. Contexte et justification

Les enjeux que représentent les rongeurs sont multisectoriels : ils sont des ravageurs majeurs des stocks et des cultures. La FAO estime que les pertes qu'ils engendrent pourraient nourrir 280 millions de personnes chaque année dans le monde. Ils sont parfois inféodés aux infrastructures humaines et provoquent des dégâts matériels potentiellement considérables. Ils contribuent également au maintien, à la circulation et à la transmission de nombreux pathogènes humains et animaux. Selon l'OMS, 400 millions d'infections zoonotiques sont dues à des pathogènes dont l'écologie implique des rongeurs. *In fine*, le coût socio-environnemental et économique des rongeurs, bien qu'amplement sous-évalué, est faramineux avec 27 milliards USD par an, par exemple, rien que pour les rongeurs envahissants aux États-Unis. Malheureusement, les méthodes efficaces et durables pour en contrôler les populations font souvent défaut, comme récemment souligné conjointement par les experts de l'OMS et de la FAO dans *Rodent Initiative*, Lima, Pérou, 2018.

Depuis plusieurs décennies, des approches de manipulation environnementale à base communautaire et basées sur les connaissances de l'écologie des rongeurs « Rodent Management » (EBRM) ont été testées puis déployées avec un certain succès dans les agroécosystèmes asiatiques et, plus récemment, en milieu rural africain. En revanche, très peu d'expérimentations ont été menées en milieu urbain. 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.

## II. Objectifs

Le projet SCARIA a pour objectif principal l'évaluation et la mitigation des impacts sanitaires et économiques des rongeurs via la mise en œuvre expérimentale de l'EBRM dans quatre quartiers urbains précaires du Bénin, du Niger, d'Ethiopie et de Madagascar.



Les objectifs secondaires sont (i) la mise en place et l'animation de groupes locaux et multi-acteurs de travail qui imagineront, discuteront et formaliseront des stratégies EBRM adaptées aux quatre contextes socio-culturels locaux ; (ii) la production d'un panel de données de référence (ex. paysage urbain ; distribution spatiale des rongeurs ; pathogènes zoonotiques associés ; impacts socio-économiques des rongeurs ; connaissance, attitudes et perception des enjeux par les habitants) dans chacun des quatre sites d'étude. Ces données fourniront des proxys pour évaluer les stratégies EBRM à base communautaire lors de leur implémentation concrète.

### III. Méthodes

Pour Madagascar, le Fokontany d'Ankasina, district d'Antananarivo Renivohitra a été choisi pour l'étude. Les données sur les rongeurs sont accumulées via des campagnes régulières de piégeage. Ces données sont complétées par une cartographie fine (coll. Open Street Map), ce qui permet de faire un lien entre la distribution et l'abondance relative des rongeurs d'une part, et l'environnement et les éléments du paysage urbain d'autre part. Les pathogènes zoonotiques véhiculés par les rongeurs (leptospires, bacille de la peste et agent du typhus) sont monitorés par des méthodes sérologiques (ELISA) et moléculaires (qPCR) tandis que leur circulation chez les habitants est investiguée à l'aide de sérologies réalisées à partir de prélèvements sanguins. Les connaissances, les attitudes et la perception qu'ont les habitants des zones d'étude des problèmes posés par les rongeurs sont décryptées à l'aide d'enquêtes individuelles et focus groupe. Des séances d'informations sur les enjeux socio-environnementaux associés aux rongeurs sont organisées afin de sensibiliser et les mobiliser dans le but d'une réflexion collective sur l'EBRM. Des stratégies EBRM compatibles avec les contraintes économiques et socio-culturelles locales sont ensuite élaborées par des groupes de travail regroupant les experts académiques, des acteurs opérationnels et des représentants des communautés locales.

### IV. Résultats et discussion

Un rongeur sur huit porte des leptospires pathogènes qu'il excrète dans le milieu extérieur, souvent très insalubre, voire inondable, et où les habitants peuvent aisément se contaminer. Un rongeur sur quinze est porteur de rickettsiales (agents du typhus) et la séroprévalence de la peste chez les réservoirs y est, hors saison pesteuse. L'inclusion a commencé le mois d'août 2022 et va continuer en 2023.

### V. Impact

Les premiers résultats du projet indiquent clairement la coexistence étroite d'animaux réservoirs avec des populations humaines très exposées et régulièrement infectés par des agents zoonotiques majeurs mais largement négligés dans ces socio-environnements (ex. leptospirose, typhus). Ces éléments quantitatifs et qualitatifs s'ajoutent aux arguments de plaidoyer en faveur du besoin urgent d'aménagement des zones urbaines informelles en Afrique.

### VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-SURV		Appui à la lutte, riposte et évaluation des risques de diffusion de la peste à Miandrandra et dans les communes limitrophes	
Correspondant : <b>Beza RAMASINDRAZANA</b>		Email : <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Mireille HARIMALALA</b> , Unité d'Entomologie Médicale, <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Romain GIROD</b> , Unité d'Entomologie Médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 23/02/2023	
Date de début : <b>Septembre 2021</b>	Date de fin : <b>Mars 2022</b>	Durée (mois) : <b>7</b>	Lieux des travaux Arivonimamo, Madagascar
Financement : <b>OMS : PA 1469</b>		Budget total 30 667 €	
Mots-clés : <b><i>Yersinia pestis</i>, petits mammifères, puces, Arivonimamo, Madagascar</b>			

## 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 sur 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 des 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 lié 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

- 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 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 ;
- Évaluer la sensibilité/résistance des puces aux insecticides ;
- Faire des recommandations aux autorités locales et nationales pour prévenir l'extension de l'épidémie.

### III. Méthodes

Le district d'Arivonimamo figure parmi les zones où la peste y 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. Leurs puces ont été collectées avant de prélever les échantillons sanguins (pour sérobuvard et sérum). Par ailleurs, des pièges à bougies ont été installés à l'intérieur des maisons pour collecter les puces libres.

### IV. Résultats et discussion

Au total, 849 individus de quatre espèces ont été capturés dont *Rattus rattus* (85,4%), *Mus musculus* (12,8%), *Suncus murinus* (1,5%) et *Setifer setosus* (0,2%). Les analyses biologiques ont permis d'isoler une souche de *Y. pestis* chez *R. rattus*. Parmi les 828 échantillons testés, 69 individus ont été séropositifs à *Y. pestis* témoignant une infection antérieure. Les petits mammifères ont permis de collecter 1 833 puces appartenant à quatre espèces et un genre : *Xenopsylla cheopis* (50,5%), *Synopsyllus fonquerniei* (36,8%), *Ctenocephalides felis* (0,5%), *Echidnophaga gallinacea* (0,2%) et *Dinopsyllus* sp. (0,1%). Certains individus ont le corps abimé et n'ont pas pu être identifiés (11,9%). Les pièges à bougie ont permis de collecter 2 795 puces libres. Ils appartiennent à *Pulex irritans* (92,8%), *C. felis* (7,1%), *S. fonquerniei* (0,04%) et *X. cheopis* (0,04%). La détection du portage de *Y. pestis* par les puces a été effectuée sur 691 échantillons dont 303 puces de mammifères et 388 puces libres. Parmi eux, 10 (1,4%) étaient positifs. Des tests insecticides (N=35) ont été faits utilisant trois insecticides (fenitrothion, perméthrine et deltaméthrine). Les puces ont été soit sensibles (18/35) soit tolérantes (11/35) ou résistantes (6/35) aux insecticides.

### V. Impact

La présente 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, cette étude a permis non seulement de réduire les populations de rongeurs et de puces dans le district mais aussi de savoir le statut sanitaire des réservoirs et vecteurs dans la commune de Miandrandra et dans les localités limitrophes.

### VI. Productions scientifiques

- Néant

Peste-SWM		Étude de la circulation de la peste dans le Parc naturel de Makira	
Correspondant : <b>Beza RAMASINDRAZANA</b>		Email : <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Mireille HARIMALALA</b> , Unité d'Entomologie Médicale, <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a> - <b>Cynthia Haingotiana MARTIN</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche clinique, <a href="mailto:martinhcynthia@gmail.com">martinhcynthia@gmail.com</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Romain GIROD</b> , Unité d'Entomologie Médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 23/02/2023  Lieu des travaux Parc naturel de Makira, Madagascar  Budget total 23 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Ferran JORRI</b> , CIRAD, Montpellier (France) - <b>Daouda KASSIE</b> , CIRAD-IPM, Antananarivo (Madagascar) - <b>Hélène GUIIS</b> , CIRAD- Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh (Cambodge) - <b>Pierre WALTER</b> , Wildlife Conservation Society (Madagascar)			
Date de début : <b>Août 2020</b>	Date de fin : <b>Juillet 2022</b>		
Financement : <b>CIRAD : CIRAD/WCS (PA 14.66)</b>			
Mots-clés : <b><i>Yersinia pestis</i>, zoonoses, petits mammifères, puces, Makira, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Le projet SWM (*Sustainable Wildlife Management*) est un programme de gestion durable de la faune sauvage à Makira. Les résultats d'une étude liée à la consommation de la viande de brousse menée dans les 10 sites d'interventions du projet SWM aux alentours du Parc naturel (PNAT) Makira (Maroantsetra), suggèrent que les tenrecs (*Setifer setosus* et *Tenrec eucadatus*) figurent parmi les espèces les plus consommées. Comme les petits mammifères, notamment les tenrecs, sont des réservoirs de maladies zoonotiques, il est intéressant de déterminer les agents pathogènes qui pourraient circuler chez les petits mammifères terrestres de la zone. Dans le présent projet, la peste a été choisie pour différentes raisons : 1) la peste est un problème de santé publique majeur à Madagascar, 2) des foyers épidémiques évocateurs de peste bubonique ont été rapportés par la communauté rurale du PNAT Makira mais non investigués, 3) les petits mammifères comme les tenrecs, pourraient jouer le rôle de réservoirs sauvages de *Yersinia pestis*, notamment dans les zones de transition entre la forêt et les zones habitées, 4) des mesures préventives assez simples permettant de réduire les risques liés à la chasse peuvent être implémentées. L'objectif principal de l'étude est de déterminer si *Y. pestis* circule chez les petits mammifères et leurs puces et 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

- Déterminer la diversité des petits mammifères terrestres ;
- Déterminer la diversité des puces chez les petits mammifères capturés ;
- Détecter la circulation de *Y. pestis* 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 dans la région de Makira.

### III. Méthodes

Les travaux de terrain ont été entrepris du mois de novembre 2020 au mois de mai 2021 dans le secteur 1 du parc et entre le mois de juillet et le mois d'août 2022 pour le secteur 3. 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 bactérie *Y. pestis* est présente avec un taux de prévalence limite de 1% et un risque d'erreur de 5%, il faut 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*.

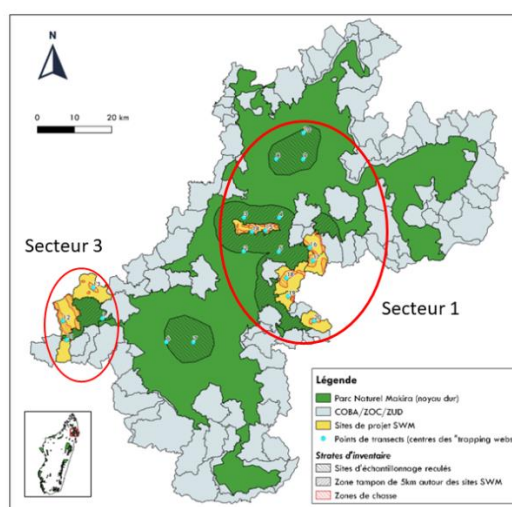


Figure 1 : Carte du Parc Naturel Makira, avec le noyau dur du Parc (vert) (Source : WCS 2019).

### IV. Résultats et discussion

Au total, 618 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 permis de savoir que les individus capturés sont tous négatifs à *Y. pestis*. Par ailleurs, 1 755 individus de puces ont été également collectés sur les petits mammifères. Cinq espèces ont été identifiées à savoir *Xenopsylla brasiliensis* (65%), *X. cheopis* (29,7%), *Echidnophaga gallinacea* (4,6%), *Synopsyllus fonquerniei* (0,6%) et *Ctenocephalides felis strongylus* (0,1%). Un spécimen du genre *Xenopsylla* n'a pas pu être identifié au niveau espèce (corps abimé). La détection du portage de *Y. pestis* est en cours.

### V. Impact

La présente étude n'a pas permis de mettre en évidence la circulation de la *Y. pestis* dans le secteur 1 et dans le secteur 3 du PNAT Makira. Cependant, l'analyse ultérieure des prélèvements biologiques permettra de conduire un diagnostic multipathogène permettant de recenser les bactéries qui sont potentiellement pathogènes pour l'homme et qui sont hébergées par les petits mammifères et leurs puces.

RISE-Program		Recherche, Innovation, Surveillance et Évaluation (RISE)	
Correspondants : <b>Voahangy RASOLOFO</b> <b>Marie Christine SOLOFOHARIVELO</b>		Emails : <a href="mailto:vrasolof@pasteur.mg">vrasolof@pasteur.mg</a> <a href="mailto:mcsolof@pasteur.mg">mcsolof@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Responsables des activités à l'IPM : - <b>Voahangy RASOLOFO</b> , Direction scientifique, Chief of party-RISE - <b>Marie Christine SOLOFOHARIVELO</b> , Direction scientifique, Coordinatrice scientifique et de recherche		Date de rédaction 05/03/2023  Lieux des travaux Madagascar  Budget total 7 500 000 USD	
Co-investigateurs hors IPM : <b>Ministère de la santé publique (PNLP, DVSSE-R, DPEV, DSFa ...), Fondation Mérieux, Institut Pasteur (Paris), PMI, ACCESS, IMPACT, VectorLink, CIRAD, IRD, Epiconcept, Université d'Antananarivo, Université de Montréal, University College London</b>			
Date de début : <b>18/07/2019</b>	Date de fin : <b>17/07/2024</b>		
Financements : <b>USAID/PMI</b> : Cooperative Agreement no. 72068719CA00001			
Mots-clés : <b>paludisme, santé maternelle et infantile, maladies infectieuses, surveillance, formation</b>			

## 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 ce programme, 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 des 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, 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 recherches opérationnelles ;
- Effectuer des recherches opérationnelles, 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 de Virologie, Unité Peste, Unité de Parasitologie et Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement.

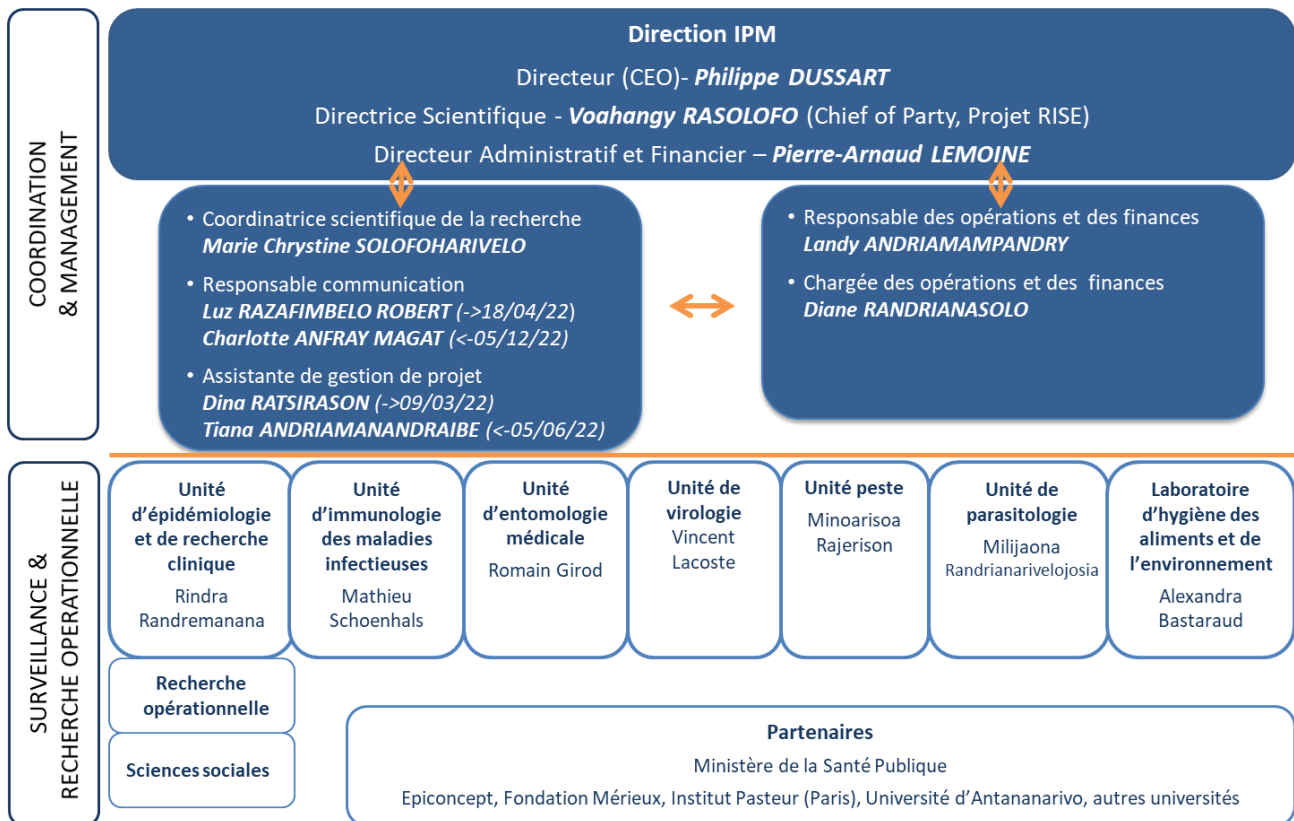


Figure 1 : Organigramme du Projet RISE

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.

## II. Méthodes

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

- Des formations pour les professionnels de la santé publique sur des pathogènes spécifiques (paludisme et peste), sur les méthodes de recherche, gestion et analyse de données ;
- Des recherches opérationnelles sur le paludisme, la santé maternelle et infantile et sur l'évaluation de la qualité chimique et microbiologique des sources d'eau ;
- Des activités de surveillance, évaluation et riposte, dont le soutien au réseau de surveillance sentinelle biologique (CSB\_R), de surveillance des infections respiratoires aiguës et de la COVID-19;
- Le 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) ;
- Le partage des connaissances entre les parties prenantes (conférences, réunions virtuelles, webinaires, etc.).

### III. Faits marquants

#### Les activités de formation

- Au total, **10 formations ont été organisées en 2022 avec 156 personnes formées**. Ces formations sont destinées particulièrement aux personnels de santé travaillant pour le MinSanP qui représentent plus de 40% des participants formés. Les apprenants ont été formés en méthodologie de gestion et d'analyse des données épidémiologiques et/ou de santé publique (Initiation à la programmation en R avec Rstudio, évaluation des tests diagnostiques, programmation avancée avec R, analyses multicritères spatialisées, épidémiologie participative), en investigation d'épidémies, en méthodologie sur le transfert des connaissances, et à la rédaction scientifique. Des formations associées à des maladies ont été également réalisées : formation sur les insectes et les maladies à transmission vectorielle à Madagascar, formation de base en paludisme et formation de base sur la peste pour les personnels de santé en périphérie.

#### Les activités de recherche opérationnelle

- Évaluation de la faisabilité et de l'efficacité de l'extension de la prise en charge communautaire du paludisme non compliqué à tout âge dans le district de Farafangana (fiche **EPI-RC mCCM**). Une restitution des résultats préliminaires de projet mCCM a été effectuée à Farafangana les 1<sup>er</sup> et 2 juin 2022. Les responsables de la direction régionale de la santé du Sud-Est, le service du district de Farafangana, les agents communautaires ont participé à cette restitution.
- Activité **WASH-QUALITY**. La collecte des échantillons s'est achevée en 2022. Cette activité a pour but d'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 projet RISE a également permis la mise en place du dosage des métaux dans les eaux et dans les aliments (nickel, plomb, mercure, cadmium...) en spectrométrie d'absorption atomique (SAA).
- Évaluation de l'efficacité des pièges de repos en tant qu'outil de surveillance et de lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme : fiche **Entomo-AnoRest**
- 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**
- Modélisation de la dynamique de transmission du paludisme : fiche **EPI-RC Malaria Modeling**
- Perception de la qualité des soins obstétricaux par les femmes. Étude dans trois zones appuyées par l'USAID à Madagascar : fiche **EPI-RC PREG EVAL**
- Étude qualitative sur la vaccination de routine des enfants de moins de cinq ans dans deux zones à Madagascar : Antananarivo et Ampanihy : fiche **EPI-RC-VACC**
- Étude qualitative des conditions de réussite de la Méthode Mère Kangourou (MMK) en milieu communautaire à Madagascar : fiche **EPI-RC-PREMA**
- Pratiques de prescriptions et d'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes en milieu urbain et rural à Madagascar : fiche **EPI-RC DRUG MIS**
- Appui à la lutte, riposte et évaluation des risques de diffusion de la peste à Miandrandra et dans les communes limitrophes : fiche **Peste-SURV**.

#### Les activités de santé publique

- Évaluation de la bio-efficacité de moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées à Madagascar : fiche **Entomo-LLIN**.



- Surveillance des indicateurs entomologiques du risque pesteux dans six districts de Madagascar : fiche **Entomo-surv-puces**.
- Réseau de surveillance sentinelle biologique par les CSB\_R à Madagascar : fiche **EPI-RC-SENTFI BIO**
- Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs : fiche **Peste-Asurv**
- Surveillance laboratoire de la COVID-19 à Madagascar. Elle a permis de tester 10 781 prélèvements dont 3 183 (29,5%) ont été testés positifs, parmi lesquels 3 013 provenaient de nouveaux cas : fiche **Viro-Surv-COVID**
- Surveillance hospitalière du VRS associé aux infections respiratoires aiguës sévères chez les enfants de moins de 5 ans : fiche **Viro-Surv-SARI-RSV**

### Le partage de connaissances

- Le projet RISE a participé à l'organisation d'une **conférence internationale sur la santé de la mère et de l'enfant et le paludisme**, un premier événement à Madagascar. Cette conférence s'est tenue du 27 au 29 septembre 2022 à l'Hôtel Carlton, Antananarivo. La conférence a été organisée conjointement avec le MinSanP et plusieurs de ses partenaires techniques et financiers. Les résultats de plusieurs activités portant sur ces deux thématiques du projet RISE ont été présentés en communications orales ou affichées durant cette conférence.
- Une réunion à mi-parcours du projet RISE a été organisée les 20 et 21 avril 2022. Cette réunion a été l'occasion de partager aux différents partenaires les résultats des activités mises en œuvre durant les trois premières années, notamment les différentes directions du MinSanP avec qui les activités de RISE sont menées en étroite collaboration (DVSER, DPEV, DSFA, DSSB).

## 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 recommandations émanant des études PREG-EVAL, PREMA, VACC, DRUGMIS 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 les épidémies.
- 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.

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Assessment of surveillance predictors to suspect respiratory syncytial virus, influenza, and *Streptococcus pneumoniae* infections in under 5-year-old children in Madagascar.** Razanatovo NH, Andrianirina ZZ, Andriatahina T, Guillebaud J, Harimanana A, Ratsima EH, Rakotoariniaina H, Orelle A, Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Heraud JM\*\*, Richard V\*\*. *IJID Regions*. 2022;2:82-89. doi: 10.1016/j.ijregi.2021.12.003. **IF : 0**
- **Identification of factors associated with residual malaria transmission using school-based serological surveys in settings pursuing elimination.** Rakotondramanga JM, Vigan-Womas J, Steinhardt LC, Harimanana A, Ravaoarisoa E, Rasoloharimanana TL, Razanatsiorimalala S,

Wesolowski A, Randrianariveojosia M, Roche B\*\*, Garchitorena A\*\*. *Malaria J.* 2022;21(1):242. doi: 10.1186/s12936-022-04260-0. IF : 3,469

- **Proactive community case management decreased malaria prevalence in rural Madagascar: results from a cluster randomized trial.** Ratovoson R\*, Garchitorena A\*, Kassie D, Ravelonarivo JA, Andrianaranjaka V, Razanatsiorimalala S, Razafimandimby A, Rakotomanana F, Ohlstein L, Mangahasimbola R, Randrianirisoa SAN, Razafindrakoto J, Dentinger CM, Williamson J, Kapesa L, Piola P, Randrianariveojosia M, Thwing J, Steinhardt LC, Baril L. *BMC Med.* 2022;20(1):322. doi: 10.1186/s12916-022-02530-x. IF: 11,806
- **Tracking of Mammals and Their Fleas for Plague Surveillance in Madagascar, 2018-2019.** Rahelinirina S\*, Harimalala M\*, Rakotoniaina J, Randriamanantsoa MG, Dentinger C, Zohdy S, Girod R\*\*, Rajerison M\*\*. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106(6):1601-1609. doi: 10.4269/ajtmh.21-0974. IF: 3,707

## V.2. Communications orales

- **Attentes et perceptions de la qualité des soins obstétricaux de base et d'urgence par les femmes.** Brazy-Nancy E, Mattern C. Conférence « Pause and reflect ». Le 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar
- **Déterminants des connaissances vis-à-vis de la COVID-19 et impacts de la pandémie chez les femmes en âge de procréer en zones rurale et urbaine du district de Moramanga.** Rakotosamimanana S, Mangahasimbola RT, Norolalao P, Ratovoson R, Randremanana RV. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 Septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Efficacité et faisabilité de la prise en charge communautaire du paludisme non-complicqué à tout âge (mCCM) : résultats d'un essai randomisé en grappes.** Garchitorena A. Conférence scientifique 2022 / santé de la mère, de l'enfant, et lutte contre le paludisme. Le 28 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Efficacité thérapeutique de l'artésunate + amodiaquine et de l'artéméther + luméfántrine dans le traitement du paludisme non complicqué à *Plasmodium falciparum* chez les enfants à Madagascar.** Randrianariveojosia M. Projet RISE – Réunion à mi-parcours « Pause and reflect ». Le 14 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Entomological investigation of a Rift Valley Fever epizootic/epidemic reveals new aspects of the vectorial transmission of the virus in Madagascar.** Tantely ML, Andriamandimby SF, Ambinintsoa MF, Raharinirina MR, Rafisandratantsoa JT, Ravalohery JP, Harimanana A, Ranoelison NN, Irinantenaina J, Randrianasolo L, Randremanana RV, Lacoste V, Dussart P, Girod R. European Society of Vector Ecology Congress 2022. Du 11 au 14 octobre 2022. Sofia, Bulgaria.
- **Étude qualitative sur les conditions de réussite de pratique de la Méthode Mère Kangourou en milieu communautaire.** Brazy-Nancy E, Mattern C. Conférence « Pause & Reflect ». Le 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Integrated surveillance of Respiratory Syncytial Virus into the SARI surveillance system in Madagascar.** Razanajatovo NH. WHO Meeting to review progress in phase-2 of the VRS surveillance based on GISRS. Du 29 novembre au 1<sup>er</sup> décembre 2022. Amman, Jordan.
- **Integrated surveillance of SARS-CoV-2 into Influenza surveillance in Madagascar.** Razanajatovo NH. Demonstration Project-WHO Global Meeting WHO. Les 21 et 22 juin 2022.
- **Investigation de l'épizootie/épidémie de fièvre de la Vallée du Rift dans le district sanitaire de Mananjary, avril-mai 2021.** Harimanana A, Tantely ML, Andriamandimby SF, Ranoaritiana DB, Randrianasolo L, Ankasitrahana MF, Irinantenaina J, Ranoelison NM, Rasolonavalona T,

- Rakotoarisoa TM, Raherinandrasana AH, Vololoniaina MC, Randriatsarafara F, Lacoste V, Dussart P, Girod R, Randremanana RV. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Les 20 et 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Perceptions des femmes enceintes et allaitantes de l'utilisation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques en milieu urbain à Majunga I, Madagascar.** Kassié D, Rakotosamimanana S, Harimanana A, Dreyfus A, Brazy-Nancy E, Noelson R, Rakotoharimanana F, Randriasamimanana JR, Ravololomihanta V, Raherinandrasana AH, Razafindrabesa THY, Mattern C. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - **Persistence of plague in rodents and fleas in foci with widespread anthropogenic land use in the Central Highlands of Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala M, Rasoamalala F, Randriamanantsoa MG, Girod R, Rajerison M. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
  - **Perte précoce de bio-efficacité des moustiquaires distribuées en masse à Madagascar: implications pour la stratégie de prévention et de lutte contre le paludisme.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Raharinjatovo J, Swamidoss I, Mapp C, Kapesa L, Razafindrakoto J, Bowen A, Belemvire A., Zodhy A, Poyer S, Girod R. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - **Perte rapide de la bio-efficacité des moustiquaires distribuées pour la lutte antipaludique lors de la campagne de distribution de masse organisée à Madagascar en 2018.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Mapp C, Swamidoss I, Raharinjatovo J, Girod R. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Les 20 et 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - **Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs.** Rahelinirina S, Harimalala M, Randriamanantsoa MG, Girod R, Rajerison M. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Les 20 et 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.

### V.3. Communications affichées

- **Aperçu anthropologique de la pratique de la MMK dans les centres de santé de base (milieu communautaire) à Madagascar.** Brazy-Nancy E, Mattern C, Rakotonandrasana B, Rasoanandrasana V, Kapesa L, Norolalao P. Conférence scientifique 2022 / santé de la mère, de l'enfant, et lutte contre le paludisme. Le 28 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Early bio-efficacy loss of nets mass distributed for malaria vector control in Madagascar: implications for malaria prevention strategy.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Raharinjatovo J, Swamidoss I, Mapp C, Kapesa L, Razafindrakoto J, Bowen A, Belemvire B, Zodhy S, Poyer S, Girod R. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
- **High positivity of Diarrheagenic Escherichia coli as bacteria pathogens in children younger than 5 years with diarrhea in Madagascar – a one-year prospective study.** Rivoarilala LO, Razanajatovo I, Randrianasolo L, Tsiry Tahina Rasolofomana TT, Andrianonimiadana LM, Ranoelison NN, Raherinandrasana AH, Miamina Ankasitrahana F, Dussart P, Lacoste V, Heraud JM, Crucitti T. 3<sup>ème</sup> congrès de Recherche en Santé de l'Océan Indien. Les 9 et 10 novembre 2022. La Réunion, France.
- **Impact of Covid-19 outbreak on the circulation pattern of seasonal influenza viruses in Madagascar.** Razanajatovo NH, Randriambolamanantsoa TH, Rabarison J, Ratsimbazafy A, Ankasitrahana MF, Raherinandrasana AH, Randrianasola L, Heraud JM, Dussart P, Lacoste V.

- Options for the Control of Influenza XI (OPTIONS XI). Du 26 au 29 septembre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
- **Impact of Covid-19 pandemic on the circulation patterns of RSV in comparison to influenza in Madagascar, 2020-2022.** [Razanajatovo NH](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), [Rabarison J](#), [Ratsimbazafy A](#), [Ankasitrahana MF](#), [Raherinandrasana AH](#), [Randrianasola L](#), [Heraud JM](#), [Dussart P](#), [Lacoste V](#). 12th International RSV Symposium (RSV2022). Du 29 septembre au 2 octobre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
  - **Unraveling the circulation dynamics of RSV based on 12 years of ARI surveillance in Madagascar (2011-2022).** [Randriambolamanantsoa TH](#), [Razanajatovo NH](#), [Ranaivoson C](#), [Randrianasolo L](#), [Rabarison J](#), [Rabemananjara HA](#), [Ratsimbazafy A](#), [Dussart P](#), [Heraud JM](#), [Lacoste V](#). 12<sup>th</sup> International RSV Symposium (RSV2022). Du 29 septembre au 2 octobre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.

TB-APRECIT		Évaluation de stratégies pour améliorer le dépistage et la prise en charge globale de l'infection tuberculeuse latente au Cameroun et à Madagascar	
Correspondants : <b>Rila RATOVOSON</b> <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Emails : <a href="mailto:рила@pasteur.mg">рила@pasteur.mg</a> <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Matthieu SCHOENHALS</b> , Unité Immunologie des Maladies Infectieuses, <a href="mailto:schoenhals@pasteur.mg">schoenhals@pasteur.mg</a> - <b>Paulo Ranaivomanana</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a> - <b>Mamy Serge RAHERISON, CNRM</b> , Unité des Mycobactéries - <b>Crisca RAZAFIMAHATRATRA</b> , Unité Epidémiologie et recherche clinique (EPI-RC), <a href="mailto:crisca@pasteur.mg">crisca@pasteur.mg</a> - <b>Mame Diarra Bousso NDIAYE</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:ndiyemame@pasteur.mg">ndiyemame@pasteur.mg</a> - <b>Astrid Knoblauch</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:astrid.knoblauch@pasteur.mg">astrid.knoblauch@pasteur.mg</a>		<b>Date de rédaction</b> 14/02/2023  <b>Lieux des travaux</b> Antananarivo, Madagascar Yaoundé, Cameroun  <b>Budget total</b> 990 000 € dont 156 000 € pour l'IPM	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Jonathan HOFFMANN</b> , Fondation Mérieux, Lyon (France) - <b>Laurent RASKINE</b> , Fondation Mérieux, Lyon (France) - <b>Sara EYANGO</b> , Centre Pasteur Cameroun, Yaoundé (Cameroun) - <b>Rondro Nirina RAHARIMANANA</b> , Service Pneumo Phtisiologie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fenoarivo, Antananarivo (Madagascar) - <b>Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT)</b> , Ministère de la santé publique de Madagascar			
Date de début : <b>01/09/2019</b>	Date de fin : <b>31/07/2023</b>		
Financement : <b>Initiative Expertise France</b>			
Mots-clés : <b>tuberculose, infection tuberculeuse, contacts intradomiciliaires, Quantiferon-TB Gold plus, IDR</b>			

## 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 atteintes d'une ITL 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 en préciser la stratégie diagnostique qui est dépendante du contexte pays.

## II. Objectifs

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

- D'évaluer les valeurs diagnostique et pronostique de tests utilisés pour l'ITL : les tests IGRA (Quantiféron et T-SpotTB) et HBHA en comparaison avec le test d'intra-dermo réaction à la tuberculine (IDR) pour prédire l'infection TB et la progression vers la TB maladie ;

- D'évaluer l'efficacité du traitement préventif chez les contacts intradomiciliaires de cas index de tuberculose maladie ;
- De mesurer l'impact de 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 intradomiciliaires (CIDs) de patients identifiés dans la cohorte A. Trois tests immunologiques sont 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) sera évaluée. Les personnes ayant une ITL qui progressent vers une TB maladie seront identifiées à partir de la population IDR et/ou IGRA positive lors du dépistage et de manière prospective et séquentielle sur 18 mois. L'efficacité du traitement préventif de l'ITL avec l'isoniazide des populations à risques sera étudiée de manière prospective et séquentielle sur les six mois de traitement selon le résultat IDR/IGRA.

### IV. Résultats et discussion

Depuis le démarrage du recrutement des participants en novembre 2020, 389 cas index ont été inclus à Madagascar à travers cinq CDTs impliqués dans le projet. Au total, sur les 1 030 CID qui ont été approchés, 1 025 ont été inclus. Parmi ces CID inclus, 81 personnes répondent aux critères de l'OMS comme appartenant à une population à risque de développer la TB maladie : 78 enfants de moins de cinq ans et trois nouveaux cas de personnes vivant avec le VIH détectés parmi les CID suivis. Le tableau ci-dessous résume le nombre des CID qui ont effectué les suivis et leurs résultats de tests par suivi.

Tableau 1 : Récapitulation des résultats des tests réalisés chez les CID selon le suivi.

Tests		Inclusions		M6		M12		M18	
		N	%	N	%	N	%	N	%
CID inclus		1 025*	100	917	89	816	80	365	36
IDR	Réalisés	1 016	99,1						
	Positifs	677	66,6						
	Négatifs	339	33,4						
VIH	Réalisés	1 005	98,1						
	Positifs	3	0,3						
	Négatifs	1 002	99,7						
QUANTIFERON	Réalisés	967	94,3	836	91,2	800	98,0	363	99,5
	Positifs	557	57,6	552	66,0	516	64,5	230	63,4
	Négatifs	351	36,3	209	25,0	242	30,3	127	35,0
	Indéterminés	59	6,1	75	9,0	42	5,3	0	
T-SPOT TB	Réalisés	1 002	97,8	798	87,0	643	78,8	363	99,5
	Positifs	502	50,1	542	67,9	444	69,1	238	65,6
	Négatifs	423	41,3	192	24,1	154	24,0	73	20,1
	Indéterminés	77	7,7	64	8,0	45	7,0	27	7,4

## 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 proposition de stratégies plus efficaces et pérennes de dépistage et de prise en charge de la TB, en particulier l'infection latente, au niveau communautaire à Madagascar et au Camérout. Les résultats permettront également d'avoir une meilleure connaissance de la prévalence de la co-infection TB/VIH et TB/COVID afin de développer une stratégie de prise en charge de ces patients.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Réunion de comité de pilotage internationale.** 18 mars 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Détecter et prendre en charge les personnes avec une infection tuberculeuse latente.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra MC, Ratovoson R, Rakotosamimanana N et l'équipe APRECIT. Congrès de la Société Pathologies Infectieuses de Madagascar (SPIM). Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Identification of host protein biomarker signatures for diagnosis and treatment monitoring of tuberculosis infection in Madagascar using a multiplex assay.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana T, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. 53<sup>ème</sup> Conférence Mondiale sur la santé pulmonaire (The Union). Du 8 au 11 novembre 2022. En distanciel.

### VI.3. Communications affichées

- Néant

TB-DROP-GCC		Utilisation de goutte de sang sur papier buvard pour détecter la tuberculose chez la femme enceinte à Madagascar	
Correspondant : <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Rila RATOVOSON</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a> - <b>Crisca RAZAFIMAHATRATRA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:crisca@pasteur.mg">crisca@pasteur.mg</a> - <b>Mamy Serge RAHERISON</b> , Centre National de Référence des Mycobactéries, <a href="mailto:rmamyserge@pasteur.mg">rmamyserge@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 20/02/2023 Lieux des travaux 8 régions de Madagascar Budget total \$550.000 CAD	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>CHU de Soins et de Santé Publique d'Analakely (CHUSSPA)</b> , Antananarivo (Madagascar) - <b>Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT)</b> , Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar)			
Date de début : <b>30/09/2021</b>	Date de fin : <b>30/09/2022</b>		
Financement : <b>Grand Challenges Canada</b>			
Mots-clés : <b>Tuberculose, femmes enceintes, dépistage, RT-PCR, biomarqueurs, papier buvard</b>			

## I. Contexte et justification

La tuberculose (TB) est l'une des principales causes de décès chez les femmes en âge de procréer. Chez la femme enceinte, la TB augmente les risques de pathologies pouvant affecter la mère et affecter l'enfant à naître. Le diagnostic clinique de la TB chez les femmes enceintes est rendu plus difficile en raison des symptômes non spécifiques liés à la grossesse. Un mauvais diagnostic entraîne un retard du traitement pouvant mener à la mort du patient. Le test 3G-qPCR à partir d'ARN extrait de sang veineux pourrait fournir un meilleur diagnostic de la TB. Les patients doivent cependant se rendre dans une structure équipée pour bénéficier du test. Nous proposons ici d'évaluer l'utilisation du test 3G-qPCR sur du sang capillaire collecté sur papier buvard plus pratique dans le contexte malgache dans les centres de dépistage et de traitement (CDT) 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 et évaluer sa performance par rapport aux tests pratiqués (microscopie et GeneXpert) au niveau des Centres de diagnostic et de traitement de la TB de différentes régions de Madagascar.

## III. Méthodes

### Population d'étude et recrutement

Il s'agit d'une étude diagnostique réalisée à partir des femmes enceintes présentant les signes d'une TB pulmonaire (n=1 324), des femmes enceintes sans pathologie apparente (groupe "contrôle"), indemnes de TB et sans notion de contact tuberculeux (n=100).

Les sites d'études ont été constitués des CDT à Antananarivo Renivohitra, Antananarivo Atsimondrano, Antsirabe, Toamasina et Foulpointe, Mahajanga, Maevatanana, Manakara, Mananjary, Ifanadiana,



Ambositra, Fianarantsoa et Toliara. Des informations sur les antécédents relatifs à la TB, l'historique lié à la grossesse, les données sociodémographiques et cliniques ont été collectées pour les femmes enceintes qui acceptent de participer à l'étude.

### Collecte des échantillons

Des prélèvements de crachats et de sang capillaires séchés sur papier buvard (DBS) ont été collectés pour chaque femme enceinte incluse. Les prélèvements sanguins capillaires ont été effectués au bout du doigt et collectés sur du papier filtre Whatman 903.

### Analyses biologiques

Sur chaque prélèvement pulmonaire, la microscopie, le test GeneXpert RIF/Ultra et la culture bactérienne ont été réalisés. 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 capillaire.

## IV. Résultats et discussion

L'inclusion des participantes a débuté le 27 octobre 2021 sur 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 2021. Les autres régions ont progressivement commencé la collecte en début de l'année 2022 (Figure 1).

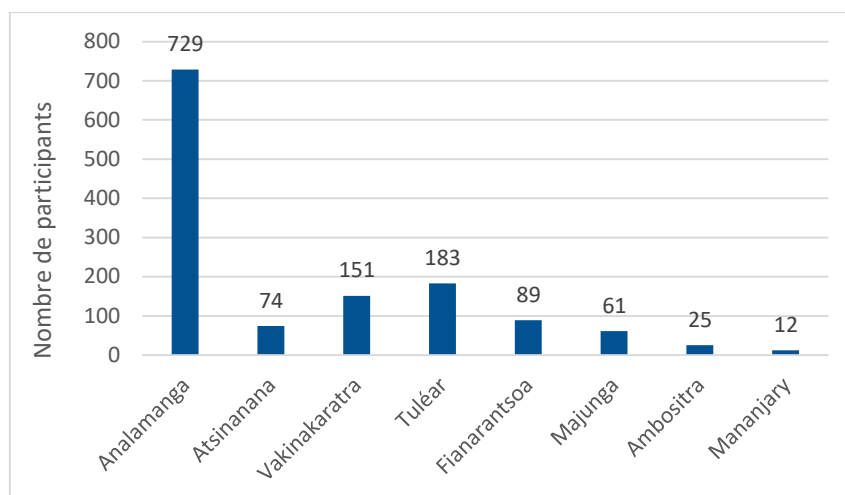


Figure1 : Inclusion des participants par district. N=1324

## V. Impact

Cette étude permettra d'apporter des solutions diagnostiques adaptées au contexte malgache, typique de celui des pays à ressources limitées.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Évaluer les variations de la réponse immunitaire induite par la tuberculose chez les femmes enceintes VIH séronégatives.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra MC, Ratovoson R, Rakotosamimanana N. Congrès de la Société Pathologies Infectieuses de Madagascar (SPIM). Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

<b>TB-EDCTP-MTBVACN203</b>		<b>Évaluation du test QFT-P pour dépister l'infection tuberculeuse chez les enfants d'âge inférieur ou égal à 12 ans à Moramanga, Madagascar et à Saint-Louis, Sénégal</b>	
Correspondants : <b>Rila RATOVOSON</b> <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Emails : <a href="mailto:рила@pasteur.mg">рила@pasteur.mg</a> <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a> - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique, <a href="mailto:rindrem@pasteur.mg">rindrem@pasteur.mg</a>			
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Todisoa ANDRIATAHINA</b> , Centre Hospitalier de Référence du District niveau II, Moramanga (Madagascar) - <b>Gilles RIVEAU</b> , Centre de Recherche Biomédicale Espoir Pour la Santé (CRB-EPLS) (Sénégal) - <b>Harolalaina RAKOTONDRAZANANY</b> , Programme National de Lutte contre la Tuberculose, Antananarivo (Madagascar) - <b>Mark HATHERILL</b> , South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI) University of Cape Town, Cape Town (Afrique du sud) - <b>Ingrid MURILLO</b> , Biofabri, Ponteiverda (Espagne)			
Date de début : <b>01/01/2018</b>	Date de fin : <b>31/10/2022</b>	Durée (mois) : <b>36 (avec extension de 16 mois)</b>	
Financement : <b>European &amp; Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)</b> : Grant RIA: 2016V-1637 – MTBVAC – Newborns			
Mots-clés : <b>Infection tuberculeuse, Quantiferon-TB Gold plus, enfants, Moramanga</b>			

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

## I. Contexte et justification

La plupart des personnes vivant avec le VIH et des enfants de moins de cinq 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 CapeTown (UCT) sur le QFT et les tests immunologiques (Intracellular staining – ICS – et Whole blood assays – WBA –) ; ii) Implémentation des techniques à Madagascar et ; 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 :** Étude 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 validées par l'Université de CapeTown partenaire. 23/502 enfants âgés de 1, 2, 5 et 12 ans ont été inclus et 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<sub>95%</sub> : 2,9 – 6,8).

Parmi les 23 enfants positifs au QFT, 19 étaient apparemment sains (pas d'évolution clinique vers la TB maladie) et quatre ont été perdus de vue jusqu'en 2022. Des analyses plus approfondies sont en cours.

### V. Impact

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

### VI. Productions scientifiques

- Néant

TB-EDCTP-MTBVACN3		Évaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin MTBVAC par rapport au BCG chez les nouveau-nés à Madagascar (MTBVACN3)	
Correspondants : <b>Rila RATOVOSON</b> <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Emails : <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a> <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a> - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique, <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> - <b>Matthieu SCHOENHALS</b> , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses, <a href="mailto:mschoenhals@pasteur.mg">mschoenhals@pasteur.mg</a>			
Co-investigateurs hors IPM : - <b>José Mahenina RANDRIA</b> , Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie-Obstétrique Befelatanana, Antananarivo (Madagascar) - <b>Hery RAZANAPIERA RAJAONARISON</b> , Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie-Obstétrique Befelatanana, Antananarivo (Madagascar) - <b>Rivomalala RAKOTONAVALONA</b> , Direction du Programme Elargi de Vaccination, Antananarivo (Madagascar) - <b>Harolalaina RAKOTONDRAZANANY</b> , Programme National de Lutte contre la Tuberculose, Antananarivo (Madagascar) - <b>Mark HATHERILL</b> , South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI) University of Cape Town, Cape Town (Afrique du Sud) - <b>Ingrid MURILLO</b> , Biofabri, Pontevedra (Espagne)			
Date de début : <b>01/01/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2025 étendue à 2027</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	
Financement : <b>European &amp; Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)</b> : Grant RIA2019S-2652-MTBVACN3			
Mots-clés : <b>Infection tuberculeuse, QuantiFERON-TB Gold plus, enfant, Madagascar</b>			
		Date de rédaction 20/02/2023	
		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
		Budget total 19 368 568 € dont 1 174 000 € pour l'IPM	

## I. Contexte et justification

Plusieurs candidats vaccins contre la tuberculose (TB) sont en phase d'évaluation depuis une décennie, et sont soumis à des essais cliniques. Parmi eux, un vaccin vivant atténué fait actuellement l'objet d'essais cliniques de primo-vaccination. Ce vaccin est constitué d'une souche de *Mycobacterium tuberculosis* d'origine humaine (*Mycobacterium tuberculosis* Vaccine ou MTBVAC) atténuée. Ces vaccins pourraient probablement remplacer le BCG s'ils arrivent à démontrer une innocuité et une efficacité au moins meilleure que le BCG quand ils sont administrés 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 où la TB est endémique.

## 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 est 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 s'inscrit dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé, contrôlé en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité (phase 3 en Afrique du Sud), l'innocuité et l'immunogénicité (phase 2b 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 non-exposés et non infectés par le VIH sont 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 sept jours après la naissance. Le temps estimé pour compléter le recrutement est de six à huit mois. Le suivi durera jusqu'à 365 jours après la date d'inclusion, soit à J7, J28, J56, J84, J182, J270, J365.

## IV. États 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'Éthique de la Recherche Biomédicale du Ministère de la Santé Publique (CERBM) à Madagascar au mois de mars 2022. Le kick-off meeting s'est déroulé en Espagne en mai 2022. Un premier amendement du protocole a été soumis et approuvé par le CERBM en décembre 2022.

Plusieurs réunions de préparation avec les responsables du Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique Befelatanana (CHUGOB), la Direction du Programme Élargie de Vaccination (DPEV) et le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) ont été organisées durant l'année 2022. L'évaluation des compétences de l'équipe du laboratoire de l'unité des Mycobactéries sur les différentes analyses nécessaires durant l'étude a été effectuée en septembre 2022.

Les procédures pour l'obtention du permis d'importation des vaccins ont été lancées en août 2022 et le permis a été obtenu en janvier 2023.

## V. Impact

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

## VI. Productions scientifiques

- Néant

TB-FSPI		Surveillance des agents pathogènes respiratoires infectieux : réseau de surveillance du virus syncytial et de la tuberculose	
Correspondant : <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a> - <b>Simon GRANDJEAN LAPIERRE</b> , Unité des Mycobactéries; CHU de Montréal, Canada, <a href="mailto:simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca">simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca</a> - <b>Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:fanantenana@pasteur.mg">fanantenana@pasteur.mg</a> - <b>Dr Mamy Serge RAHERISON</b> , Centre National de Référence des Mycobactéries, <a href="mailto:rmamyserge@pasteur.mg">rmamyserge@pasteur.mg</a> - <b>Tojo Hubert Andrianarivo</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:ahubert@pasteur.mg">ahubert@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 18/02/2023  Lieu des travaux Antananarivo, Madagascar  Budget total 491 000 EUR dont 105 000 EUR pour l'IPM	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Prof Bavesh KANA</b> , University of the Witwatersrand, Johannesburg (Afrique du Sud) - <b>Prof Robin WARREN</b> , Stellenbosch University, Cape Town (Afrique du Sud) - <b>Prof Michele A. MILLER</b> , Stellenbosch University, Cape Town (Afrique du Sud) - <b>Dr Tyler THACKER</b> , USDA - Animal and Plant Health Inspection Service (USA) - <b>Dr Claudia PEREA</b> , ORISE - National Veterinary Services Laboratories (USA)			
Date de début : <b>01/11/2020</b>	Date de fin : <b>30/11/2022</b>		
Financement : <b>Fonds Solidaire pour Projets Innovants (FSPI) "Santé"</b>			
Mots-clés : <b><i>Mycobacterium tuberculosis</i>, renforcement de capacité, WGS, mono-résistance rifampicine, tuberculose bovine</b>			

## I. Contexte et justification

La technologie de séquençage de génome complet ou « *Whole genome sequencing* » (WGS) a permis de détecter les infections mycobactériennes, dont la tuberculose (TB), et pourrait fournir un diagnostic plus rapide et plus précis que ceux déjà disponibles. Ce projet (FSPI) vise à renforcer la collaboration entre les groupes sud-africains et les groupes de l'Institut Pasteur Madagascar (IPM) et de l'Institut Pasteur Paris (IPP) pour une surveillance régionale de deux agents infectieux respiratoires dont les épidémies sont une préoccupation majeure pour l'Afrique du Sud et Madagascar, Virus Respiratoire Syncytial et *Mycobacterium tuberculosis*, en utilisant des approches de pointe en biologie moléculaire, séquençage de nouvelle génération et bio-informatique. 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, 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 WGS pour la détection et l'étude de la transmission des souches MDR-TB et bovines à Madagascar.

### III. Méthodes

- 1- Activités d'enseignement et de formation théoriques et pratiques en biologie moléculaire et d'analyses bio-informatiques données par les chercheurs d'Afrique du sud et de l'IP Paris 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. Résultats et discussion

Des souches *M. bovis* 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. Environ 200 souches de *M. tuberculosis* résistantes à la rifampicine et une trentaine de souches *M. bovis* isolées à la fois de bovins et humains ont été isolées et envoyées pour séquençage aux partenaires américains du projet. Une partie des séquences data a déjà été reçue, le reste est prévu pour ce mois de février 2023.

Une analyse préliminaire des séquences data *M. bovis* et *M. tuberculosis* a été réalisée suite à la formation en bio-informatique faite en Afrique du Sud par une doctorante de l'unité.

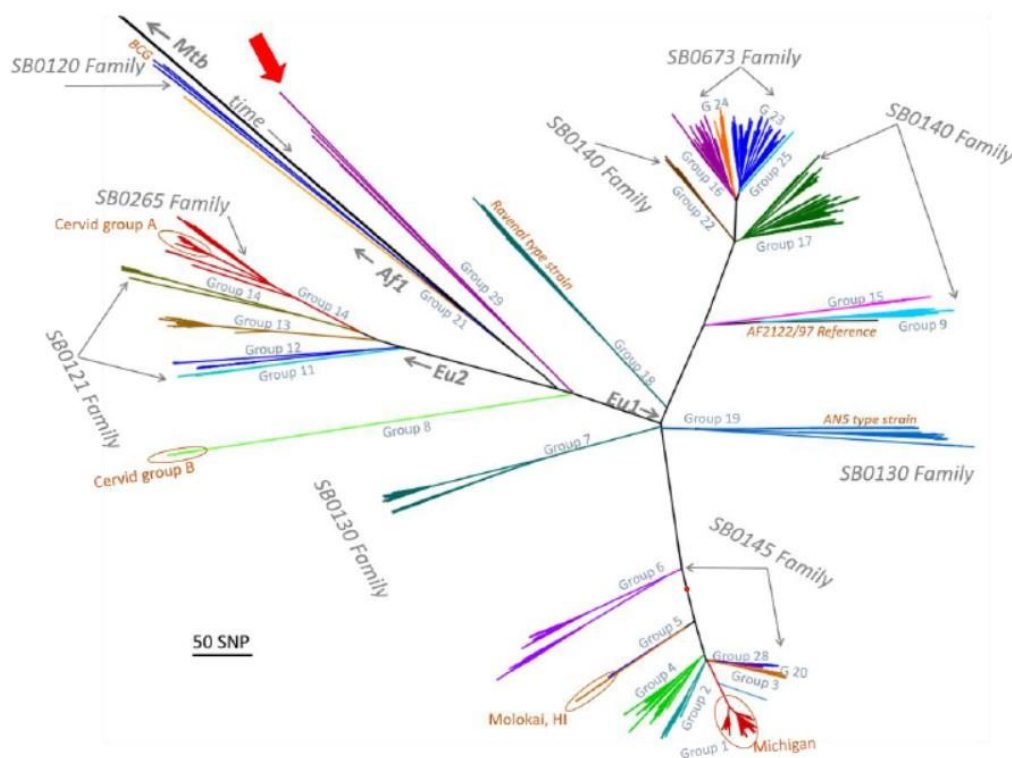


Figure 1 : Arbre phylogénétique à faible résolution des isolats de *M. bovis*. Les isolats de Madagascar tombent dans un grand groupe, identifié par la flèche rouge.

L'analyse des séquences bovines comparée avec les séquences d'Afrique du Sud a jusqu'à présent montré une absence d'affinité génotypique entre les souches des deux pays. Quant aux souches de *M. bovis* datant de 1994 à 2001, un total de 18 isolats (10 provenant d'échantillons humains et 8 d'échantillons bovins) en collection datant de 1994 à 2000 ont été séquencés avec succès et typés par SNP (*Single*

nucleotide polymorphism) par le séquençage de leur génome entier. Parmi ces 18 isolats (10 humains, 8 bovins), 17 échantillons ont été identifiés comme *M. bovis* et un comme *M. tuberculosis*. En général, les isolats de *M. bovis* séquencés à partir de cette adhésion faisaient partie d'un groupe : Mbovis-29 (figure 1). Le groupe 29 correspond à un complexe clonal nouvellement nommé La1.8.21 ou Inconnu 72. Ce groupe comprend principalement des isolats d'Espagne et de France et quelques isolats du Portugal et du Maroc.



Figure 2 : Arbre phylogénétique à haute résolution des isolats du groupe 29. Les isolats de Madagascar sont en rouge. Les isolats précédemment séquencés de France, d'Espagne, du Maroc et du Portugal sont mis en évidence selon la clé de couleur. Les chiffres des succursales représentent le nombre de SNP.



Les isolats du groupe 29 partagent un ancêtre commun le plus récent (MRCA, flèche jaune) avec cinq isolats de singes aux États-Unis, mais dont l'origine est inconnue (figure 2). Ce groupe d'isolats de Madagascar a accumulé 38 SNP depuis cette MRCA. Les isolats 22-002521-01-416 et 22-002521-00-416 présentent des profils SNP identiques (flèche bleue).

Depuis juin 2022, un recrutement de souche de *M. bovis* a été entrepris par un thésard vétérinaire dans des abattoirs de la capitale, conduisant à une vingtaine de souches supplémentaires, dont 10 déjà envoyées pour séquençage.

## V. Impact

Dès l'obtention des séquences data de *M. bovis*, l'analyse globale de toutes les séquences permettrait 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. L'analyse des séquences data de *M. tuberculosis* quant à lui nous permettrait d'identifier les grappes indicatives de transmission de la monorésistance à la rifampicine ou de la tuberculose multirésistante (MDR), de décrire les paramètres cliniques et bactériens qui influent sur les résultats du traitement et de détailler la résistance des isolats de TB-MR aux médicaments antituberculeux de première et de deuxième intention.

## VI. Productions scientifiques.

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Estimating the TB prevalence in cattle for human consumption in abattoirs from Madagascar.** Ranaivomanana P. Atelier final du projet FSPI. Les 14 et 15 novembre 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Characterizing a TB outbreak in captive wild animals in a zoo of Antananarivo by whole genome sequencing.** Rakotosamimanana N. Atelier final du projet FSPI. Les 14 et 15 novembre 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.
- ***Mycobacterium tuberculosis* TB-drug Resistome in Madagascar; a Retrospective Study using Whole Genome Sequencing to characterize drug-resistance profiles.** Rakotosamimanana N. Atelier final du projet FSPI. Les 14 et 15 novembre 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.

### VI.3. Communications affichées

- Néant

TB-INTENSE		Traitement intensifié de la tuberculose pour réduire la mortalité élevée de méningite tuberculeuse chez les patients infectés et non infectés par le VIH	
Correspondant : <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> Tél : + 261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a> - <b>Mamy Serge RAHERISON</b> , Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM), <a href="mailto:rmamyserge@pasteur.mg">rmamyserge@pasteur.mg</a> - <b>Holy ANDRIAMAMONJISOA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:aholy@pasteur.mg">aholy@pasteur.mg</a> - <b>Fanantenana RANDRI-ANDRIANOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:fanantenana@pasteur.mg">fanantenana@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 20/02/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Fianarantsoa Tamatave, Madagascar Côte d'Ivoire, Afrique du Sud, Ouganda  Budget total 9 255 810 € dont 440 414 € pour l'IPM	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Dr Mihaja RABERAHONA</b> , Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Antananarivo (Madagascar) - <b>Pr Rivo RAKOTOARIVELO</b> , Service des Maladies Infectieuses, CHU Tambohobe Fianarantsoa (Madagascar) - <b>Dr José MIRO</b> , Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) (Espagne) - <b>Dr Maryline BONNET</b> , Institut de Recherche pour le Développement (IRD) (France) - <b>Pr Alexandra CALMY</b> , Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) (Suisse) - <b>Dr Conrad MUZOORA</b> , Médecins Sans Frontières-Epicentre (Ouganda) - <b>Pr Robert WILKINSON</b> , University of Cape Town (UCT) (South Africa) - <b>Pr Serge EHOLIE</b> , Programme PACCI (Cote d'Ivoire) - <b>Pr Fabrice BONNET</b> , Université de Bordeaux (France)			
Date de début : <b>01/01/2019</b>	Date de fin : <b>31/12/2024</b>		
Financement : <b>European &amp; Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) : Grant RIA2017T-2019 INTENSE TBM</b>			
Mots-clés : <b>Tuberculose méningée, diagnostic, détection de la résistance, essai thérapeutique, aspirine</b>			

## I. Contexte et justification

La mortalité due à la méningite tuberculeuse (TBM) atteint environ 30% chez les personnes séronégatives pour le VIH et jusqu'à 70% chez les personnes séropositives porteuses du VIH, dont le décès survient plus souvent dans les deux semaines suivant le diagnostic. Parmi les survivants des TBM, 50% resteront handicapés en raison de séquelles neurologiques. Le traitement des TBM est resté inchangé depuis des décennies malgré ce taux élevé de mortalité.

## II. Objectifs

- Evaluer l'impact d'un schéma thérapeutique intensifié comprenant l'administration de médicaments par voie intraveineuse – la rifampicine à haute dose et le linézolide (une nouvelle stratégie) – sur la mortalité par TBM chez les patients VIH séropositifs par rapport au traitement standard de l'OMS par le biais d'un essai randomisé de phase III ;
- Evaluer l'impact de l'ajout de l'aspirine, un nouveau médicament dans le traitement 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'agit spécifiquement de 1) renforcer les capacités de diagnostic de la TB méningée à partir du LCR au niveau des laboratoires partenaires et 2) être le référent national dans la détection des résistances aux antituberculeux en laboratoire lors des essais cliniques.

### III. Méthodes

Un essai contrôlé randomisé multicentre est réalisé dans quatre pays d'Afrique (Côte d'Ivoire, Ouganda, Afrique du sud et Madagascar). A Madagascar, trois sites cliniques (Antananarivo, Toamasina et Fianarantsoa) ont été identifiés pour participer à l'essai. Les patients chez lesquels une TBM est suspectée seront randomisés 1: 1: 1: 1 selon le traitement TBM standard de l'OMS, par rapport à un traitement intensifié INTENSE-TBM, à un traitement par 150 mg d'aspirine par jour comparé à un traitement par placebo. Les patients co-infectés par le VIH commenceront une formulation générique de ténofovir, de lamivudine et de dolutégravir quatre semaines après le début du traitement par TBM, et poursuivront avec la dexaméthasone. L'incidence et les facteurs de risque du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire grave seront déterminés et la pharmacocinétique des interactions médicamenteuses entre la rifampicine standard et la dose élevée avec le dolutégravir seront analysés.

### IV. États d'avancements

En 2022, 139 prélèvements provenant de patients nouvellement inclus ont été envoyés par les sites cliniques du projet, ce qui représente une augmentation de 62,9% par rapport à l'année 2021 (Erreur ! Source du renvoi introuvable.1).

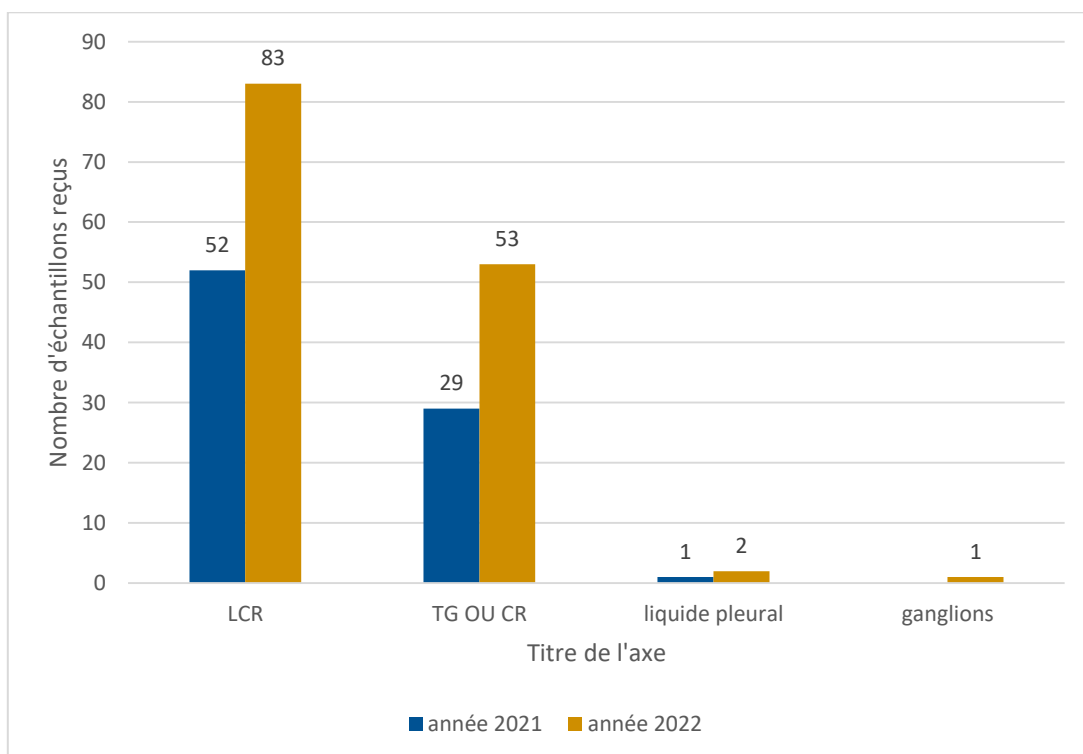


Figure 1 : Prélèvements reçus et traités pour INTENSE-TB de 2021 à 2022.

Parmi les 139 prélèvements reçus au laboratoire, sept échantillons de LCR ont eu un test positif pour la tuberculose (8,4%) et huit échantillons de LCR ont une culture tuberculeuse positive (9,6%). Pour les prélèvements d'expectoration, huit échantillons ont une microscopie positive et culture positive (15,1%). Toutes les souches isolées ont été identifiées comme *Complexe Mycobacterium tuberculosis*.

## V. Impact

Les résultats vont permettre de fournir des données aux cliniciens pour adapter les traitements correspondants selon le protocole de l'étude.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- **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-Cortés MC, Eholié S, Tchabert GA, Ouassa T, Raberahona M, Rakotoarivelo R, Razafindrakoto H, Rahajamanana L, Wilkinson RJ, Davis A, Maxebengula M, Abrahams F, Muzoora C, Nakigozi N, Nyehangane D, Nanjebe D, Mbega H, Kaitano R, Bonnet M, Debeaufrap P, Miró JM, Anglaret X, Rakotosamimanana N, Calmy A\*\*, Bonnet F\*\*, Ambrosioni J\*\*, INTENSE-TBM Group. *Infect Dis Ther.* 2022;11(4):1327-1341. doi: 10.1007/s40121-022-00667-z. **IF : 6,119**
- **Intensified tuberculosis treatment to reduce the mortality of HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis meningitis (INTENSE-TBM): study protocol for a phase III randomized controlled trial.** Maitre T, Bonnet M, Calmy A, Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Rakotosamimanana N, Ambrosioni J, Miró JM, Debeaudrap P, Muzoora C, Davis A, Meintjes G, Wasserman S, Wilkinson R, Eholié S, Nogbou FE, Calvo-Cortes MC, Chazallon C, Machault V, Anglaret X, Bonnet F. *Trials.* 2022;23(1):928. doi: 10.1186/s13063-022-06772-1. **IF: 2,728**

### VI.2. Communications orales

- Néant

### VI.3. Communications affichées

- Néant

TB-WGS cRCT			Séquençage du génome complet de la tuberculose pour le contrôle de la maladie à Madagascar - Un essai contrôlé randomisé en grappe pour évaluer différentes stratégies d'intervention à l'échelle communautaire		
Correspondant :		Email : <a href="mailto:niana@pasteur.mg">niana@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 13/02/2023  Lieux des travaux Fianarantsoa, Madagascar  Budget total 239 200 €	
<b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM :					
- <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité D'Epidémiologie et de Recherche Clinique, <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> - <b>Simon GRANDJEAN LAPIERRE</b> , Unité des Mycobactéries, Centre hospitalier de Montréal - Canada, <a href="mailto:simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca">simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca</a>					
Co-investigateurs hors IPM :					
- <b>Rivo RAKOTOARIVELO</b> , Service des Maladies Infectieuses CHU Tambohobe Fianarantsoa (Madagascar) - <b>Programme National de Lutte contre la tuberculose</b> , Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar) - <b>Astrid KNOBLAUCH</b> , Institut Tropical et de Santé Publique Suisse - <b>Nimalan ARIANIMPATHY</b> , Imperial College London, Londres (Angleterre) - <b>Marcel BEHR</b> , McGill University, Montréal (Canada) - <b>Madeleine DURAND</b> , Université de Montréal, Montréal (Canada) - <b>Zamin IQBAL</b> , European Bioinformatics Institute, Cambridge (Angleterre) - <b>Elysee NOUVET</b> , Western University, Ontario (Canada) - <b>Kevin SCHWARTZMAN</b> , McGill University, Montréal (Canada)					
Date de début :	Date de fin :	Durée (mois) :			
<b>16/05/2022</b>	<b>04/2024</b>	<b>24</b>			
Financement :					
<b>Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC)</b>					
Mots-clés : <b>Séquençage du génome complet, dépistage, enquêtes épidémiologiques, tuberculose, Fianarantsoa, Madagascar</b>					

## I. Contexte et justification

L'avancée des technologies de séquençage a généré un élan mondial vers l'adoption du séquençage du génome complet de *Mycobacterium tuberculosis* pour les tests de sensibilité aux antituberculeux. Cette nouvelle technologie pourrait jouer un rôle important pour soutenir les systèmes de santé dans leurs objectifs de contrôle de la tuberculose (TB) et freiner la transmission de la maladie dans la communauté. À ce jour, aucune étude prospective n'a démontré que l'intégration de cet outil moléculaire dans un système de santé permettrait d'augmenter le taux de détection des cas de tuberculose. Une recherche clinique dans un environnement à forte prévalence de TB permettrait de répondre précisément à ces questions.

## II. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de mesurer l'impact du séquençage génomique de *M. tuberculosis* de façon prospective et systématique sur la détection des cas de tuberculose.

## III. Méthodes

Cette étude est un essai randomisé contrôlé en grappe. L'unité de randomisation est représentée par les Fokontany qui sont des regroupements administratifs dans lesquels la population est homogène et en

contact étroit. Seuls les Fokontany ayant au moins un cas de TB active confirmé au cours d'une période de six mois précédant la randomisation sont sélectionnés. Au niveau des participants, tous les individus résidant dans les Fokontany sélectionnés pour l'étude sont éligibles. Les Fokontany de l'agglomération urbaine de Fianarantsoa ont été exclus ainsi que ceux à plus de 100 km d'un centre de dépistage et de traitement (CDT) ou ceux pour lesquels il y a un enjeu de sécurité et d'accessibilité géographique. Nous avons utilisé la méthode de minimisation pour assurer la comparabilité des bras qui permet une répartition équilibrée des variables de stratification entre les bras. Suite à l'application de la méthode, le district de Vohibato a été le plus représentatif parmi les sept districts de la région Haute Matsiatra. Au total, 48 Fokontany ont été inclus avec la distribution de 16 Fokontany dans chaque bras d'étude :

- Bras 1 (Standard de soins) : détection passive des cas de TB avec microscopie au CDT ;
- Bras 2 (Meilleures pratiques) : recherche active des cas présentant des symptômes évocateurs de TB dans les Fokontany puis utilisation du test moléculaire Xpert MTB/RIF pour la recherche des contacts intra-domiciliaires ;
- Bras 3 (Intervention à l'étude) : même intervention que le bras 2, avec culture des crachats, séquençage du génome complet de *M. tuberculosis* et recherche de cas de TB additionnel lorsque le test WGS suggère l'existence d'un cluster. Par exemple, des clusters professionnels ou scolaires pourraient être investigués.

Les critères de jugement concernent la performance de l'outil à améliorer la détection des cas de TB.

#### IV. Résultats et discussion

Une séance d'information a eu lieu en mois d'avril 2022 avant le début d'inclusion, avec les responsables locaux concernés dont la direction régionale de la santé publique Haute Matsiatra, le médecin inspecteur du District Vohibato, les chefs CDT de Vohibato et Fianarantsoa, les chefs des centres de santé de base (CSB) dans la zone d'étude et les agents communautaires dans chaque Fokontany. La recherche des cas de TB dans les bras 2 et 3 ont débuté le 16 mai 2022 avec 6 Infirmiers de recherche cliniques (IRC) qui ont été renforcés par huit autres IRC vers le début du mois de septembre 2022. Jusqu'à la fin janvier 2023, 10 Fokontany sur 16 ont été investigués dans le bras 2 et 12 sur 16 dans le bras 3. Au total, 698 participants présentaient des signes de TB dont 578 ont été prélevés. Parmi ces prélèvements effectués, 5,2% (n=30) étaient positifs dont 2,3% (n=13) ont été détectés par la microscopie, avec respectivement 60% (n=18) des cas TB dans le bras 2 et 40% (n=12) dans le bras 3. Parmi les 12 patients détectés dans le bras 3, 6 ont eu un génome bactérien complet séquencé. Aucun cluster n'a été retrouvé à partir de ces 6 souches. Le taux d'inclusion est de 49.5% du taux prévu pour cette étude. La première vague d'investigation des Fokontany est prévue jusqu'à mai 2023 et une deuxième investigation est prévue de juin 2023 à mai 2024 pour atteindre tous les Fokontany sélectionnés.

#### V. Impact

Cette étude pourrait confirmer l'hypothèse que l'intégration des modes de transmission identifiés par le WGS aux stratégies de recherche de contacts lors des enquêtes épidémiologiques améliorerait la détection de cas de TB dans les communautés.

#### VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-BIRDY 2		"Bacterial infections and antibiotic resistant diseases among young children in low-income countries - BIRDY 2"	
Correspondant : <b>Tania CRUCITTI</b>		Email : <a href="mailto:tcrucitti@pasteur.mg">tcrucitti@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mamitina Alain Noah RABENANDRASANA</b>, Unité Bactériologie expérimentale, <a href="mailto:rnoah@pasteur.mg">rnoah@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Aina HARIMANANA</b>, Unité d'Epidémiologie et Recherche clinique, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Dimitri RASOLOSON</b>, Unité d'Epidémiologie et Recherche clinique, <a href="mailto:rdimitri2@pasteur.mg">rdimitri2@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Frédérique RANDRIANIRINA</b>, Centre de Biologie Clinique, <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Elisoa Hariniaina RATSIMA</b>, Centre de Biologie Clinique, <a href="mailto:elisoa@pasteur.mg">elisoa@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Équipe BIRDY2 d'Antananarivo et Moramanga</b>, <a href="mailto:birdy2@pasteur.mg">birdy2@pasteur.mg</a></li> </ul>			
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Jean-Marc COLLARD</b>, Enteric Bacterial Pathogens Unit &amp; French National Reference Center for <i>Escherichia coli</i>, Shigella and Salmonella, Institut Pasteur in Paris (France)</li> <li>- <b>Perlinot HERINDRAINY</b>, ICF</li> <li>- <b>Didier GUILLEMOT</b>, <b>Bich-Tram HUYNH</b>, Unité de Pharmaco-Epidémiologie et Maladies Infectieuses (PhEMI), Institut Pasteur, Université de Versailles St Quentin, Paris (France)</li> <li>- <b>Maud SEGUY</b>, <b>Magali HERRANT</b>, Direction International, Institut Pasteur à Paris (France)</li> <li>- <b>Elsa KERMORVANT</b>, Service de Pédiatrie et réanimation néonatales, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (France)</li> <li>- <b>Delphine HIVERNAUD</b>, Service d'obstétrique-Maternité, chirurgie, médecine et imagerie fœtales, Hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, Paris (France)</li> <li>- <b>Antananarivo</b> : Hôpital Joseph Raseta Befelatanana (Service de Pédiatrie), Hôpital Mère-Enfant de Tsaralàlana, Hôpital CENHOSOA, Hôpital de Gynécologie et Obstétrique de Befelatanana, Clinique Fidy Ambatomainy, Echographie Fidy Anjanahary, Clinique Ste Fleur, Dispensaire Fanasina (Madagascar)</li> <li>- <b>Moramanga</b> : CHDII, CSBU, CSB Ambohibary, Dispensaire Isalama CRENAM, CSMI, SMIMO, Dispensaire des sœurs Anosimasina, CTV Ambohimandroso (Madagascar)</li> </ul>			
Date de début :	Date de fin :	Durée (mois) :	
<b>29/10/2018</b>	<b>28/10/2022</b>	<b>48</b>	
Financement : <b>Direction de la Coopération Internationale de Monaco</b>			
Mots-clés : <b>Infections pédiatriques, résistances aux antibiotiques, communautaire</b>			

Date de rédaction  
23/02/2023

Lieux des travaux  
Antananarivo et  
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 première semaine de vie (85% des cas). Dans 70% des cas, ces infections ne répondaient pas à un des deux antibiotiques de première ligne recommandés par l'OMS (Emerg Infect Dis. 2018; 24 (4): 710-717). Les investigations doivent être poursuivies afin de déterminer le rôle de la mère mais aussi de l'environnement (animaux, eaux, aliments) dans la transmission des infections résistantes en adoptant une approche globale dite « One Health » (Clin Infect Dis. 2018; 66 (6): 963-969). Concernant la prématurité, le programme BIRDY 1 a permis d'estimer une prévalence d'entre 16 et 38%. Néanmoins ces données doivent être confirmées. L'échographie, technique de référence pour la détermination de la prématurité, n'est pas communément accessible à Madagascar et n'a pas été utilisée dans BIRDY 1. Aussi, l'ampleur réelle de ce problème reste largement inconnue ainsi que les facteurs de risque associés et les conséquences de la prématurité sur le développement de l'enfant.

## II. Objectifs

- Estimer l'incidence des infections bactériennes résistantes ou non aux antibiotiques au cours de la période néonatale (0 à 28 jours) ;
- Comprendre la transmission des bactéries résistantes dans des foyers de l'étude via une approche « One Health » ;
- 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<sup>ème</sup> arrondissement de la Commune Urbaine d'Antananarivo et dans six 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

Les analyses statistiques et les publications scientifiques des données incluant les évaluations des facteurs de risques d'infection aux bactéries résistantes et de la prématurité sont prévues pour la période 2023-2024.



Tableau 1 : Récapitulatifs des suivis au cours de l'étude BIRDY 2.

	Total	Antananarivo (%)	Moramanga (%)
<b>Femmes enceintes</b>			
Inclusion	627	318 (51)	309 (49)
Arrêt avant la fin des suivis	101	52 (51)	49 (49)
<b>Bébés BIRDY 2</b>			
Inclusion	536	270 (50)	266 (50)
Nés avant 37SA	49	33 (67)	16 (33)
Arrêt avant la fin des suivis	84	36 (43)	48 (57)
En cours de suivi	89	89 (100)	0
<b>Volet One Health</b>			
Nombre de foyers investigués	145	77 (53)	68 (47)

#### IV.2. Résumé des proportions de souches isolées 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 sont en cours.

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

##### IV.3.1. Études génotypiques et phénotypiques des souches d'Entérobacterales productrices de BLSE

Au total, nous avons séquencé par la technologie Illumina 440 souches de bactéries résistantes aux antibiotiques sélectionnées selon leurs appartenances aux Enterobacterales et leurs productions d'une enzyme appelée «  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE) ». Cette production de BLSE est l'un des mécanismes de résistances principales aux céphalosporines chez les Enterobacterales. Les analyses bioinformatiques et les comparaisons avec les phénotypes de résistances seront réalisées au cours de la période 2023-2024.

##### IV.3.2. Évaluation médicale de la patiente 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 vaginales à haut risque infectieux (BVHRI). Nous avons obtenu 32% (143/446) de positivité sur les BVHRI. Les principales bactéries isolées sont : *E. coli* (92/446), *Streptococcus agalactiae* (9/446), *Staphylococcus aureus* (6/446), *Klebsiella 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.

## V. Impact

- 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

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

Une journée de restitution des résultats du Projet BIRDY 2 à été réalisée le mercredi 28 septembre 2022 au Radisson Blu Hôtel Tanà Water Front Ambodivona, Antananarivo, Madagascar pendant laquelle quatre intervenants ont présenté le projet :

- **Présentation du projet BIRDY 2**, Dr Bich-Tram Huynh ;
- **Présentation de la cohorte BIRDY 2 et résultats préliminaires**, Dr Aina Harimanana ;
- **Prématurité : Prévalence et facteurs de risques**, Dr Ravaka Randriamparany ;
- **One Health : Présentation des objectifs et des résultats des analyses laboratoires**, Mamitina Alain Noah Rabenandrasana.

### VI.3. Communications affichées

- 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 : <b>Tania CRUCITTI</b>		Email : <a href="mailto:tcrucitti@pasteur.mg">tcrucitti@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Lalainasoa Odile RIVOARILALA</b> , Unité Bactériologie expérimentale, <a href="mailto:odile@pasteur.mg">odile@pasteur.mg</a> - <b>Rimain GIROD</b> , Unité Entomologie Médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Rindra V RANDEMANANA</b> , Unité d'Epidmiologie et de recherche clinique, <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 27/02/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar  Budget total 4532.98 €	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Azimidine HABIB</b> , Institut Pasteur, Paris (France)			
Date de début : <b>01/01/2022</b>	Date de fin : <b>31/12/2022</b>		
Financement : <b>USAID</b> : Research, Innovation, Surveillance and Evaluation (RISE) Project (Cooperative Agreement N° 72068719CA00001); RISE -FVR (Fièvre de la vallée du RIFT)			
Mots-clés : <i>Ehrlichia ruminantium</i> , Cowdriose, qPCR, 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'*Erlichia (E.) 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, *E. 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). La spécificité des amorces et de la sonde a été vérifiée *in silico* par Blast et par une analyse de la courbe de fusion *in vitro*. La limite de détection ainsi que l'efficacité

ont été déterminées par un test de dilutions au dixième en cascade du témoin positif cible pCs20, allant de  $10^{-1}$  à  $10^{-10}$  ng/ $\mu$ l.

#### IV. Résultats et discussion

**Test de spécificité :** Les amorces et la sonde s'avèrent spécifiques au gène cible pCs20. Le résultat du blast de ces oligos a donné une spécificité à 100%. Cela était confirmé par le résultat de l'analyse de la courbe de fusion obtenue. Les courbes de fusion de la série de dilution résultent dans la même température de fusion et une courbe unique par amplification est observée. Les températures de fusion des analyses faites en duplicata ne peuvent varier que de 0,5°C, au maximum. Les échantillons négatifs, sans ADN, ne peuvent pas donner un signal, idem pour le contrôle négatif.

**Limite de détection :** Des amplifications ont été observées pour les dilutions  $10^{-1}$  à  $10^{-5}$  du gène GP53 cowdriose.

**Test de l'efficacité :** Les valeurs des paramètres caractéristiques pour l'efficacité se trouvent dans les seuils des critères (tableau 1).

Tableau 1 : Efficience du test qPCR pCs20.

	qPCR pCs20	Seuil attendu
<b>Slope</b>	-3.47	-3.1 à -3.6
<b>E (Efficience)</b>	94	90 – 110
<b>R<sup>2</sup></b>	0.998	0.99 – 0.999

#### Test sur les échantillons :

Résultats préliminaires : 10% (5/48) des échantillons de tiques extraits sont retrouvés positifs par la qPCR cowdriose. L'extraction et la qPCR du rest des échantillons sont 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. Elle permettra également d'apporter un diagnostic différentiel lors des épidémies de fièvre de la vallée du Rift chez les bovins.

#### VI. Productions scientifiques

- Néant

UBE-GIFT		Un essai clinique observationnel multicentrique visant à comparer la faisabilité et la performance d'un test d'inflammation génitale GIFT	
Correspondant : <b>Tania CRUCITTI</b>		Email : <a href="mailto:tcrucitti@pasteur.mg">tcrucitti@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Lala RAFETRARIVONY</b>, Unité de Bactériologie Expérimentale, <a href="mailto:fetra@pasteur.mg">fetra@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Rindra RANDREMANANA</b>, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Aina HARIMANANA</b>, Unité EPI-RC, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a></li> </ul>			
Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Solange Bienvenue RANDRIANARIVO</b>, Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique Befelatanana à Antananarivo (CHU GoB) (Madagascar)</li> <li>- <b>Jo-Ann PASSMORE</b>, University of Capetown (South Africa)</li> <li>- <b>Lindi MASSON</b>, Macfarlane Burnet Institute for Medical Research and Public Health Ltd (Australia)</li> <li>- <b>Katherine GILL</b>, Desmond Tutu HIV Health Foundation (South Africa)</li> <li>- <b>Emma HARDING-ESCH</b>, London School of Hygiene &amp; Tropical Medicine (United Kingdom)</li> <li>- <b>Janneke VAN DE WIJGERT</b>, Utrecht University Medical Centre (The Netherlands)</li> <li>- <b>Chido Dziva CHIKWARI</b>, Organization for Public Health Interventions and Development (Zimbabwe)</li> <li>- <b>Bich-Tram HUYNH</b>, Institut Pasteur, Paris (France)</li> </ul>			
Date de début : <b>01/06/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2024</b>	Durée (mois) : <b>42</b>	
Financement : <b>EDCTP</b> : European and Developing Countries Clinical Trials Partnership			
Mots-clés : <b>Inflammation génitale, femmes, infections sexuellement transmissibles, Madagascar, Afrique du Sud, Zimbabwe</b>			

Date de rédaction  
09/02/2023

Lieux des travaux  
Cape Town, Afrique du Sud  
Harare, Zimbabwe  
Antananarivo,  
Madagascar  
Budget total  
525 656 €

## I. Contexte et justification

Bien que plusieurs tests rapides ou tests moléculaires à effectuer auprès du patient aient été développés pour dépister et diagnostiquer les infections sexuellement transmissibles (IST) et la vaginose bactérienne (VB), ces derniers ne sont pas proposés en routine dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) en raison de leur coût élevé. A défaut, la plupart des PRFI ont adopté la prise en charge syndromique des IST/VB basées sur les signes/symptômes cliniques de ces affections, issue des directives de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Ainsi, l'approche syndromique est la norme de soin actuelle en Afrique du Sud, au Zimbabwe et à Madagascar.

Cependant, la plupart des IST/VB susceptibles de causer des écoulements vaginaux ne sont pas signalées en raison de nombre important de formes asymptomatiques. Toutefois, les IST/VB asymptomatiques sont tout aussi inflammatoires (expression accrue des cytokines cervico-vaginales et infiltration des cellules immunitaires) que les infections symptomatiques. De plus, il a été démontré que l'inflammation génitale augmente le risque d'acquisition du VIH chez les femmes.

Passmore et Masson ont découvert que les cytokines cervico-vaginales (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  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 cytokiniques sur un dispositif à flux latéral pour identifier les femmes atteintes d'IST/VB qui pourraient ensuite réaliser des tests de diagnostic à titre confirmatoire. Le premier prototype du test GIFT a été fabriqué. La prochaine étape consistera à tester et à affiner le dispositif GIFT dans des contextes cliniques de routine et à évaluer comment il pourra être intégré dans les algorithmes de santé publique. Ces tests seront menés sur trois sites d'essai en Afrique : l'Afrique du Sud, le Zimbabwe et Madagascar.

### Étude 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.* 2018). A ce jour, les données les plus récentes sur les IST et la VB à Madagascar dataient de 2011 et ne concernent que les travailleurs du sexe.

L'étude PreviSTana a permis de quantifier la présence de la chlamydie, des gonorrhées, de la trichomoniose 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 a exploré également les facteurs de risque associés aux IST. Ainsi, les profils qui nécessitent un dépistage ont pu 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 lié aux IST ainsi que le risque d'émergence d'antibiorésistance.

## II. Objectifs

Les objectifs du projet principal GIFT sont :

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

### Étude pilote PreviSTana

Les objectifs principaux de cette étude ont été :

- D'estimer la prévalence de la chlamydia, des gonorrhées, de la trichomoniose et de la VB des femmes qui viennent en consultation au Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique Befelatanana (CHU GoB) à Antananarivo, Madagascar ;
- De déterminer les facteurs de risque qui leur sont associés.

Cette étude pilote a permis également d'évaluer la faisabilité de l'étude GIFT au CHU GoB et de le préparer pour le projet GIFT.

## III. Méthodes

### Étude GIFT

L'étude est un projet de recherche multicentrique et multidisciplinaire. Elle vise à déterminer la performance diagnostique du dispositif GIFT ainsi que le développement d'un algorithme de prise en charge intégrant ce dernier, qui est acceptable et économiquement réalisable.

La partie étude diagnostique évaluera les performances de ce dispositif dans le dépistage des IST, à savoir *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* ainsi que dans le dépistage de la vaginose bactérienne, chez les femmes en Afrique du Sud, au Zimbabwe et à Madagascar. La performance du dispositif GIFT sera comparée aux 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 préalablement validées. La partie étude d'intégration portera sur l'expérience de l'utilisateur, les préférences des patients et l'évaluation économique du dispositif. Ces sections consistent en une combinaison de questionnaires structurés, d'entretiens ouverts et d'observations avec les prestataires de services et aura lieu au cours de l'étude diagnostique.

### Étude pilote PreviSTana

Il s'agit d'une étude transversale descriptive conduite au CHU GoB entre mars 2022 et novembre 2022. La population de l'étude est constituée de femmes âgées de 18 à 45 ans, ayant déjà été sexuellement actives et qui effectuent une visite à l'hôpital dans le cadre d'une consultation externe ou planning familial. Un total de 515 femmes a été recruté.

## IV. Résultats et discussion

### Étude GIFT

Les autorisations des comités éthiques du Royaume-Uni, de l'Afrique du Sud, du Zimbabwe et de Madagascar ont été obtenues. Une équipe de l'IPM composée par des membres des unités d'Epidémiologie et de Recherche Clinique et de Bactériologie Expérimentale a mis en place toutes les procédures et formulaires à utiliser pour l'étude dans les trois sites cliniques. Une base de données a été développée. En août 2022, un Comité Consultatif Communautaire IST a été instauré. Ce comité est constitué d'acteurs et membres des communautés clés ou concernés par l'épidémie du VIH et des IST. Le comité se réunit tous les deux mois et donne des conseils sur des projets de recherche IST/VIH, la formulation des questions issues des questionnaires de recherche et sur les outils de communication.

Une réunion internationale suivie d'une formation pour l'étude est prévue pour début 2023. Le démarrage de l'étude clinique suivra dans les premiers mois de 2023.

### Étude pilote PreviSTana

L'étude a démarré le 1<sup>er</sup> mars 2022 et les dernières données ont été collectées en novembre 2022. Une restitution des résultats a eu lieu le 31 janvier 2023 en présence du personnel médical au sein du CHU GoB.

Au total, 502 femmes ont participé à l'étude. L'âge médian des participantes était de 26 ans, 64% ont fait le lycée ou plus, 1% n'ont jamais été scolarisées, 87% étaient en couple ou mariées, et 78% vivaient dans une maison de quatre personnes ou plus. Parmi les participantes, 32% ont consulté au planning familial, les autres sont venues pour une consultation de gynécologie. Parmi ces dernières, 65% sont venues pour un écoulement vaginal (entre autres). Les résultats préliminaires indiquent une prévalence élevée pour les infections génitales par *Trichomonas vaginalis* (14,7%), *Chlamydia trachomatis* (11,8%) et *Neisseria gonorrhoeae* (4,2%). La vaginose bactérienne a été identifiée chez 39,6% des participantes.

Parmi les femmes infectées (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*), 54% qui consultaient au planning familial ne présentaient pas de symptômes versus 29% parmi les femmes qui venaient pour une consultation médicale. La pluralité des partenaires et des rapports sexuels en échange de faveurs a été identifié comme facteur de risque.

## 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 contribueront au développement de programmes et activités de prévention de ces infections.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- Néant

### VI.2. Communications orales

- **Infections sexuellement transmissibles (IST) et vaginose bactérienne chez les femmes en âge de procréer à l'hôpital de Befelatanana à Antananarivo : Prévalence et facteurs de risque.** Fortas C. Parlure à l'IPM. Le 14 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

### VI.3. Communications affichées

- **Infections sexuellement transmissibles (IST) et vaginose bactérienne chez les femmes en âge de procréer à l'hôpital de Befelatanana à Antananarivo : Prévalence et facteurs de risque.** Fortas C. Présentation de poster lors de la journée des doctorants. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.



UBE-NeoLIC		Acquisition néonatale d'E-BLSE dans un pays à bas revenu	
Correspondant : <b>Tania CRUCITTI</b>		Email : <a href="mailto:tcrucitti@pasteur.mg">tcrucitti@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Lalainasoa Odile RIVOARILALA</b> , Unité de Bactériologie Expérimentale, <a href="mailto:odile@pasteur.mg">odile@pasteur.mg</a> - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> - <b>Aina HARIMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a> - <b>Elliot RAKOTOMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:elliotsfara@pasteur.mg">elliotsfara@pasteur.mg</a> - <b>Chiarella MATTERN</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:chiarellam@pasteur.mg">chiarellam@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 09/02/2023  Lieux des travaux Moramanga, Madagascar  Budget total 132 344 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Bich-Tram HUYNH</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Aina RAKOTONDRA SOA</b> , Institut Pasteur de Bangui (République Centrafricaine)			
Date de début : <b>01/10/2019</b>	Date de fin : <b>31/03/2023</b>		
Financement : <b>Institut Pasteur Paris</b> : Programmes Transversaux de Recherche de l'Institut Pasteur (PTR)			
Mots-clés : <b>Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, nouveau-né, communautaire, Madagascar, stratégies de contrôle, voies de transmission</b>			

## 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

Volet épidémiologique : Identifier les différentes voies d'acquisition d'E-BLSE chez le nouveau-né en communautaire, et de manière plus spécifique en intra-domiciliaire ;

Volet anthropologique : Identifier les pratiques locales et les déterminants culturels qui régissent la transmission d'E-BLSE au nouveau-né.

## III. Méthodes

Volet épidémiologique : Il s'agit d'une étude longitudinale prospective menée au niveau du district de Moramanga du 15 avril 2021 au 31 janvier 2022. L'étude avait pour objectif d'inclure 70 ménages où un

nouveau-né venait de naître avec un suivi à J3, J7, J14, J21, J28 après l'accouchement. Le jour de l'accouchement, des prélèvements de selles ont été 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 ont été collectés.

Au niveau de l'unité Bactériologie expérimentale, les selles et les prélèvements de surfaces ont été soumis à un enrichissement et une mise en culture sur un milieu chromagar 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) de l'IPM. Les souches sélectionnées ont été ré-isolées sur un milieu Luria Bertani puis identifiées sur MALDI-TOF. La résistance des entérobactéries a été évaluée par un antibiogramme. L'ADN génomique des souches d'E-BLSE a ensuite été extrait en vue de leur envoi à l'Institut Pasteur à Paris pour un séquençage métagénomique. Les souches non traitées sont conservées à -80°C.

Volet anthropologique : Soixante-dix entretiens semi-directifs ont été menés auprès des mères de famille (dans 17 foyers), des pères de famille, des enfants mineurs (de 7 à 17 ans), des personnes jouant le rôle maternant, un chef de quartier, une sage-femme et un médecin du quartier, une matrone, un tradipraticien et un agent communautaire de santé. Trois foyers parmi les 17 sélectionnés ont fait par la suite l'objet d'une observation participante.

## IV. Résultats et discussion

Volet épidémiologique : soixante sept foyers ont été inclus. L'âge moyen des femmes enceintes étaient de 26 ans. Le portage d'E-BLSE était de 68% (1 220/1 787) pour les prélèvements de selles, 67% (226/336) pour les aliments et 74% (487/659) pour les surfaces.

Le séquençage des extraits d'ADN des souches E-BLSE est en cours. Des souches entérobactériales (15%) restent encore à confirmer de la présence ou non de BLSE par le test d'antibiogramme. L'éventuelle analyse de toutes les données recueillies nous permettra d'identifier la voie de transmission d'E-BLSE chez les nouveaux-nés.

Volet anthropologique : Les analyses sont en cours. Une restitution préliminaire du projet a eu lieu le 28 septembre 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

### VI.1. Publications

- **Neonatal acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the community of a low-income country (NeoLIC): protocol for a household cohort study in Moramanga, Madagascar.** Harimanana A, Rakotondrasoa A, Rivoarilala LO, Criscuolo A, Opatowski L, Rakotomanana EFN, Herindrainy P, Collard JM, Crucitti T, Huynh BT; NeoLIC study group. *BMJ Open*. 2022;12(9):e061463. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061463. **IF: 8,061.**

### VI.2. Communications orales

- Néant

### VI.3. Communications affichées

- Néant

UBE-PERILIC		"PERTussis Immunization programs in Low Income Countries"	
Correspondant : <b>Tania CRUCITTI</b>		Email : <a href="mailto:tcrucitti@pasteur.mg">tcrucitti@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Aina HARIMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a> - <b>Lala RAFETRARIVONY</b> , Unité de Bactériologie Expérimentale <a href="mailto:fetra@pasteur.mg">fetra@pasteur.mg</a> - <b>Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA</b> , Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses (IMI), <a href="mailto:solohery@pasteur.mg">solohery@pasteur.mg</a>			
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Jean-Marc COLLARD</b> , Institut Pasteur, Paris (France) - <b>Annick ROBINSON</b> , Directrice d'établissement, Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant de Tsaralalàna (CHUMET), Antananarivo (Madagascar) - <b>Mbola RAKOTOMAHEFA</b> , Chef de Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatàna (CHUJRB), Antananarivo (Madagascar) - <b>Nicole GUIISO</b> , Centre de Recherche Translationnelle (CRT)-IPP (France) - <b>Mohand AÏT-AHMED</b> , Centre de Recherche Translationnelle (CRT)-IPP (France) - <b>Gaëlle NOEL</b> , Centre de Recherche Translationnelle (CRT)-IPP (France)			
Date de début : <b>27/02/2017</b>	Date de fin : <b>15/01/2023</b>	Durée (mois) : <b>60</b>	
Financement : <b>Fondation TOTAL</b> : France, convention de Mécénat du 26 janvier 2015			
Mots-clés : <b>Bordetella pertussis, diphtérie, séroprévalence, protection vaccinale, pays à faible et moyen revenu</b>			
		Date de rédaction 28/02/2023	
		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
		Budget total 147 422 €	

## 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, ainsi que 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

- Évaluer la circulation de *Bordetella* dans les pays à faible revenu dont Madagascar ;
- Évaluer 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 naso-pharyngés testés positifs dans l'étude PERILIC ;
- Évaluer le statut sérologique contre la toxine diphtérique chez les enfants de 3 à 8 ans inclus dans PERILIC.

### III. Méthodes

Type d'étude : transversale

Tableau 1 : Différents composants de l'étude.

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 à 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 $\leq$ 35 (promoteur de la toxine pertussique)	Enfants âgés de 3 à 8 ans ayant une primo-vaccination contre la diphtérie complète
Type de prélèvements	Écouvillons nasopharyngés (NP) et 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. La plupart des enfants étaient âgés de moins de 3 mois (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% étaient positifs pour *B. pertussis* dont un échantillon qui était co-infecté à *B. parapertussis* ; 5,8% étaient positifs à *B. parapertussis* seule. Parmi les enfants testés positifs, un seul était vacciné complètement et trois autres sont décédés. La durée de la toux 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 première 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 1 033 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  $\geq 6$  ans par rapport aux enfants de 3-5 ans. Le groupe d'âge de 6-8 ans enregistre le plus d'enfants, 19% (39/206), ayant eu un contact récent avec *B. pertussis* (IgG $\geq$ 40 IU/ml). Le respect du calendrier vaccinal recommandé par le PEV, notamment de l'intervalle entre deux doses, était de 89% chez les enfants présentant une carte de vaccination (886/960). Plus de 30% des enfants n'ont reçu leur première dose de vaccin qu'à l'âge de  $\geq 8$  semaines.

Le diagnostic moléculaire est primordial pour l'identification d'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.

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

Sur les 955 échantillons testés, 19% ( $\geq 0,1$  UI/mL) des enfants étaient protégés et 81% ( $< 0,1$  UI/mL) susceptibles à la diphtérie selon la classification de l'OMS. Les taux de séropositivité les plus élevés ont été 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 (90%) a été observé chez les jeunes âgés de 3-4 ans. Ces résultats démontrent 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'erythromycine) 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 des contacts lors de la prise en charge de la coqueluche à Madagascar ;
- Possibilité de recherche d'autres agents pathogènes respiratoires sur les cas négatifs de 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

### VI.1. Publications

- **Leveraging serology to titrate immunisation programme functionality for diphtheria in Madagascar.** Razafimahatratra SL, Menezes A, Wesolowski A, Rafetrarivony L, Cauchemez S, Razafindratsimandresy R, Harimanana A, Crucitti T, Collard JM, Metcalf CJE. *Epidemiol Infect.* 2022;150:e39. doi:10.1017/S0950268822000097. **IF: 2,451.**

### VI.2. Communications orales

- Néant

### VI.3. Communications affichées

- Néant

UBE-SARA		Surveillance de l'antibio-résistance en Afrique	
Correspondant : <b>Tania CRUCITI</b>		Email : <a href="mailto:tcrucitti@pasteur.mg">tcrucitti@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Elisoa RATSIMA HARINIAINA</b> , Centre de Biologie Clinique (CBC), <a href="mailto:elisoa@pasteur.mg">elisoa@pasteur.mg</a> - <b>Lala RAFETRARIVONY</b> , Unité de Bactériologie Expérimentale <a href="mailto:fetra@pasteur.mg">fetra@pasteur.mg</a> - <b>Frédérique RANDRIANIRINA</b> , CBC, <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a> - <b>Lovaso RAMPARANY</b> , CBC, <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar  Budget total 255 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Sylvain BRISSE</b> , Institut Pasteur Paris (France) - <b>Bich-Tram HUYNH</b> , Institut Pasteur Paris (France) - <b>Luc Hervé SAMISON</b> , Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) (Madagascar) - <b>Felana RANAIVO RABETOKOTANY</b> , CICM (Madagascar) - <b>Sébastien BREUREC</b> , Institut Pasteur de Guadeloupe			
Date de début : <b>17/07/2021</b>	Date de fin : <b>31/10/2023</b>		
Financement : <b>Fonds de Solidarité pour les Projets Innovants – MEAE</b>			
Mots-clés : <b>AMR, Africa, surveillance, One Health</b>			

## 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  $\beta$ -lactamase à spectre élargie 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. Et alors que les pays à faible revenu sont ceux qui devraient les 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 sur six 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 (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 six pays d'Afrique : Bénin, Cameroun, Madagascar, Maroc, République Centrafricaine et 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* spp, *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 : Étude multicentrique.

	Composante 1	Composante 2
Type d'étude	Rétrospective et prospective	Prospective
Surveillance	Isolats cliniques isolés des laboratoires d'analyses médicales des différents instituts	One Health – Tricycle OMS
Sites	Institut Pasteur : Dakar, Maroc, Bangui, Madagascar, Centre Pasteur de Cameroun, Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Bénin	Institut Pasteur : Dakar, Bangui, Madagascar (avec Centre d'Infectiologie Charles Mérieux), Centre Pasteur de Cameroun
Prélèvements	Hémocultures Examens cytot bactériologiques d'urine (ECBU) Coprocultures Prélèvements génitaux	Ecouvillonnage rectal humain Caeca de volailles Prélèvements d'eau
Germes ciblés	<i>E. coli</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>E. coli</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KPN) productrice de bêta lactamase à spectre élargi
Données à collecter	Epidémiolo-cliniques Données microbiologiques : germe + antibiogramme	Socio-démographiques Données microbiologiques
Activités en cours	Extraction des données rétrospectives et prospectives de chaque laboratoire d'analyses médicales + soumission sur OWEY Nettoyage des données déjà soumises sur OWEY Collecte des données épidémiolo-cliniques supplémentaires des patients du CBC pour les données prospectives	Collecte des prélèvements environnementaux et alimentaires (7 <sup>ème</sup> mois de collecte au mois de décembre 2022) Amendement du protocole au niveau CERBM pour changer les sites d'inclusion des femmes enceintes

## IV. Résultats et discussion

Composante 1 : Les données rétrospectives issues des patients entre 2008 à 2020 ont été extraites à partir des logiciels du Centre de Biologie Clinique de l'IPM puis fusionnées pour les hémocultures, ECBU, coproculture et les prélèvements génitaux.



Composante 2 : La collecte des échantillons de poulets et d'eaux a commencé en mai 2022. Entre mai à décembre 2022, 246 caeca de poulets ont été collectés et 10 campagnes de collecte d'eau ont été effectuées.

Concernant les échantillons de poulets, 90 ont été collectés dans 15 marchés différents d'Antananarivo. Pour Toamasina, 84 poulets ont été achetés au niveau de trois principaux marchés de la ville tandis que les 72 poulets d'Antsirabe proviennent de quatre marchés. Les caeca des poulets ont été découpés au niveau du laboratoire du CICM et les cultures bactériennes du contenu caecal ont été effectuées à l'unité de Bactériologie Expérimentale. Sur les 246 prélèvements, 181 (74%) ont donné des cultures positives sur Chromagar ESBL et 11 étaient positifs à *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Au total, 16 souches de KPN C3G-R ont été isolées et conservées à partir des prélèvements de poulets, majoritairement isolées des poulets de Toamasina (n=10) et aucune n'a été isolée des prélèvements d'Antananarivo.

Concernant les prélèvements d'eaux, trois campagnes ont été effectuées pour Antsirabe et Antananarivo et quatre pour Toamasina. Les lieux de prélèvements pour Antananarivo sont Ikopa (amont : Mandroseza et aval : Andohatapenaka), Canal Andriatany (eaux usées urbaines), abattoir Ankadindratombo (eaux usées animales). Pour Antsirabe, Asahatsiho (amont), Androvakely (aval), Ranomafana (eaux usées urbaines) et Ampatana (eaux usées animales) sont les points de prélèvements. Pour Toamasina, Tsarakofafa (amont), Analankininina (aval), Antanamborozone (eaux usées urbaines) et Cité Béryl vert (eaux usées animales) ont été choisis. Tous les types de prélèvements étaient positifs à KPN C3G-R pour Toamasina, à l'exception des eaux usées urbaines pendant la deuxième campagne de prélèvements. Pour Antsirabe, les eaux usées urbaines se révèlent toujours positives à KPN C3G-R à chaque campagne, les eaux d'abattoirs et la rivière en amont sont positives pour deux campagnes sur trois tandis que la rivière en aval n'était positive qu'au cours d'une campagne sur trois. Pour Antananarivo, seule la rivière en aval est positive à KP C3G-R à chaque campagne. La rivière en amont et les eaux usées urbaines sont positives à deux campagnes sur trois tandis que l'abattoir reste négatif durant les trois campagnes de prélèvements. Au total, 77 souches de KPN C3G-R ont été isolées à partir des prélèvements d'eaux.

La collecte des échantillons va continuer pour atteindre les 240 poulets par site et les huit campagnes par site. Des antibiogrammes ont été réalisés sur toutes les souches et les analyses des différents phénotypes sont en cours. Une sélection selon le phénotype, l'origine, le temps et d'autres informations sera faite pour faire du séquençage à haut débit.

## V. Impact

- Meilleure prise en charge grâce à l'amélioration des techniques diagnostiques 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 accompagner dans 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



UP-BILH- PRELIMINAIRE		Enquête préliminaire sur la bilharziose chez les enfants de 6 à 15 ans	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Renaud RASOLOFONIRINA</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:rrenaud@pasteur.mg">rrenaud@pasteur.mg</a> - <b>Seheno RAZANATSIORIMALALA</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:seheno@pasteur.mg">seheno@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023 Lieux des travaux Ankililoaka, Ampefy et Maevatanana I, Madagascar Budget total 4 500 €	
Date de début : <b>29/03/2022</b>	Date de fin : <b>30/11/2022</b>		
Financement : <b>Institut Pasteur de Madagascar</b>			
Mots-clés : <b><i>Schistosoma haematobium</i>, <i>Schistosoma mansoni</i>, enfant en âge scolaire</b>			

## I. Contexte et justification

La bilharziose – intestinale et urinaire – demeure un problème de santé publique à Madagascar. Le traitement de masse figure parmi les stratégies de lutte contre cette maladie au cours des dix dernières années. Pourtant, l'incidence de la maladie ne baisse pas. Aussi, l'intensification des cultures irriguées augmente les gîtes de contamination notamment chez les enfants en âge scolaire. Ainsi, conformément à la politique de lutte contre les maladies tropicales négligées à Madagascar, l'Unité de Parasitologie avec le Laboratoire Central Bilharziose en son sein contribue davantage dans la surveillance épidémiologique de la bilharziose.

## II. Objectif

Mettre à jour les données sur l'infection par *Schistosoma* sp chez les enfants en âge scolaire.

## III. Méthodes

La présente étude est une étude préliminaire. Trois missions ont été réalisées dans deux villages à Ankililoaka (dans une zone nouvellement irriguée de la côte sud subaride) en mai 2022, dans un village à Maevatanana (dans une zone chaude sur la côte nord-ouest) en avril 2022 et dans une école à Ampefy (sur les hautes terres centrales vers l'ouest) en novembre 2022. Avec l'accord des parents et des enfants, des échantillons de selles et d'urine ont été collectés chez des enfants de 6 à 15 ans pour le diagnostic microscopique de la bilharziose. Pour diagnostiquer la schistosomiase urogénitale, la technique de filtration utilisant des filtres en papier est utilisée pour détecter *S. haematobium*. Pour diagnostiquer la schistosomiase intestinale, on met en évidence les œufs dans les échantillons de matières fécales au moyen de feuilles de cellophane enduites de glycérine colorée au bleu de méthylène (technique de Kato-Katz).

## IV. Résultats et discussion

Au total, 7 (15,2%) enfants sur 46 ont été infectés par *S. haematobium* à Maevatanana. Le taux d'infection est élevé à Ankililoaka avec 14/24 (58,4%) enfants infectés par *S. haematobium*. A Ampefy, 9/58 (15,5%) enfants ont été infectés dont 1 par *S. haematobium*, 6 par *S. mansoni*, et 2 par *S. haematobium* et *S. Mansoni*. Les enfants infectés ont été traités par praziquantel selon la recommandation du ministère de la santé publique. Ces enquêtes préliminaires nous ont permis de former de nouveaux techniciens afin de créer la compétence pour le diagnostic microscopique de la bilharziose au sein de l'Unité de Parasitologie. Des enquêtes seront réalisées notamment à Maevatanana et à Ankililoaka en 2023.

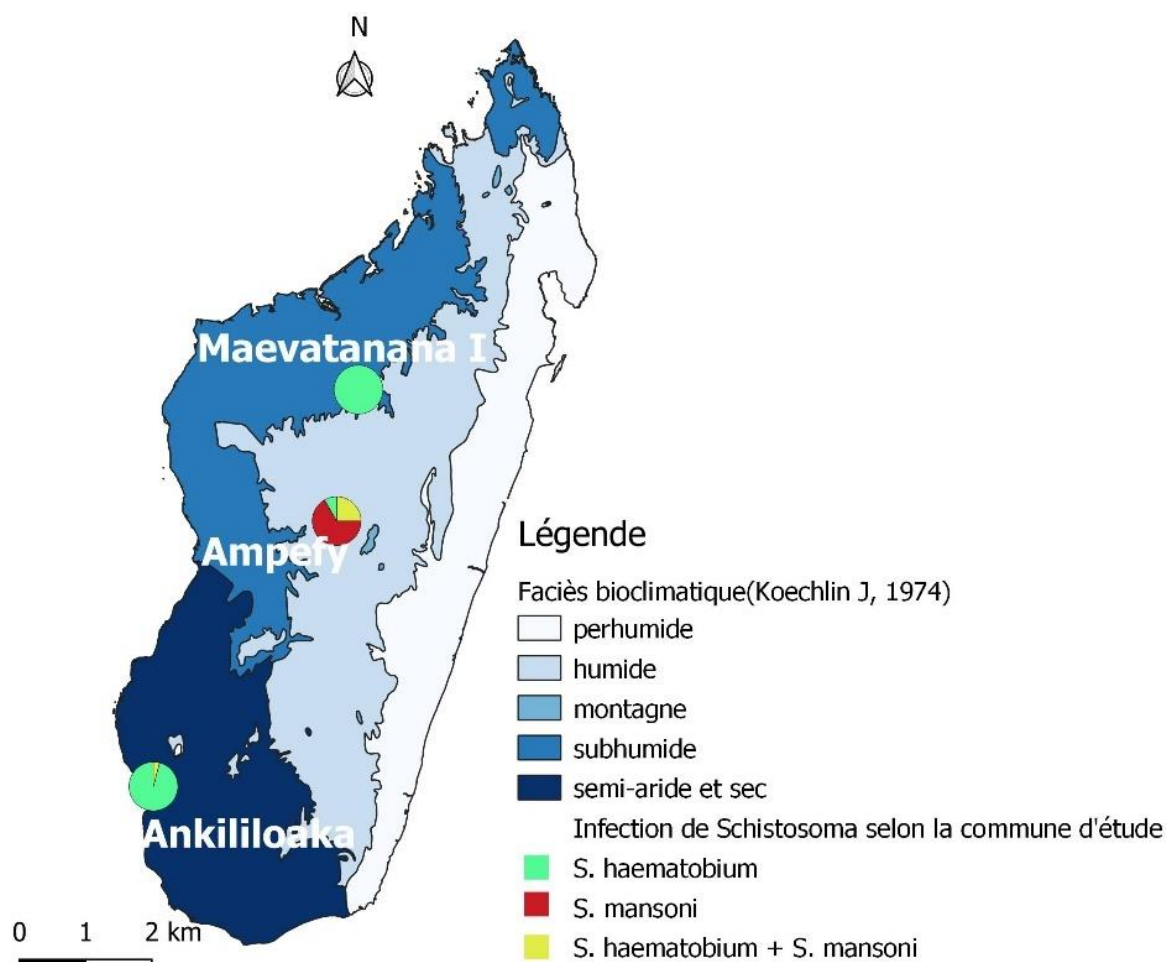


Figure 1 : Situation géographique des sites d'étude

## V. Impact

Ces résultats sont utiles et utilisables pour les autorités sanitaires dans les districts de santé concernés. La confiance des parents et des villageois à l'égard de notre équipe est acquise.

## VI. Productions scientifiques

- Néant

UP-MICROSCOPIE		Formation sur diagnostic microscopique du paludisme – 1 <sup>ère</sup> édition	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM :		Date de rédaction 28/02/2023  Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar  Budget total 24 000 USD	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>, Unité de Parasitologie, <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Judickaelle IRINANTENAINA</b>, EPI-RC, <a href="mailto:judi@pasteur.mg">judi@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Ulrich Stephanson RAVELOSON</b>, EPI-RC, <a href="mailto:ulrich@pasteur.mg">ulrich@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Elie Noro RAHOLIMALALA</b>, Unité de Parasitologie, <a href="mailto:elinoro@pasteur.mg">elinoro@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Dina RANDRIAMIARINJATOVO</b>, Unité de Parasitologie, <a href="mailto:dinanyaintsoa@pasteur.mg">dinanyaintsoa@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Seheno RAZANATSIORIMALALA</b>, Unité de Parasitologie, <a href="mailto:seheno@pasteur.mg">seheno@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Tsehero HARISOA</b>, Institut Pasteur de Madagascar, <a href="mailto:harisoa@pasteur.mg">harisoa@pasteur.mg</a></li> </ul>			
Co-investigateurs hors IPM :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Marie Ange RASON</b>, Programme National de lutte contre le Paludisme (PNLP), Antananarivo (Madagascar)</li> <li>- <b>Rogelin RAHERINJAFY</b>, PNL, Antananarivo (Madagascar)</li> <li>- <b>Claude JAONA</b>, PNL, Antananarivo (Madagascar)</li> </ul>			
Date de début :	Date de fin :	Durée (mois) :	
<b>05/06/2022</b>	<b>16/09/2022</b>	<b>3</b>	
Financement : <b>PMI/USAID</b>			
Mots-clés : <b>Habilitation, diagnostic, Plasmodium, mRDT, microscopie</b>			

## I. Contexte et justification

La microscopie demeure la méthode de référence pour le diagnostic du paludisme. Selon le plan stratégique national de lutte contre le paludisme à Madagascar, le recours à la microscopie est obligatoire pour des zones qui progressent vers l'élimination de cette maladie. Ainsi, afin de renforcer les compétences en diagnostic microscopique du paludisme au sein du système de santé publique de Madagascar, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a organisé une formation sur le diagnostic microscopique du paludisme.

## II. Objectif

Habiller les participants à la microscopie pour le diagnostic du paludisme.

## III. Méthodes

La formation est basée selon le document « techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme » de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). De par notre expérience, nous avons apporté des améliorations afin d'atteindre l'objectif. La formation a duré 10 jours (deux semaines mais non pas une). De milliers de frottis sanguins (frottis mince et goutte épaisse) ont été collectés par notre équipe pendant trois mois avant la formation. Ces frottis sanguins ont été examinés par des techniciens expérimentés de notre unité. Aussi, des PCR ont été effectuées afin de s'assurer de la présence ou de l'absence de *Plasmodium* et d'identifier correctement les espèces plasmodiales présentes. On a assuré que les quatre espèces plasmodiales coexistant à Madagascar ont été sur des frottis mis à la disposition des apprenants, avec des frottis sans parasites évidemment. Aussi, des lots de frottis sanguins contenant *P. falciparum* à des charges parasitaires différentes (de 75 à 150 000 parasites/μl de sang) et des stades différents de parasite (asexué ou sexué) ont été utilisés. Ainsi, 2 600 frottis répartis dans 84 boîtes ont été

utilisés pour la formation pour que chaque apprenant reçoive une boîte de 15 frottis à chaque fois (pour éviter la rotation des frottis). Lors de l'évaluation finale, les apprenants ont reçu des frottis identiques. La formation porte principalement sur la détection et l'identification de *Plasmodium* sp, l'estimation des charges parasitaires (parasitémie) et la réalisation de test de diagnostic rapide.

La sélection des apprenants a été faite de commun accord avec les responsables du PNLN du ministère de la santé publique de Madagascar.

#### IV. Résultats et discussion

Cette première formation était destinée aux responsables des laboratoires régionaux, aux techniciens de laboratoires et aux personnels de santé œuvrant dans les centres de surveillance biologique référents. Douze apprenants provenant de onze districts de santé ont été sélectionnés. Dans l'ensemble, tous les participants ont fait des progrès significatifs. Trois d'entre eux ont atteint un excellent niveau qualifié de niveau expert par la grille d'évaluation de l'OMS. Pour la deuxième édition de la formation prévue en 2023, nous allons encore améliorer la méthode de formation.

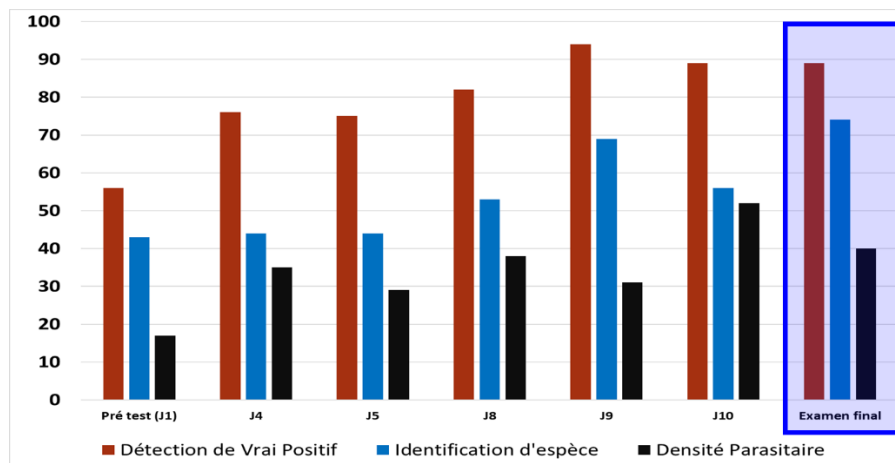


Figure 1 : Progression globale de l'ensemble des 12 participants formés sur le diagnostic microscopique du paludisme du 5 au 16 septembre 2022.

#### V. Impact

Ces apprenants formés ont été bien formés et peuvent devenir en partie des formateurs.

#### VI. Productions scientifiques

- Néant

UP-PFCRT-PPQ		Standardisation du typage du gène <i>pfcr</i> t codant pour la résistance à la pipéraqine chez des isolats de <i>Plasmodium falciparum</i> à Maevatanana	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Dina RANDRIAMIARINJATOVO</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:dinanyaintsoa@pasteur.mg">dinanyaintsoa@pasteur.mg</a> - <b>Elie Noro RAHOLIMALALA</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:elienoro@pasteur.mg">elienoro@pasteur.mg</a> - <b>Seheno RAZANATSIORIMALALA</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:seheno@pasteur.mg">seheno@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023 Lieux des travaux Maevatanana, Madagascar Budget total 10 000 €	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Alysala MALIK</b> , Columbia University, New York City (USA) - <b>David FIDOCK</b> , Columbia University, New York City (USA)			
Date de début : <b>13/06/2022</b>	Date de fin : <b>08/08/2022</b>		
Financements : <b>Institut Pasteur de Madagascar, Columbia University USA</b>			
Mots-clés : <b>Paludisme, pipéraqine, <i>pfcr</i>t, résistance, Maevatanana</b>			

## I. Contexte et justification

Pour contrôler les épidémies du paludisme à Madagascar, depuis 2012, la combinaison dihydroartémisinine + pipéraqine est utilisée lors des campagnes de traitement de masse dans les districts affectés. Ainsi, la surveillance de l'émergence des souches de *Plasmodium falciparum* potentiellement résistantes à la pipéraqine est indispensable étant donné la demi-vie prolongée de cette molécule. Pour ce faire, il est crucial d'établir la technique pour typer le gène *pfcr*t codant pour la résistance à la pipéraqine.

## II. Objectif

Standardiser la PCR suivie de séquençage pour la détection des mutations du gène *pfcr*t conférant la résistance à la pipéraqine.

## III. Méthodes

Des isolats de *P. falciparum* ont été collectés au Centre de santé de base Antanimbary (à 284 km au nord-ouest d'Antananarivo) et acheminés à l'Institut Pasteur de Madagascar. Pour chaque échantillon, un frottis sanguin a été confectionné, coloré au Giemsa 10% et examiné au microscope. Les isolats avec une parasitémie initiale supérieure à 0,2% ont été mis en culture en utilisant la méthode standardisée du laboratoire de l'Unité de Parasitologie. Au cours de la culture, lorsque la parasitémie a dépassé les 3%, avec des schizontes, 200 µl de culots de globules rouges ont été utilisés pour l'extraction de l'ARN. L'extraction d'ARN est réalisée à l'aide du kit Zymo-Direct Zol. Une RT-PCR a été effectuée pour avoir de l'ADNc. Une PCR a été réalisée en utilisant l'ADNc afin de typer le gène *pfcr*t en utilisant quatre différentes paires d'amorces. Les produits d'amplification PCR ont été envoyés pour séquençage à Genoscreen, Lille, France. L'analyse des séquences a été réalisée avec le logiciel Geneious Prime pour identifier les mutations associées à la résistance à la pipéraqine.

### IV. Résultats et discussion

Sur 36 isolats de *P. falciparum* mis en culture, 11 ont pu être analysés (PCR et séquençage). L'analyse des séquences obtenues a permis de mettre en évidence l'absence de mutation associée à la résistance à la pipéraquline. La technique établie permet dorénavant de poursuivre la surveillance de l'émergence éventuellement dans le temps de *P. falciparum* potentiellement résistant à la pipéraquline.

### V. Impact

A priori, des ACT contenant de la pipéraquline peuvent être utilisés à Madagascar.

### VI. Productions scientifiques

- Néant



UP-TRYPANO-TLE		Détection et identification de <i>Trypanosoma</i> sp. chez le rat à Toliara	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>		Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Dina RANDRIAMIARINJATOVO</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:dinanyaintsoa@pasteur.mg">dinanyaintsoa@pasteur.mg</a> - <b>Elie Noro RAHOLIMALALA</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:elienoro@pasteur.mg">elienoro@pasteur.mg</a> - <b>Seheno RAZANATSIORIMALALA</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:seheno@pasteur.mg">seheno@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 28/02/2023	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Tovoson RANDRIAMIADANA</b> , Université de Toliara (Madagascar) - <b>Mercia RASOANORO</b> , Université de Toliara (Madagascar) - <b>Marius RAKOTONDRATSIMA</b> , Université de Toliara (Madagascar)		Lieux des travaux Toliara, Madagascar	
Date de début : <b>26/05/2022</b>	Date de fin : <b>29/08/2022</b>	Durée (mois) : <b>3</b>	
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b> - <b>Université de Toliara</b>		Budget total 5.000 €	
Mots-clés : <i>Trypanosoma</i> , <i>Rattus</i> , Toliara			

## I. Contexte et justification

*Trypanosoma* sp figure parmi les hémoparasites infectant les petits mammifères à Madagascar. Les données récentes générées par l'Institut Pasteur de Madagascar ont permis de mettre en évidence la circulation de *T. lewisi* sur les hautes terres centrales (Ankazobe vers l'Ouest et Fandriana vers le Sud). Comme il n'y a pas d'études récentes faites dans la région subaride du Sud de Madagascar, dans le cadre du transfert de compétence et de la formation des étudiants de l'Université de Toliara, nous avons entrepris la détection et l'identification de *Trypanosoma* chez les rats dans la ville de Toliara.

## II. Objectifs

Contribuer à la cartographie de la répartition de *Trypanosoma* sp chez les petits mammifères à Madagascar.

## III. Méthodes

Conformément à la campagne de dératisation, des pièges ont été installés à différents endroits dans le marché au sein du marché à Amborony est (communément appelé marché Scama) de mai à juin 2022. Chez des rats capturés et anesthésiés, du sang a été collecté sur EDTA par ponction cardiaque. Des frottis sanguins ont été confectionnés, colorés au Giemsa et examinés au microscope à l'Université de Toliara. Des échantillons de sang sur papier buvard ont été acheminés à l'Institut Pasteur de Madagascar pour la détection et identification de *Trypanosoma* sp par PCR selon un protocole établi au sein de l'Unité de Parasitologie.

Le kit Qiagen a été utilisé pour l'extraction d'ADN. La PCR nichée a été réalisée en amplifiant le gène ARNr de *Trypanosoma* sp. Des extraits d'ADN de *Trypanosoma* fourni par l'Université de Sao Polo, Brésil, ont servi de contrôle positif. Des produits d'amplification de la deuxième PCR ont été envoyés pour séquençage à Genoscreen (Lille, France). Les séquences obtenues ont été comparées à celles en ligne (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) pour confirmation primaire, puis analysées dans le logiciel Geneious Prime.

#### IV. Résultats et discussion

Sur les 86 rats adultes capturés, 5 (5,8%) ont été infectés par *Trypanosoma* (PCR positive et microscopie positive) dont 1/23 *Rattus rattus* et 5/63 *Rattus norvegicus*. L'analyse des séquences a permis de mettre en évidence la présence de *T. lewisi* chez *R. rattus* et chez *R. norvegicus* (1/4 avec PCR positive). Des analyses complémentaires sont nécessaires pour identifier l'espèce de *Trypanosoma* présent chez les trois individus de *R. norvegicus* infectés.

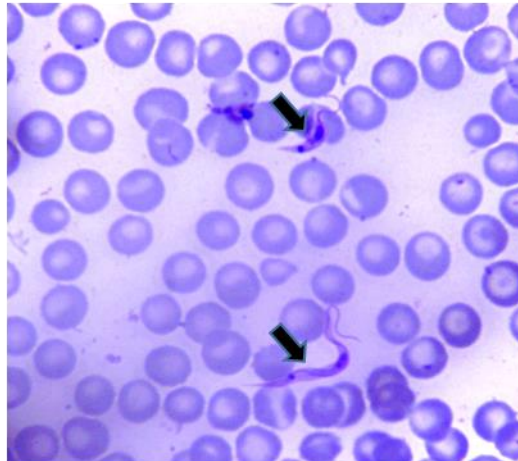


Figure 1 : *Trypanosoma* sp infectant *Rattus norvegicus* à Toliara (©UP/IPM 2022)

#### V. Impact

Deux étudiants de l'Université de Toliara ont acquis la base pour la détection microscopique de *Trypanosoma*. Ces résultats préliminaires permettent de réorienter nos activités futures sur l'étude de *Trypanosoma* sp des faunes sauvages.

#### VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-AFROSCREEN-MADA		Réponse aux besoins de surveillance du SARS-CoV-2 et de pathogènes émergents	
Correspondant : <b>Vincent LACOSTE</b>		Email : <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> - <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> - <b>Noroso RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:noroso@pasteur.mg">noroso@pasteur.mg</a> - <b>Rila RATOVOSON</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:rila@pasteur.mg">rila@pasteur.mg</a>		<b>Date de rédaction</b> 07/02/2023  <b>Lieux des travaux</b> Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Ghana, Guinée, Madagascar Mali, Niger, République centrafricaine, République démocratique du Congo, Sénégal, Togo  <b>Budget total</b> 10 M€	
Co-investigateurs hors IPM : - <b>Nicole PRADA</b> , ANRS Maladies Infectieuses Émergentes, France, <a href="mailto:nicole.prada@inserm.fr">nicole.prada@inserm.fr</a> - <b>Valérie CARO</b> , Institut Pasteur, France, <a href="mailto:valerie.caro@pasteur.fr">valerie.caro@pasteur.fr</a> - <b>Mickael HNEINO</b> , ANRS Maladies Infectieuses Émergentes, France, <a href="mailto:mickael.hneino@inserm.fr">mickael.hneino@inserm.fr</a> - <b>Ahidjo AYOUBA</b> , IRD, France, <a href="mailto:ahidjo.ayouba@ird.fr">ahidjo.ayouba@ird.fr</a> - <b>Estelle MADAHA</b> , Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroun, <a href="mailto:madaha@pasteur.yaounde.org">madaha@pasteur.yaounde.org</a>			
Date de début : <b>01/07/2021</b>	Date de fin : <b>30/06/2023</b>		
Financements : <b>Agence Française de Développement</b> : Consortium INSERM/ANRS   MIE, Institut Pasteur, IRD			
Mots-clés : <b>NGS (Next Generation Sequencing), SARS-CoV-2, virus émergents, santé publique</b>			

## I. Contexte et justification

La pandémie de COVID-19 a touché des centaines de millions de personnes à travers le monde. En Afrique, à la fin de l'année 2022, elle a, selon les chiffres officiels, touché plus de douze millions de personnes et a été responsable de plus de 250 000 décès. Ces données globales masquent cependant une très grande hétérogénéité entre les pays. Il est difficile de déterminer si ces données reflètent correctement la situation épidémiologique ou s'il s'agit d'un défaut de report dû à des systèmes de surveillance insuffisants. Comme tous les virus à ARN, le SARS-CoV-2 évolue en raison de son adaptation à l'homme. La conséquence de cette évolution est la persistance de la pandémie, sous cette forme ou une autre encore plus pernicieuse. Il est donc important de mettre en place une stratégie robuste de surveillance et de séquençage des virus afin de mieux suivre l'évolution et la diffusion des variants dans la population ainsi que leur impact clinique.

## II. Objectifs

L'objectif principal du projet est de renforcer les capacités de séquençage des laboratoires de 13 pays d'Afrique sub-saharienne pour surveiller l'évolution des variants de SARS-CoV-2 et d'autres agents pathogènes émergents. Ce renforcement permettra de suivre la dynamique de leur diffusion tout en veillant à l'articulation de cet effort avec l'application des mesures préventives pour contrôler voire limiter la circulation des variants.

### III. Méthodes

Le projet a plus spécifiquement pour objectifs de (i) renforcer les capacités de séquençage ou de tests PCR de criblage des laboratoires cibles ; (ii) détecter tout variant émergent et suivre sa diffusion ; (iii) alerter rapidement les autorités de santé et la communauté internationale en cas d'émergence de variant d'intérêt ; (iv) investiguer la circulation des variants d'intérêt sur l'épidémie de SARS-CoV-2 en Afrique ; (v) améliorer la réponse à la crise sanitaire de COVID-19 et préparer les pays à répondre aux futures émergences de maladies infectieuses.

Au-delà de la surveillance génomique du SARS-CoV-2, une étude prospective visant à investiguer les cas primaires et leurs contacts intradomiciliaux est conduite par l'Unité EPI-RC. La participation à ce second volet est proposée aux cas confirmés biologiquement par l'Unité de Virologie dans la mesure où aucun membre de leur ménage (en dehors du cas confirmé) n'a présenté de signes cliniques respiratoires évocateurs de COVID-19 dans les 15 jours précédents le diagnostic du cas confirmé (cas primaire). Pour cette partie, il est prévu d'inclure des foyers de 4 à 10 personnes, pour un effectif total de 30 à 75 ménages. La période de suivi du cas primaire et de ses contacts familiaux est prévue sur une période de trois mois avec sept visites à domicile, comprenant la visite de recrutement (Jour 1) et quatre visites de suivi dans les 28 jours (J7, J14, J21, J28) puis une visite aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> mois pour les prélèvements du suivi sérologique. L'étude se déroule au niveau de trois centres hospitaliers universitaires (CHU) : le CHU Anosiala, le CHU Befelatanana et le CH de Soavinandriana.

### IV. Résultats et discussion

L'Unité de Virologie a mis en place le séquençage NGS sur deux types de machines, l'iSeq100 d'Illumina (en mars 2020) et le MinION d'Oxford Nanopore Technologies (en mai 2021). Pour cela, nous avons bénéficié de partenariats et de formation avec l'Université de Berkeley, du biohub Chan Zuckerberg et du Pasteur Network. Cette activité a par ailleurs bénéficié et bénéficie de financements du NIH (*National Institutes Health*) et de la fondation Gates, de l'OMS, ainsi que du Pasteur Network.

En termes d'activité, nous avons au début de la pandémie envoyé plus de 400 souches à séquencer à l'Institut Pasteur de Dakar et 150 à l'Institut Pasteur à Paris entre mars 2020 et mai 2021. Nous avons en parallèle séquençé à l'IPM plus de 1750 souches de SARS-CoV-2 à partir de prélèvements identifiés à l'IPM ou bien au Laboratoire d'Analyses Médicales Malagasy (LA2M), avec qui nous collaborons et qui nous envoie environ une fois par mois des prélèvements pour séquençage. En 2022, nous avons séquençé 1 131 prélèvements et obtenu 1 090 séquences de bonne qualité. Au total ce sont donc plus de 2 250 séquences de SARS-CoV-2 qui ont été obtenues depuis mars 2020 mais seule une petite partie d'entre elles ont été soumises à la base de données GISAID.

Au niveau du profil génétique, les premières séquences de SARS-CoV-2 obtenues correspondaient au virus cosmopolite, à l'origine de la pandémie. Nous avons ensuite vu apparaître le variant beta, prédominant, responsable de la deuxième vague épidémique à Madagascar ainsi que quelques souches de variant alpha. Le variant beta a ensuite été remplacé par le variant delta, apparu dès le mois d'août 2021, qui lui-même a été remplacé par le variant omicron et ses sous-variants (BA.2, BA.4, BA.5 puis BQ.1 et XBB.1). Ce sont ces derniers qui sont présents sur le territoire en ce moment. Les résultats de séquençage obtenus sont partagés avec les autorités compétentes par l'intermédiaire de rapports dédiés.

Pour les activités de l'Unité EPI-RC, après obtention de l'approbation éthique en février 2022, les collectes des données ont démarré en juillet 2022. Au 31 décembre 2022, 785 individus ont été prélevés dont 35 testés positifs avec 11 disposants d'un résultat de séquençage. Quatre cas confirmés ont été identifiés

comme cas primaire, deux étaient éligibles dans l'étude prospective et un cas primaire avec leurs contacts intra-domiciliaires ont été inclus.

## V. Impact

AFROSCREEN est une contribution concrète pour répondre à un besoin urgent de surveillance de l'évolution du SARS-CoV-2 et de renforcement de capacités du système de santé en particulier dans les domaines du laboratoire, des ressources humaines, du système d'informations sanitaires et de la gouvernance. Il fournit et va fournir aux autorités sanitaires nationales et régionales un socle d'informations solides pour conduire leur stratégie de prévention et de lutte contre l'épidémie. Le renforcement de la surveillance génomique des agents pathogènes à potentiel pandémique et épidémique va ainsi permettre sa mise à l'échelle afin de conduire des actions de santé publique de qualité, opportunes et appropriées au sein des systèmes de surveillance locaux à mondiaux. Le projet AFROSCREEN contribue ainsi à l'effort que l'OMS appelle à **"apporter les avantages de la génomique à tous de manière efficace, éthique et équitable"**

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- **The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: Insights from rapidly expanding genomic surveillance.** Tegally H, San JE, Cotten M, Moir M, Tegomoh B, Mboowa G, Martin DP, Baxter C, Lambisia AW, Diallo A, Amoako DG, Diagne MM, Sisay A, Zekri ARN, Gueye AS, Sangare AK, Ouedraogo AS, Sow A, Musa AO, Sesay AK, Abias AG, Elzagheid AI, Lagare A, Kemi A-S, Abar AE, Johnson AA, Fowotade A, Oluwapelumi AO, O Amuri AA, Juru A, Kandeil A, Mostafa A, Rebai A, Sayed A, Kazeem A, Balde A, Christoffels A, Trotter AJ, Campbell A, Keita AK, Kone A, Bouzid A, Souissi A, Agweyu A, Naguib A, Gutierrez AV, Nkeshimana A, Page AJ, Yadouleton A, Vinze A, Happi AN, Chouikha A, Iranzadeh A, Maharaj A, Batchi-Bouyou AL, Ismail A, Sylverken AA, Goba A, Femi A, Sijuwola AE, Marycelin B, Salako BL, Oderinde BS, Bolajoko B, Diarra B, Herring BL, Tsofa B, Lekana-Douki B, Mvula B, Njanpop-Lafourcade B-M, Marondera BT, Khaireh BA, Kouriba B, Adu B, Pool B, McInnis B, Brook C, Williamson C, Nduwimana C, Anscombe C, Pratt CB, Scheepers C, Akoua-Koffi CG, Agoti CN, Mapanguy CM, Loucoubar C, Onwuamah CK, Ihekweazu C, Malaka CN, Peyrefitte C, Grace C 44, Omoruyi CE, Rafaï CD, Morang'a CM, Erameh C, Lule DB, Bridges DJ, Mukadi-Bamuleka D, Park D, Rasmussen DA, Baker D, Nokes DJ, Ssemwanga D, Tshiabuila D, Amuzu DSY, Goedhals D, Grant DS, Omuoyo DO, Maruapula D, Wanjohi DW, Foster-Nyarko E, Lusamaki EK, Simulundu E, Ong'era EM, Ngabana EN, Abworo EO, Otieno E, Shumba E, Barasa E, Ahmed EB, Ahmed EA, Lokilo E, Mukantwari E, Philomena E, Belarbi E, Simon-Lorieri E, Anoh EA, Manuel E, Leendertz F, Taweh FM, Wasfi F, Abdelmoula F, Takawira FT, Derrar F, Ajogbasile FV, Treurnicht F, Onikepe F, Ntoumi F, Muyembe FM, Ragomzingba FEZ, Dratibi FA, Iyanu F-A, Mbunsu GK, Thilliez G, Kay GL, Akpede GO, van Zyl GU, Awandare GA, Kpeli GS, Schubert G, Maphalala GP, Ranaivoson HC, Omunakwe HE, Onywera H, Abe H, Karray H, Nansumba H, Triki H, Kadjo HAA, Elgahzaly H, Gumbo H, Mathieu H, Kavunga-Membo H, Smeti I, Olawoye IB, Adetifa IMO, Odia I, Boubaker IBB, Muhammad IA, Ssewanyana I, Wurie I, Konstantinus IS, Halatoko JWA, Ayei J, Sonoo J, Makangara J-C C, Tamfum J-JM, Heraud JM, Shaffer JG, Giandhari J, Musyoki J, Nkurunziza J, Uwanibe JN, Bhiman JN, Yasuda J, Morais J, Kiconco J, Sandi JD, Huddleston J, Odoom JK, Morobe JM, Gyapong JO, Kayiwa JT, Okolie JC, Xavier JS, Gyamfi J, Wamala JF, Bonney JHK, Nyandwi J, Everatt J, Nakaseegu J, Ngoi JM, Namulondo J, Oguzie JU, Andeko JC, Lutwama JJ, Mogga JJH, O'Grady J, Siddle KJ, Victoir K, Adeyemi KT, Tumedi KA, Carvalho KS, Mohammed KS, Dellagi K, Musonda KG, Duedu KO, Fki-Berrajah L, Singh L, Kepler LM, Biscornet L, Martins LO, Chabuka L, Olubayo L, Ojok

LD, Deng LL, Ochola-Oyier LI, Tyers L, Mine M, Ramuth M, Mastouri M, ElHefnawi M, Mbanne M, Matsheka MI, Kebabonye M, Diop M, Momoh M, Mendonça MLL, Venter M, Paye MF, Faye M, Nyaga MM, Mareka M, Damaris MM, Mburu MW, Mpina MG, Owusu M, Wiley MR, Tاتفeng MY, Ayekaba MO, Abouelhoda MA, Beloufa MA, Seadawy MG, Khalifa MK, Matobo MM, Kane M, Salou M, Mbulawa MB, Mwenda M, Allam M, Phan MVT, Abid N, Rujeni N, Abuzaid N, Ismael N, Elguindy N, Top NM, Dia N, Mabunda N, Hsiao NY, Silochi NB, Francisco NM, Saasa N, Bbosa N, Murunga N, Gumede N, Wolter N, Sitharam N, Ndodo N, Ajayi NA, Tordo N, Mbhele N, Razanajatovo NH, Iguosadolo N, Mba N, Kingsley OC, Sylvanus O, Femi O, Adewumi OM, Testimony O, Ogunsanya OA, Fakayode O, Ogah OE, Oludayo OE, Faye O, Smith-Lawrence P, Ondoa P, Combe P, Nabisubi P, Semanda P, Oluniyi PE, Arnaldo P, Quashie PK, Okokhere PO, Bejon P, Dussart P, Bester PA, Mbala PK, Kaleebu P, Abechi P, El-Shesheny R, Joseph R, Aziz RK, Essomba RG, Ayivor-Djanie R, Njouom R, Phillips RO, Gorman R, Kingsley RA, Rodrigues RMDESAN, Audu RA, Carr RAA, Gargouri S, Masmoudi S, Bootsma S, Sankhe S, Mohamed SI, Femi S, Mhalla S, Hosch S, Kassim SK, Metha S, Trabelsi S, Agwa SH, Mwangi SW, Doumbia S, Makiala-Mandanda S, Aryeetey S, Ahmed SS, Ahmed SM, Elhamoumi S, Moyo S, Lutucuta S, Gaseitsiwe S, Jalloh S, Andriamandimby SF, Oguntope S, Grayo S, Lekana-Douki S, Prosolek S, Ouangraoua S, van Wyk S, Schaffner SF, Kanyerezi S, Ahuka-Mundeke S, Rudder S, Pillay S, Nabadda S, Behillil S, Budiaki SL, van der Werf S, Mashe T, Mohale T, Le-Viet T, Velavan TP, Schindler T, Maponga TG, Bedford T, Anyaneji UJ, Chinedu U, Ramphal U, George UE, Enouf V, Nene V, Gorova V, Roshdy WH, Karim WA, Ampofo WK, Preiser W, Choga WT, Ahmed YA, Ramphal Y, Bediako Y, Naidoo Y, Butera Y, de Laurent ZR; Africa Pathogen Genomics Initiative (Africa PGI)‡; Ouma AEO, von Gottberg A, Githinji G, Moeti M, Tomori O, Sabeti PC, Sall AA, Oyola SO, Tebeje YK, Tessema SK, de Oliveira T, Christian H, Lessells R, Nkengasong J, Wilkinson E. *Science*. 2022; 378(6615): eabq5358. doi: 10.1126/science.abq5358. **IF : 63,714**

## VI.2. Communications orales

- Néant

## VI.3. Communications affichées

- **Isolated Island or Nexus of International Travel? Insights from the Genomic Epidemiology of SARS-CoV-2 in Madagascar.** Ranaivoson HC, Andriamandimby SF, Razanajatovo N, Raharinosy V, Randriambolamanantsoa TH, Ah Yong V, Fahsbender L, Tato CM, DeRisi JL, Dia N, Diagne MM, Diallo A, Faye O, Loucoubar C, Sankhe S, Top NM, Behillil S, Enouf V, Simon-Lorière E, van der Werf S, Heraud JM, Dussart P, Lacoste V, Brook CE. Grand Challenges Annual meeting 2022. Du 24 au 26 octobre 2022. Bruxelles, Belgique.

Viro-EDCTP-Labsuitecase		Évaluation de trois systèmes de détection rapide du SARS-CoV-2 (Étude multisites de phase 2, en simple aveugle)			
Correspondant : <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b>		Email : <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72			
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Vincent Lacoste</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Noroso RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:noroso@pasteur.mg">noroso@pasteur.mg</a> - <b>Tsiry Hasina RAMBOLAMANTSOA</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:tsiry@pasteur.mg">tsiry@pasteur.mg</a> - <b>Jean-Pierre RAVALOHERY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:jpierre@pasteur.mg">jpierre@pasteur.mg</a> - <b>Théophile RAFISANDRATANTSOA</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:theo@pasteur.mg">theo@pasteur.mg</a> - <b>Claudio RAHARINANDRASANA</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:claudio@pasteur.mg">claudio@pasteur.mg</a> - <b>Rondroharivelo RASOAHANITRALISOA</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:rondroluca@pasteur.mg">rondroluca@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 02/02/2022  Lieux des travaux Soudan, DRC, Ouganda, Ghana, Madagascar, Nigéria, Sénégal  Budget total 32 265 €			
Co-investigateur hors IPM : - <b>Ahmed Abd El WAHED</b> , University of Leipzig, Leipzig (Allemagne)					
Date de début : <b>01/01/2021</b>	Date de fin : <b>31/12/2022</b>			Durée (mois) : <b>24</b>	
Financement : <b>European &amp; Developing Countries Clinical Trials Partnership</b>					
Mots-clés : <b>SARS-CoV-2, diagnostic, tests rapides</b>					

## 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 du génome et son analyse phylogénique ont permis d'identifier le virus dénommé depuis SARS-CoV-2 et la maladie COVID-19 dont il est responsable. Des tests de réaction de transcription inverse et de polymérisation en chaîne (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 peuvent être générés en près de trois heures. 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 en disposant. 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 choisis aléatoirement dans la biobanque de l'Unité de Virologie ont été utilisés pour l'évaluation du test RPA, 228 pour celle du *peak*PCR et 200 pour celle du TDR.

#### IV. Résultats et discussion

Les résultats rapportés ici concernent exclusivement ceux du site de Madagascar. 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 est passée à 94,4% et 82,5% pour les deux gènes lorsque les valeurs de Ct obtenues par RT-PCR des échantillons étaient inférieures à 30. La sensibilité de la *peak*PCR a été de 99,1% et la spécificité est de 73,8%. La validation des TDR est en cours de réalisation.

#### V. Impact

Les techniques développées et évaluées ici peuvent être déployées dans les zones dépourvues d'installation. Les réactifs utilisés sont peu onéreux.

#### VI. Productions scientifiques

- Néant



Viro-EVinCA&M		Épidémiologie et diversité génétique des Entérovirus à Madagascar : découverte de la partie cachée de l'écosystème des Entérovirus	
Correspondant : <b>Jonhson RAHARINANTOANINA</b>		Email : <a href="mailto:jonhson@pasteur.mg">jonhson@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 06/02/2023	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Maël BESSAUD</b> , Institut Pasteur, Paris (France)		Lieux des travaux Tous les Districts de Madagascar	
Date de début : <b>01/04/2020</b>	Date de fin : <b>31/12/2022</b>	Durée (mois) : <b>32</b>	
Financements : <b>Direction Internationale (DI)</b> : PTR2019-161, Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC)		Budget total 48 500 €	
Mots-clés : <b>Entérovirus, diversité génétique, Madagascar, NGS, recombinaison génétique</b>			

## 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 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 par séquençage à 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 de caractériser les entérovirus entériques, respiratoires et environnementaux qui sont généralement manqués par les approches diagnostiques classiques (isolement en cultures cellulaires) ;
- Détecter les poliovirus d'origine vaccinal dans les échantillons respiratoires afin d'évaluer la fréquence de poliovirus 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 ainsi 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 leur pouvoir pathogène.

### 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 aiguë) ;
- 100 concentrats d'eaux usées (surveillance environnementale).

Les 500 échantillons naso-pharyngés ont été poolés par 10. Ce qui nous a permis, au final, 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' non codante (5'NC) conservée du génome.

Un test spécifique aux groupes d'EV (A, B, C et D) ciblant les parties structurales (capsidale) et non structurale a été utilisé pour rechercher la présence de ces EV. Les amplicons ainsi générés ont été soumis au séquençage à haut-débit (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 : Résultat de la détection des entérovirus dans les prélèvements étudiés.

Nature des prélèvements	Criblage 5'NC		Total
	Positif	Négatif	
Nasopharyngés	6 (12,0%)	44 (88%)	50 (100%)
Selles	11 (7,3%)	139 (92,7%)	150 (100%)
Concentrat d'eaux usées	10 (10,0%)	90 (90,0%)	100 (100%)
<b>Total</b>	<b>27 (9,0%)</b>	<b>273 (91,0%)</b>	<b>300 (100%)</b>

Les résultats préliminaires obtenus en effectuant le test spécifique aux groupes d'entérovirus de type C a permis d'identifier dix isolats d'EV-C : un isolat à partir d'un prélèvement naso-pharyngé, sept isolats à partir de prélèvements de selle et deux isolats à partir d'échantillons d'eaux usées. Ces 10 échantillons ont été envoyés à l'Institut Pasteur pour séquençage NGS.

Le séquençage a montré qu'un même échantillon pouvait contenir un ou plusieurs sérotypes d'EV. De fait, entre un et cinq sérotypes ont été identifiés par échantillon, pour un total de 24 virus. Les séquences génomiques de neuf isolats d'EV (huit EV-C et un EV-B) ont été obtenues à partir de sept échantillons. En parallèle, la séquence de la région VP1 n'a pas pu être obtenue pour quatre virus et seules des séquences partielles ont été obtenues pour les autres. Au final, le séquençage à haut débit nous a permis de mettre en évidence à partir de ces 10 échantillons, six génotypes appartenant à l'espèce EV-C et quatre génotypes appartenant à l'EV-B.

Ces résultats préliminaires prouvent la présence d'EV au niveau des voies respiratoires et que certains virus, échappant aux techniques d'isolements habituelles (inoculation sur cellules), sont détectables par des

approches directes. Par ailleurs, malgré une charge virale plus faible des échantillons non cultivables, le séquençage par NGS de l'un de ces échantillons a tout de même permis d'obtenir une séquence génomique d'un EV confortant l'intérêt de cette approche pour étudier la diversité génétique de ces virus. En perspective, ces échantillons devront être testés pour les autres espèces d'EV (A, B et D) pour confirmer la présence de co-infections dans un même échantillon.

### V. Impact

A partir d'échantillons cliniques et environnementaux considérés négatifs par des approches de diagnostic conventionnelles basées sur le protocole de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la technique de séquençage à haut débit a permis de mettre en évidence des Entérovirus. En fonction des résultats finaux, des recommandations à l'endroit de l'OMS pourraient être émises.

De plus, alors qu'auparavant le génotypage des EV était basé sur l'amplification du gène 1D codant la capsid virale (VP1), le séquençage génomique offre à présent une nouvelle approche pour identifier tous les types d'EVs. La recherche des EV dans ces échantillons va aider à mieux comprendre leur diversité et leur plasticité génétique.

### VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-FiTeRaD		"Field Tests for Rabies Diagnostic"	
Correspondant : <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b>		Email : <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Vincent Lacoste</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Lalaina Harivony Nomenjanahary</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:lalaina@pasteur.mg">lalaina@pasteur.mg</a> - <b>Hélène Guis</b> , Unité d'Epidémiologie et de recherche clinique, <a href="mailto:helene.guis@cirad.fr">helene.guis@cirad.fr</a>		Date de rédaction 03/02/2023 Lieux des travaux Madagascar Budget total 38 700 €	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Laurent Dacheux</b> , Unité Lyssavirus, Epidémiologie et Neuropathologie, Institut Pasteur, Paris (France)			
Date de début : <b>01/10/2019</b>	Date de fin : <b>31/12/2022</b>		
Financement : <b>Institut Pasteur</b> : Programme Transversal de Recherche n° 237			
Mots-clés : <b>Rage, diagnostique</b>			

## I. Contexte et justification

Une des principales conditions pour la bonne marche de la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses est la disponibilité de méthodes de diagnostic dédiées. Pour être opérationnels, ces outils doivent être validés et adaptés aux contextes locaux, et démontrer leur utilité pratique par une validation sur le terrain.

## II. Objectifs

Le projet FiTeRaD (*Field Test for Rabies Diagnostic*) avait pour objectif de développer et de valider, à la fois en laboratoire et sur le terrain, le premier test de diagnostic de la rage chez l'homme au stade ante-mortem, directement applicable au lit du patient (*point-of-care test* ou POCT) de façon simple, rapide et à faible coût. Basé sur la technologie des aptamères, cet outil diagnostique innovant devait permettre de réaliser la détection des acides nucléiques viraux sur des prélèvements non invasifs tels que la salive.

Les objectifs secondaires reposaient sur la standardisation du diagnostic moléculaire de la rage humaine, le renforcement du système local de surveillance de la rage, la constitution d'une bibliothèque locale de prélèvements biologiques, la validation de la technique de prélèvement rapide *via* le trou occipital sans passer par l'ouverture de la boîte crânienne, et la validation de l'utilisation du test de diagnostic rapide (RDT).

## III. Méthodes

Pour chaque cas suspect, des couples d'échantillons (salives/glandes salivaires, biopsie de peau ou de cerveau) ont été prélevés. Le diagnostic de référence est la recherche d'antigène rabique par la technique de l'immunofluorescence directe (DFAT), les autres techniques (RDT et RT-PCR) ont été utilisées selon le type d'échantillon reçu.

## IV. Résultats et discussion

- Depuis janvier 2020, 81 couples d'échantillons de glandes salivaires et de biopsies cérébrales ont été collectés dans le cadre de la surveillance animale de la rage pour être testés par les aptamères ;

- 52 couples d'échantillons cérébraux pour la validation de la technique de prélèvement rapide par voie occipitale. Pour ces derniers, 32 ont été testés. La concordance des résultats par DFAT était de 100% ;
- Sur la même période, seuls sept cas humains suspects ont été envoyés au laboratoire. Aucun couple d'échantillons n'a été reçu ;
- La validation au laboratoire du RDT selon la méthode de référence a donné un résultat de sensibilité de 86% (intervalle de confiance à 95% de [70-95]) et de spécificité de 100% (intervalle de confiance à 95% de [90-100]) ;
- La validation de la technique moléculaire nouvellement mise en place pour le diagnostic de la rage humaine en utilisant des prélèvements de salive a donné un résultat de 100% de concordance.

### V. Impact

La validation de ces techniques va permettre de renforcer la surveillance de la rage, en facilitant les conditions de prélèvements et les conditions de transport des échantillons suspects de rage humaine et animale. Ceci facilitera la mise en œuvre effective du plan national stratégique de lutte contre la rage par le gouvernement malgache.

### VI. Productions scientifiques

- Néant

Viro-ViReSy		Dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar	
Correspondant : <b>Norosoa RAZANAJATOVO</b>		Email : <a href="mailto:norosoa@pasteur.mg">norosoa@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Tsiry H RANDRIAMBOLAMANANTSOA</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:rtsiry@pasteur.mg">rtsiry@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 07/02/2023  Lieux des travaux Madagascar  Budget total 57 500 €	
Co-investigateur hors IPM : - <b>National Institute for Communicable Diseases</b> , Johannesburg, Afrique du Sud			
Date de début : <b>01/05/2018</b>	Date de fin : <b>31/12/2022</b>		
Financements : - <b>Centers for Disease Control and Prevention, CDC</b> : Atlanta, USA (Cooperative Agreement N° U51/IP000812 et N° NU51IP000932) (dans le cadre de la surveillance SARI) - <b>Fonds Solidaire pour Projets Innovants "Santé"</b> : Ambassade de France en Afrique du Sud (à partir d'octobre 2020)			
Mots-clés : <b>VRS, circulation, saisonnalité, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

A Madagascar, le virus respiratoire syncytial (VRS) représente la première cause d'infection respiratoire aiguë (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 cinq 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.

## II. Objectifs

Les objectifs de ce travail étaient de :

- Identifier les facteurs impliqués dans la circulation saisonnière du VRS à Madagascar ;
- Étudier les mécanismes 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 2022 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*, du virus. Différents paramètres météorologiques ont été corrélés à la prévalence du VRS en utilisant des modèles statistiques GLM (*General Linear Model*) et GAM (*General Additive Measures*) et des modèles mécanistiques (TSIR, *time-series Susceptible-Infected-Recovered*). Le séquençage à haut débit NGS (*Next Generation Sequencing*) utilisant la technologie Illumina a été mis en place afin de générer des séquences génomiques du VRS. Des analyses phylogénétiques s'appuyant sur un modèle de maximum de vraisemblance ont été effectuées 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 2022, 5 319 échantillons nasopharyngés ont été testés. Le taux de positivité en VRS était de 38,3% (1 446/5 139). L'analyse multivariée des paramètres météorologiques en tenant compte de l'âge, du sexe, et de l'année de circulation a montré qu'une augmentation de la pluviométrie à un niveau de 80 à 100 mm accélérerait significativement le taux de transmission du VRS déclenchant une épidémie six semaines après. De même, une température située entre 18-20°C accélérerait la transmission du virus lui permettant d'atteindre son pic de circulation trois semaines après.

L'analyse génétique s'est basée sur des échantillons obtenus entre 2014 et 2022. Au total, 146 séquences génomiques complètes ont pu être générées. Par ailleurs, 184 séquences complètes du gène G ont été obtenues. Les résultats ont montré la présence des deux types de VRS, A et B, et la prédominance des génotypes ON1 et GA2 pour le VRS de type A, et du génotype BA9 pour le VRS de type B. Ces différents génotypes ont été identifiés sur l'ensemble du territoire. Les génotypes ON1 et BA9 sont caractérisés par la présence d'une duplication d'une petite portion de nucléotides au niveau de la région C-terminale du gène G. Selon les premières analyses bayésiennes, les souches de VRS A résulteraient de l'évolution de souches locales circulantes tandis que celles du VRS B sembleraient provenir de multiples introductions. Aucun signe de sévérité lié à ces génotypes n'a été mis en évidence.

## V. Impact

Ces données pourront être exploitées par les cliniciens afin d'anticiper l'apparition de nouvelles épidémies sans nécessairement attendre la confirmation au laboratoire, de prendre en charge rapidement les patients et ainsi réduire le nombre d'hospitalisations. Par ailleurs, Madagascar participe à la surveillance du VRS de phase 2 coordonnée par l'OMS. Les données de génomique cumulées ici sont utiles dans le cadre d'une analyse comparative globale 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 dynamics in Madagascar.** [Randriambolamanantsoa TH](#), [Razanajatovo NH](#), [Ranaivoson C](#), Brook CE, [Dussart P](#), [Lacoste V](#). FSPI Final Seminar. Les 14 et 15 novembre 2022. En ligne.

### VI.3. Communications affichées

- Néant

## 3. Activités de Santé Publique



Entomo-LLIN		Évaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées à Madagascar	
Correspondant : <b>Thiery NEPOMICHENE</b>	Email : <a href="mailto:jthiery@pasteur.mg">jthiery@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 02/02/2023	
Responsable de l'activité : <b>Romain GIROD</b> , Unité d'entomologie médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Financement : <b>USAID</b> : Projet RISE (Activité 2.7/LLIN)			
Mots-clés : <b>Moustiquaires, bio-efficacité, anophèles, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Les principales méthodes de prévention et de lutte contre les anophèles vecteurs du paludisme à Madagascar restent la pulvérisation intra-domiciliaire d'insecticides 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 le suivi de la bio-efficacité des MILD distribuées à Madagascar. Ces suivis doivent permettre de faire des recommandations d'utilisation aux bailleurs de fonds, aux ONG et au Ministère de la Santé Publique.

Une nouvelle campagne de distribution de masse de MILD a été mise en œuvre sur le territoire malgache en septembre 2021. Des moustiquaires de type Olyset Plus®, PermaNet® 3.0, Yahe® LN et SafeNet® ont été distribuées et leur bio-efficacité a été testée avant distribution. La bio-efficacité des moustiquaires PermaNet® 3.0, Yahe LN® et SafeNet® doit être évaluée après 12, 24 et 36 mois d'utilisation sur le terrain. Cette fiche présente les résultats obtenus après 12 mois d'utilisation sur le terrain.

## II. Faits marquants de l'année

En 2022, les tests de la bio-efficacité des moustiquaires PermaNet® 3.0, Yahe® LN et SafeNet® après 12 mois d'utilisation sur le terrain dans les districts de Toamasina II, Mananjary et Vangaindrano respectivement ont été initiés.

Les résultats des suivis obtenus au cours des trois années d'utilisation des moustiquaires distribuées au cours de la campagne 2018 ont fait l'objet d'une restitution aux partenaires.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le tableau 1 montre les résultats préliminaires obtenus avec les moustiquaires SafeNet® et Yahe® LN après 12 mois d'utilisation. Les taux de moustiques « knock down » et de moustiques morts observés étaient inférieurs aux seuils d'efficacité établis par l'OMS (knock down  $\geq$  95% ; mortalité  $\geq$  80%). Les tests réalisés sur les moustiquaires PermaNet® 3.0 sont en cours.

**Tableau 1 :** Mortalité et « knock down » des moustiques de la souche sensible de laboratoire *Anopheles arabiensis* mis en contact avec les moustiquaires SafeNet et Yahe LN après 12 mois d'utilisation.

Types de moustiquaire	Districts d'origine	Effectifs testés	Knock Down moyen (%)	Mortalité moyenne (%)
SafeNet®	Vangaindrano	30	88,6	70,7
Yahe® LN	Mananjary	30	76,8	66,0

## IV. Impact

Les résultats de cette étude permettront de faire des recommandations au Ministère de la Santé Publique en matière de choix des modèles de MILD à privilégier lors de la réalisation des prochaines campagnes de distribution de masse de moustiquaires à Madagascar.

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Néant

### V.2. Communications orales

- **Perte précoce de bio-efficacité des moustiquaires distribuées en masse à Madagascar: implications pour la stratégie de prévention et de lutte contre le paludisme.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Raharinjatovo J, Swamidoss I, Mapp C, Kapesa L, Razafindrakoto J, Bowen A, Belemvire A., Zodhy A, Poyer S, Girod R. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Perte rapide de la bio-efficacité des moustiquaires distribuées pour la lutte antipaludique lors de la campagne de distribution de masse organisée à Madagascar en 2018.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Mapp C, Swamidoss I, Raharinjatovo J, Girod R. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Les 20 et 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar

### V.3. Communications affichées

- **Early bio-efficacy loss of nets mass distributed for malaria vector control in Madagascar: implications for malaria prevention strategy.** NepomicheneT, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Raharinjatovo J, Swamidoss I, Mapp C, Kapesa L, Razafindrakoto J, Bowen A, Belemvire B, Zodhy S, Poyer S, Girod R. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA

Entomo-Surv-puces		Surveillance des indicateurs entomologiques du risque pesteux dans six districts de Madagascar	
Correspondant : <b>Mireille HARIMALALA</b>	Email : <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 02/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Romain GIROD</b> , Unité d'entomologie médicale, <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:rahelinirina@pasteur.mg">rahelinirina@pasteur.mg</a> - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux 6 districts, Madagascar	
Financement : <b>USAID</b> : Projet RISE (Activité 4.19.P2)			
Mots-clés : <b>puces, surveillance, susceptibilité/résistance aux insecticides, peste, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La peste est à l'origine d'une zoonose des rongeurs transmise par la piqûre des puces infectées par le bacille pesteux. La phase zoonotique est rompue quand certains rongeurs sensibles meurent de l'infection et que les puces infectées cherchent de nouveaux hôtes disponibles et que de manière accidentelle, l'homme est infecté. 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 de l'efficacité des méthodes de riposte anti-vectorielle est importante afin de déterminer si ces méthodes et/ou les produits utilisés sont toujours efficaces contre les puces vectrices. Cette fiche rapporte les résultats du volet entomologique de la surveillance des indicateurs du risque pesteux à Madagascar, menée dans le cadre du projet RISE.

## II. Faits marquants de l'année

Les faits marquants de l'année ont été :

- La poursuite des activités de surveillance entomo-mammalogique pour la troisième année du projet ;
- La valorisation des résultats antérieurs de cette surveillance.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Six districts ont pu être investigués pour la collecte des échantillons de puces à savoir Tsiroanomandidy, Ambohimahasoana, Ambositra, Manandriana, Toamasina I et Toamasina II. Au total, 2 697 puces ont été collectées regroupant des puces de mammifères et des puces libres.

Des échantillons de puces de petits mammifères et des puces libres au nombre de 378 (individus ou pools) ont été utilisés pour le diagnostic du portage du bacille pesteux. Aucun échantillon n'a été trouvé positif.

Au total, 21 tests insecticides ont été effectués sur les puces collectées sur terrain et qui ont été élevées en insectarium (Tableau 1).

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats des tests insecticides effectués.

Insecticides et concentrations	Nombre de tests effectués	Statut des populations de puces testées*		
		Sensible	Tolérante	Résistante
Fénitrothion 1%	10	6	1	3
Perméthrine 0,75%	5		2	3
Deltaméthrine 0,05%	6			6
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>12</b>

\*WHO 1998, 2016

## IV. Impact

Les activités de surveillance des vecteurs de la peste sont essentielles pour déterminer la possible circulation du bacille chez les puces (et leurs hôtes) et identifier les risques de transmission à l'homme. L'évaluation du statut de résistance/sensibilité des puces vectrices aux insecticides est cruciale pour sélectionner les matières actives les plus efficaces.

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- **Tracking of mammals and their fleas for plague surveillance in Madagascar, 2018-2019.** Rahelinirina S\*, [Harimalala M\\*](#), Rakotoniaina J, Randriamanantsoa MG, Dentinger C, Zohdy S, [Girod R\\*\\*](#), Rajerison M\*\*. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106(6):1601-1609. doi: 10.4269/ajtmh.21-0974. IF: **3,707**.

### V.2. Communications orales

- **Persistence of plague in rodents and fleas in foci with widespread anthropogenic land use in the Central Highlands of Madagascar.** Rahelinirina S, [Harimalala M](#), Rasoamalala F, Randriamanantsoa MG, [Girod R](#), Rajerison M. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
- **Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs.** Rahelinirina S, [Harimalala M](#), Randriamanantsoa MG, [Girod R](#), Rajerison M. Réunion mi-parcours « Pause and reflect ». Les 20 et 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.

### V.3. Communications affichées

- Néant

EPI-RC-SENTFI BIO		Réseau de surveillance sentinelle biologique par les CSBR à Madagascar	
Correspondant : <b>Sitraka Ulrich Stephanson RAVELOSON</b>		Email : <a href="mailto:ulrich@pasteur.mg">ulrich@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 08/02/2023
Responsable(s) de l'activité : - <b>Rindra RANDREMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rrendrem@pasteur.mg">rrendrem@pasteur.mg</a> - <b>Nirina Nantenaina RANOELISON</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:nranoelison@pasteur.mg">nranoelison@pasteur.mg</a> - <b>Aina HARIMANANA</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a> - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Antso RAHERINANDRASANA</b> , Direction de la veille sanitaire, surveillance épidémiologique et riposte (DVSSER), Ministère de la Santé Publique <a href="mailto:rantsahasina@yahoo.com">rantsahasina@yahoo.com</a>		Lieux des travaux Antananarivo Renivohitra, Toamasina I, Fianarantsoa, Mahajanga I, Antsiranana I, Toliara I, Antsirabe I, Nosy Be, Antsohihy et Morondava, Madagascar	
Financement : <b>USAID/PMI (projet RISE)</b>			
Mots-clés : <b>CSB_R, sentinelle, surveillance biologique, investigation épidémique, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Un réseau de 11 centres de surveillance biologique référents (CSB\_R) est fonctionnel depuis janvier 2019. 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 » ou « 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. Les équipes de l'IPM apportent leur appui aux investigations épidémiologiques sur sollicitation de la DVSSER.

## II. Faits marquants de l'année

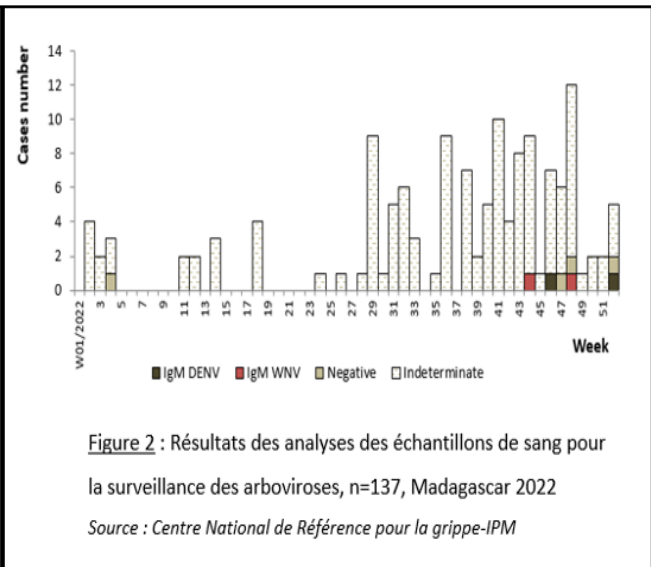
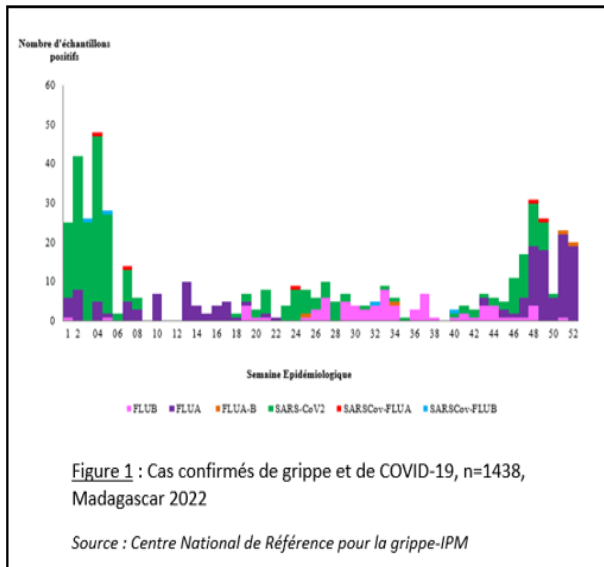
- Circulation des virus grippaux saisonniers A (FLUA) du 03/03/2022 au 25/04/2022 (S9 à S17) et du 07/11/2022 au 30/12/2022 (S45 à S52), et des virus grippaux B (FLUB) du 04/07/2022 au 25/08/2022 (S27 à S34) ;
- Circulation du virus de la rubéole à Antananarivo Renivohitra du 03/10/2022 au 30/12/2022 (S40 à S52) ;
- Verocytotoxin-producing *E. coli* (50,5%), Rotavirus (23,8%) et *Shigella* spp (22,4%) ont été les principaux agents pathogènes responsables de diarrhées fébriles chez les enfants âgés de moins de cinq ans ;
- Trois cas positifs au polio virus vaccinal ont été identifiés à Antsohihy et Antananarivo Renivohitra : PV1SL le 10/07/2022 et au 25/10/2022, PV3SL au 12/12/2022 ;
- 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 ;

- Poursuite du transfert effectif des résultats des analyses biologiques effectuées à l'IPM dans la base de données de la surveillance du Ministère de la Santé Publique (DHIS2 de la DVSSER) : mise en interopérabilité des deux systèmes ;
- Supervision des CSB\_R et redynamisation de la surveillance du paludisme ;
- Dotation de microscopes aux CSB\_R Antsirabe (11/11/2022) et CSB\_R Mahajanga (24/11/2022) dans le cadre de la surveillance du paludisme.
- Préparation de la mise en place des dix nouveaux CSBR avec la DVSSER.

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au cours de l'année 2022, 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. Au total, 2 389 échantillons biologiques ont été collectés par les CSB\_R et les districts sanitaires de rattachement de ces CSB\_R dont :

- 1 438 échantillons naso-pharyngés de patients présentant un syndrome grippal ou suspects de la COVID-19 : 16,4% se sont révélés positifs au SARS-CoV2, 13,9% à FLUA et 9,7% à FLUB. Parmi ces échantillons, 0,35% ont présenté une co-infection à SARS-CoV2-FLUA, 0,28% à SARS-CoV2-FLUB et 0,28% à FLUA-FLUB (figure 1) ;
- 137 échantillons de sang de patients suspects d'arboviroses dont tous étaient négatifs aux arbovirus testés. Quatre échantillons de sang « tardifs » (ou prélèvement de sang réalisé entre J7 et J21) ont été reçus et analysés, représentant 2,9% (4/137) 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 (133/137 ; n=97%), seul un échantillon de sang précoce a été collecté. Faute d'un second prélèvement, le statut « indéterminé » leur a été attribué (figure 2) ;
- 277 échantillons de selles d'enfants âgés de moins de cinq ans fébriles présentant une diarrhée aiguë dont les trois principaux entéro-pathogènes identifiés étaient Verocytotoxin-producing *E. coli* (50,5%), *Shigella* spp (22,4%) et Rotavirus (23,8%) ;
- 404 échantillons de sang de patients suspects de rougeole dont 6 séropositifs en IgM rougeole et 228 en IgM rubéole, la majorité se trouvait dans le district d'Antananarivo Renivohitra. Aucun échantillon gingival n'a été reçu au cours de l'année 2022 ;
- 133 échantillons de selles de cas de PFA dont trois positifs au polio virus vaccinal (type PV1SL et PV3SL) et 18 échantillons de selles positifs à des entérovirus non polio. Les trois cas positifs ont été identifiés à Antananarivo Renivohitra et Antsohihy à S27/2022, S43/2022 et S50/2022.



#### IV. Impact

La présence du réseau de surveillance biologique permet au Ministère de la Santé Publique de déterminer les principaux pathogènes circulants au niveau des CSB concernés.

#### V. Productions scientifiques

- Néant

Peste-Asurv		Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs	
Correspondant : <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b>	Email : <a href="mailto:rahelinirina@pasteur.mg">rahelinirina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 24/02/2023	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Minoarisoa RAJERISON</b> , Unité Peste, <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> - <b>Romain GIROD</b> , Unité Entomologie Médicale (UEM), <a href="mailto:rgirod@pasteur.mg">rgirod@pasteur.mg</a> - <b>Mireille HARIMALALA</b> , UEM, <a href="mailto:hmireille@pasteur.mg">hmireille@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Toamasina, Manandriana, Ambohimahasoa, Ambositra, Madagascar	
Financement : <b>USAID</b> : Projet RISE			
Mots-clés : <b>Reservoirs, vecteurs, peste, <i>Yersinia pestis</i>, surveillance</b>			

## I. Contexte et justification

Dans le cadre de la peste, la surveillance sentinelle animale est efficace et doit être menée pendant l'intersaison pesteuse, tandis que la collecte d'indicateurs de risque de peste humaine devrait être prolongée pendant la haute saison de transmission pesteuse. En effet, l'infestation de rongeurs et l'augmentation de la densité de puces au-dessus de seuils définis sont des indicateurs de risque importants d'épizootie murine et potentiellement, d'épidémie humaine. La surveillance animale doit être basée principalement sur l'estimation de l'abondance des rongeurs, de l'index pulicidien et de la prévalence de *Yersinia pestis*. La surveillance sentinelle des rats morts et des carnivores donne des indications sur la circulation de la peste et le risque de transmission humaine. De plus, la sensibilité des puces aux insecticides doit être surveillée car des résistances multiples sont suspectées dans les populations de puces. Il est à noter que la modification de l'environnement par l'homme peut favoriser la propagation des maladies zoonotiques.

L'objectif de ce projet est de déterminer les indicateurs de risque de la peste chez les réservoirs et les vecteurs. Il consiste à la détection de *Y. pestis* chez les rongeurs et les puces (bactériologie et sérologie), la surveillance des rats morts (épizootie), la surveillance sentinelle des chiens, la densité des rats et des puces (index pulicidien, index spécifique et abondance des puces libres), et le statut de sensibilité des puces aux insecticides (testé sur des puces élevées à l'insectarium de l'IPM).

## II. Faits marquants de l'année

Des surveillances ont été menées dans cinq districts à Madagascar (tableau 1) pour décrire l'exposition et l'infection chez les petits mammifères réservoirs et les puces vectrices pendant la basse et la haute saison de transmission de la peste :

- Une souche de *Y. pestis* a été isolée chez un rat à Manandriana ;
- Une exposition des rats à *Y. pestis* a été identifiée dans la zone non endémique de peste à Toamasina ;
- Des déplacements des rats de forêts vers les villages suite à une déforestation massive ont été remarqués.



### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Résultats des indicateurs de risque peste dans les cinq districts investigués en 2022.

Sites	Rendement piégeage (%)	Séroprévalence (%)	Prévalence Ag (%)	Index pulicidien
Toamasina I	18,3	0,0	0,0	0,1
Toamasina II	13,6	0,0	22,8	0,0
Ambositra	9,2	4,5	0,0	1,2
Manandriana	30,8	10,8	4,0	2,7
Ambohimahasoa	15,4	18,9	2,7	1,2

### IV. Impact

Ces résultats montrent la circulation du bacille chez les réservoirs de certaines zones et permettront d'estimer le risque de transmission à l'homme et d'affiner les stratégies proactives de prévention de la peste.

### V. Productions scientifiques

#### V.1. Publication

- **Tracking of mammals and their fleas for plague surveillance in Madagascar, 2018-2019.** Rahelinirina S, Harimalala M, Rakotoniaina J, Randriamanantsoa MG, Dentinger C, Zohdy S, Girod R, Rajerison M. *AJTMH*. 2022;106(6):1601 - 1609. DOI: 10.4269/ajtmh.21-0974. **IF : 2,345.**

#### V.2. Communication orale

- **Persistence of plague in rodents and fleas in foci with widespread anthropogenic land use in the Central Highlands of Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala M, Rasoamalala F, Randriamanantsoa MG, Girod R & Rajerison M. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 71<sup>st</sup> Annual Meeting. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Washington, USA.

#### V.3. Communication affichée

- Néant

Peste-CCOMS		Centre collaborateur OMS pour la lutte contre la peste et la recherche	
Correspondant : <b>Minoarisoa RAJERISON</b>	Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 26/02/2023	
Directeur du Centre : <b>Philippe Dussart</b> , <a href="mailto:pdussart@pasteur.mg">pdussart@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Hautes Terres Centrales, Madagascar	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:rahelinirina@pasteur.mg">rahelinirina@pasteur.mg</a> - <b>Beza RAMASINDRAZANA</b> , Unité Peste, <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a>		Budget total 50 000 \$	
Financements : - <b>OMS</b> - <b>DI-IP</b>			
Mots-clés : <b>Peste, Madagascar, lutte, recherche</b>			

## I. Contexte et justification

L'Unité Peste-Laboratoire Central 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 du CCOMS 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 pour le l'Unité Peste de l'IPM 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 2022 a été marquée par l'appui offert par l' :

- OMS - Bureau Pays au CCOMS (Unité Peste de l'IPM) pour la réalisation des activités définies dans les TOR du mandat en cours ;
- OMS - Bureau Siège Genève au CCOMS, via un financement complémentaire, pour l'organisation du « International course on plague : Laboratory diagnosis and surveillance ».

### Évaluation et validation des techniques de confirmation biologique de la peste

Le CCOMS a entrepris différents projets d'évaluation des tests rapides dans le cadre de cette activité :

- « Lateral Flow Immunoassay » (LFI) développé par MedDx et Brimrose qui détecte les antigènes F1 et LcrV de *Y. pestis*, et dont la lecture du résultat se fait entre 15 et 30 minutes ;
- « FilmArray Warrior Panel » développé par BioFire Defense qui cible deux gènes de *Y. pestis* et dont le résultat est disponible en moins d'une heure (PoN) ;
- Duplexe F1-V V2, version optimisée, avec utilisation sur des échantillons non invasifs i.e. sur du sang capillaire (pour les deux formes cliniques) et sur de la salive (pour la PP).

### Investigation et contrôle d'épidémies

Apport d'expertises en diagnostic de laboratoire, épidémiologie, entomologie et mammalogie pendant l'épisode épidémique de peste pulmonaire à Morarano Maritampona et Firavahana du District de Fenoarivobe (février 2022) et Antsaharatsy du district d'Ambohidratrimo (décembre 2022) : confirmation, investigation rodento-entomologique et évaluation des risques, investigation de la peste humaine et appui à la riposte.

### Production et fourniture de TDR

Au total, 4 885 tests de diagnostic rapide pour la détection d'antigène F1 (TDR-F1) de la peste ont été produits par le CCOMS en 2022.

Au niveau national, 1374 TDR-F1 avec son kit de prélèvement ont été distribués au niveau des Services de Santé du District (30 SSD) de janvier à décembre 2022.

Au niveau régional, le CCOMS a mis à la disposition du Ministère de la santé de la République Démocratique du Congo (RDC), 400 tests et 300 kits de prélèvement (mai et juillet 2022).

L'objectif était de former les participants sur le diagnostic de la peste, de renforcer leurs capacités sur la surveillance de la peste et de développer le partenariat et le réseau international. Ce cours a réuni 18 participants de 10 pays (Algérie, République démocratique du Congo, Indonésie, Iran, Kenya, Madagascar, Tanzanie, États-Unis d'Amérique, Vietnam et Zambie). En plus des cours théoriques et des activités pratiques, différentes conférences sur l'épidémiologie, la surveillance et la prévention de la peste ont été données par des scientifiques nationaux et internationaux.

### International course on plague : Laboratory diagnosis and surveillance



### 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. Impact

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

## IV. Productions scientifiques

### IV.1. Communication

Sur le « International course on plague : laboratory diagnosis and surveillance » : partage journalier dans la page facebook de l'IPM, brève parue dans le site de l'IPM et de l'IPP, et deux communiqués diffusés à travers les presses écrites malgaches.



Peste-EpiRC-Surveillance		Laboratoire Central de la Peste : surveillance de la peste humaine à Madagascar, 2022	
Correspondant : <b>Minoarisoa RAJERISON</b>	Email : <a href="mailto:mino@pasteur.mg">mino@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 24/01/2023	
Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Beza RAMASINDRAZANA</b>, Unité Peste, <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Soanandrasana RAHELINIRINA</b>, Unité Peste, <a href="mailto:rahelinirina@pasteur.mg">rahelinirina@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Hantalalao RAMAMIARISOA</b>, Laboratoire Central de la Peste (LCP), <a href="mailto:rhanta@pasteur.mg">rhanta@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Andrianiana Parfait RAKOTONINDRAINY</b>, LCP, <a href="mailto:rparfait@pasteur.mg">rparfait@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Soloandry RAHAJANDRAIBE</b>, LCP, <a href="mailto:soloandry@pasteur.mg">soloandry@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Rindra RANDREMANANA</b>, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:rrandrem@pasteur.mg">rrandrem@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Fanjasoa RAKOTOMANANA</b>, Unité EPI-RC, <a href="mailto:fanja@pasteur.mg">fanja@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Reziky MANGAHASIMBOLA</b>, Unité EPI-RC, <a href="mailto:mreziky@pasteur.mg">mreziky@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Jean Marius RAKOTONDRAMANGA</b>, Unité EPI-RC, <a href="mailto:rjmarius@pasteur.mg">rjmarius@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Eliharintsoa RAJAONARIMIRANA</b>, Unité EPI-RC, <a href="mailto:reliharintsoa@pasteur.mg">reliharintsoa@pasteur.mg</a></li> <li>- <b>Masiarivony RAVAOARIMANGA</b>, Unité EPI-RC, <a href="mailto:masiarivony@pasteur.mg">masiarivony@pasteur.mg</a></li> </ul>		Lieux des travaux Hautes Terres Centrales, Madagascar Budget total 62 242 \$	
Financements : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>USAID</b> (projet RISE)</li> <li>- <b>OMS</b> (APW-OMS)</li> </ul>			
Mots-clés : <b><i>Yersinia pestis</i>, peste humaine, Madagascar, surveillance, 2022</b>			

## I. Contexte et justification

La peste est endémique à Madagascar et reste encore un problème de santé publique préoccupant depuis son introduction sur les hautes terres centrales en 1921. La surveillance de cette maladie transmissible, partie du Programme National de Lutte contre la Peste (PNLP), est assurée par le Laboratoire Central de la Peste (LCP) sous la supervision technique de l'Unité Peste de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et s'inscrit plus largement dans la surveillance internationale prescrite par le Règlement Sanitaire International (RSI). Tous les cas suspects de peste observés dans les centres sanitaires périphériques doivent être prélevés et envoyés au LCP pour confirmation. Toutes les informations de la fiche de déclaration de cas de peste humaine sont saisies dans une base de données informatisée pour permettre une analyse de la situation épidémiologique de la peste à Madagascar.

## II. Faits marquants de l'année

En se référant à la situation des cinq dernières années, la situation de la peste à Madagascar en 2022 a connu quelques semaines de dépassement des seuils épidémiques définis par la moyenne historique et du maximum des cinq dernières années. Le dépassement en semaine 7 (S7) correspondait à l'épisode de peste pulmonaire (PP) survenue à Morarano Maritampona du district de Fenoarivobe et celui vers la fin de l'année d'exercice (S50-S52) correspondait à l'épisode de PP à Ambohidratrimo. A partir de S37, début de la saison de transmission, le nombre des cas dépassait la moyenne historique des cinq dernières années, situation persistante sur plusieurs semaines (Figure 1). Une tendance à la hausse des cas enregistrés au niveau national a été observée notamment pour le district d'Ambohimahasoà qui comptait 40 cas confirmés pour l'année 2022 (Figure 2).

Pendant l'année 2022, 265 notifications émanant de 29 districts (SSD) ont été reçues au LCP. La forme pulmonaire (PP) a été représentée par 18,5% et la forme bubonique (PB) par 80,0%. Le taux de létalité a été

de 14,7% pour toutes formes confondues, 30,6% pour la PP et 9,4% pour la PB. La proportion des cas confirmés et probables a été de 51% pour la PP et de 52,8% pour la PB (Tableau 1). Soixante-et-onze souches ont été isolées durant l'année 2022, et aucune résistante n'a été détectée pour les antibiotiques testés (Streptomycine, Sulfamides, Tétracycline, Ciprofloxacine et Chloramphénicol).

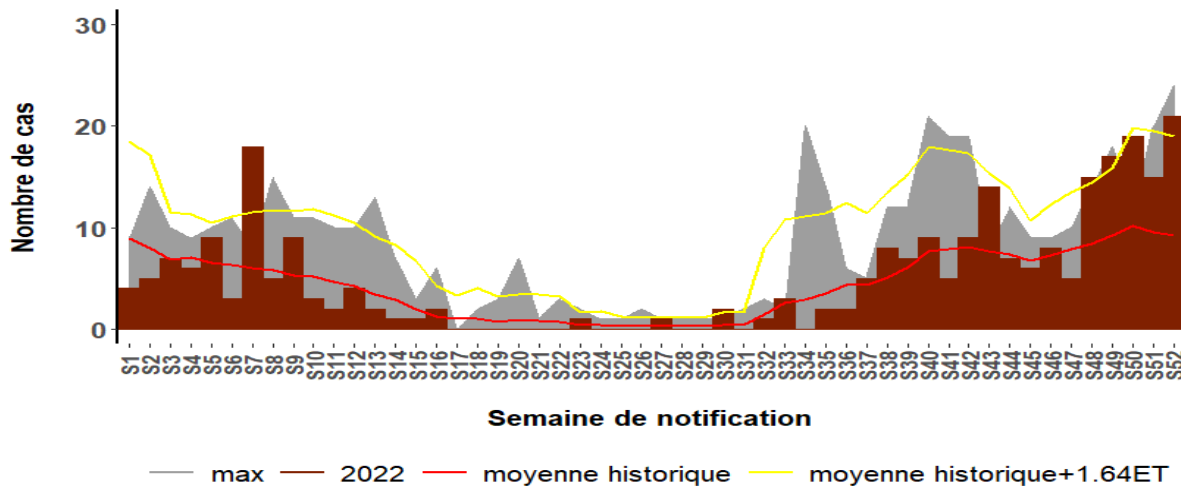


Figure 1 : Évolution hebdomadaire du nombre de cas total de peste en 2022 et comparaison avec la moyenne des données historiques sur 5 ans (2015 à 2016, 2018 à 2019 et 2021).

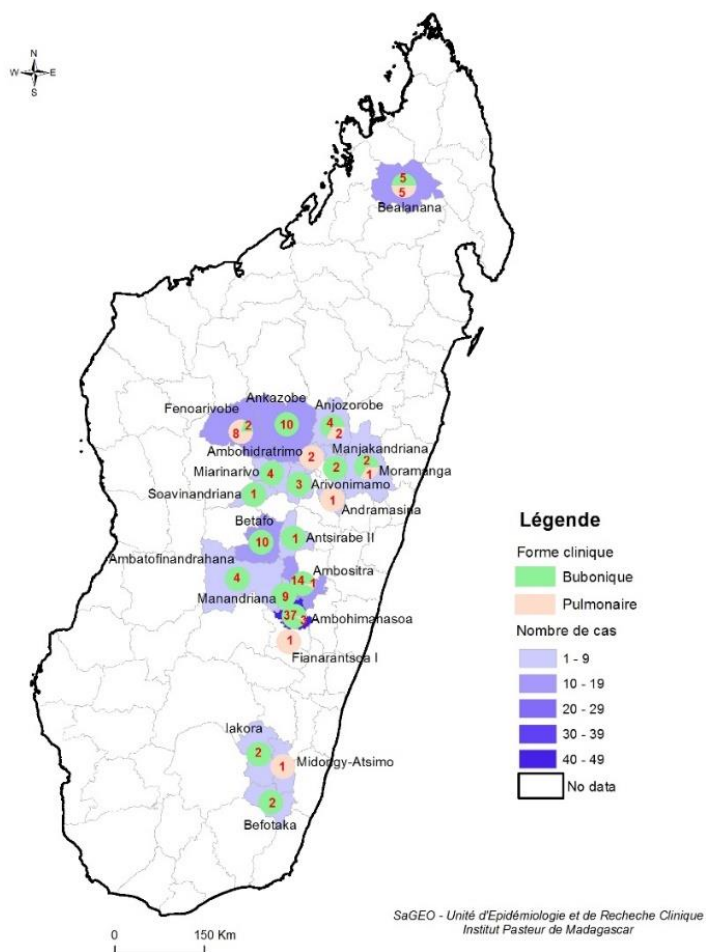


Figure 2 : Répartition géographique des cas confirmés et probables de peste en 2022 selon les districts de résidence (N=138).

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Cas notifiés du 01/01 au 31/12/2022 selon la forme clinique et la définition des cas (N=265).

	Peste Pulmonaire		Peste Bubonique		Non-precisé		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Confirmés	21	42,8	107	50,5	1	25,0	129	48,7
Probables	4	8,2	4	1,9	0	0,0	8	3,0
Suspects	24	49,0	101	47,6	3	75,0	128	48,3
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>212</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>265</b>	<b>100</b>

Des missions d'investigation et de surveillance des rongeurs et des puces ont été entreprises (Tableau 2).

Tableau 2 : Récapitulation des missions de santé publique réalisées en 2022.

Lieu	Date	Nature de l'intervention
Ambalavao	18–31/07/2022	Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs : Formation personnels de santé et capture et collecte d'échantillons
Ambositra	17–29/01/2022	Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs
	25–28/04/2022	Investigation : Prélèvements pour confirmation biologique
	15–18/06/2022	Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR
Ambohidratrimo	21/12/2022	Investigation : Prélèvements pour confirmation biologique
Ambohimahasoa	17–29/01/2022	Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs
	18–21/04/2022	Investigation : Prélèvements pour confirmation biologique
	15–18/06/2022	Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR
	18–31/07/2022	Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs : Formation personnels de santé et capture et collecte d'échantillons
Analavory	14-15/04/2022	Investigation : Prélèvements pour confirmation biologique
Antsirabe	15-18/06/2022	Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR
	22-25/06/2022	Atelier de bilan peste organisé par le MSAN et OMS
Befandriana	17-23/09/2022	Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR
Manandriana	17-29/01/2022	Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs
	18-21/04/2022	Prélèvements sanguins pour confirmation biologique
	25-28/04/2022	Prélèvements sanguins pour confirmation biologique
	22-24/06/2022	Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR
Mandritsara	17-23/09/2022	Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR
Miandrandra	20-29/09/2022	Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs
Toamasina	14-21/02/2022	Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs
	18-23/04/2022	
Fenoarivobe	25/02-	Investigation : volet réservoirs et vecteurs
	02/03/2022	
	15-18/03/2022	Prélèvements sanguins pour confirmation biologique
Vohibato	15-18/06/2022	Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR

### 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. 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 : <b>Ravoniaina RAMIANDRASOA</b>	Email : <a href="mailto:ravo@pasteur.mg">ravo@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Prisca ANDRIANTSALAMA</b> , Service Médical, <a href="mailto:pandriatsalama@pasteur.mg">pandriatsalama@pasteur.mg</a> - <b>Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA</b> , Service Médical, <a href="mailto:rmirado@pasteur.mg">rmirado@pasteur.mg</a> - <b>Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY</b> , Service Médical, <a href="mailto:andrymamy@pasteur.mg">andrymamy@pasteur.mg</a> - <b>Rova Safidy FIFALIANTSOA</b> , Service Médical, <a href="mailto:rovafidy@pasteur.mg">rovafidy@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Rage, vaccination post-exposition</b>			

## I. Contexte et justification

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

## II. Faits marquants de l'année

La fréquentation du CTAR de l'IPM a connu une hausse de 6,0% (5 560 patients en 2022 vs 5 244 patients en 2021). Une hausse de 2,2% est à noter pour la fourniture de flacons de vaccin antirabique aux 30 autres CTAR de Madagascar (18 339 vs 17 950).

## 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 application de la sérothérapie lors de la consultation initiale, année 2022.

	Patients traités		Patients non traités	Total patients reçus
	Protocole Thaïlandais Intra	Protocole OMS Intra musculaire		
Avec sérothérapie	2 316	0	0	2 316
Sans sérothérapie	3 193	2	49	3 244
<b>Total</b>	<b>5 509</b>	<b>2</b>	<b>49</b>	<b>5 560</b>

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques des animaux mordeurs, année 2022.

Caractéristique de l'animal mordeur	Nombre	%
Sauvage	40	0,7
Errant ou disparu	2 432	43,8
Domestique propriétaire connu	2 892	52,0
Domestique abattu ou mort par « maladie »	194	3,5
<b>Total</b>	<b>5 558</b>	<b>100</b>

Tableau 3 : Nombre de flacons de vaccins fournis aux CTAR de Madagascar.

Centres de traitement antirabique	2021	2022
IPM	7 326	7 535
Autres CTAR	17 950	18 339
<b>Total</b>	<b>25 276</b>	<b>25 874</b>

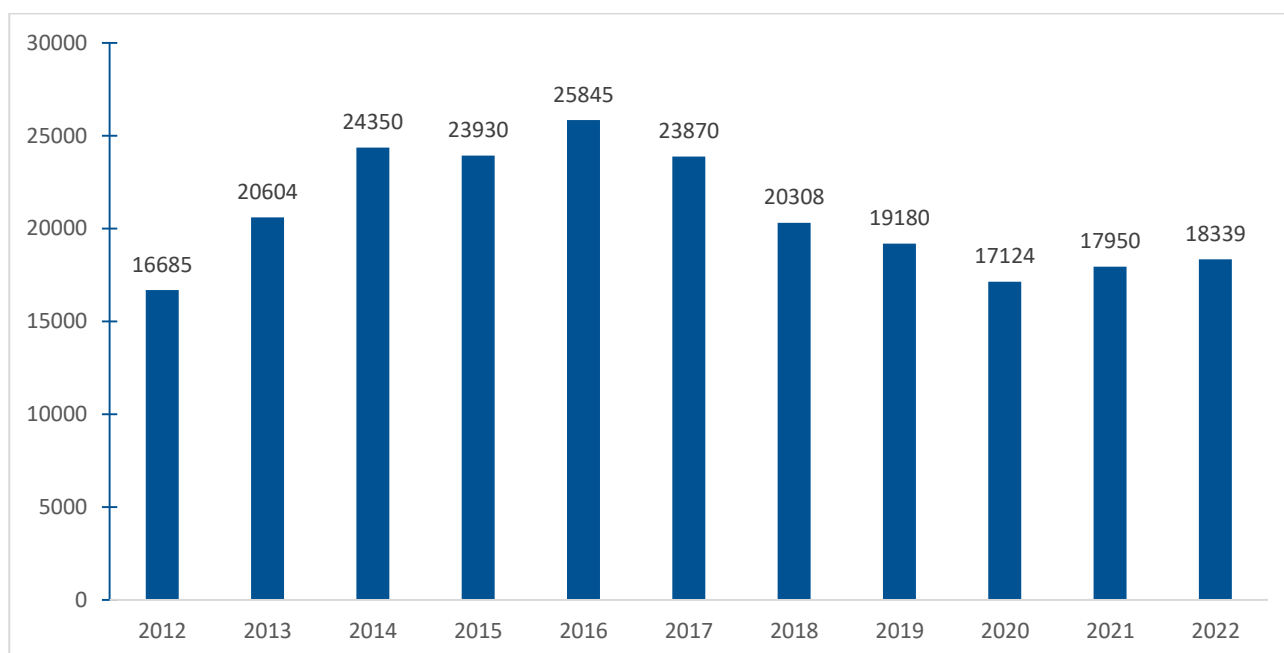


Figure 1 : Nombre annuel de flacons de vaccin antirabique fournis par l'IPM aux centres de traitement antirabique du Ministère de la Santé Publique, période 2012-2022.

TB-CNRM		Centre National de Référence des Mycobactéries	
Correspondant : <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>		Email : <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 24/02/2023
Responsables de l'activité : - <b>Mamy Serge RAHERISON</b> , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, <a href="mailto:rmamyserge@pasteur.mg">rmamyserge@pasteur.mg</a> - <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> - <b>Paulo RANAIVOMANANA</b> , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, <a href="mailto:rpaulo@pasteur.mg">rpaulo@pasteur.mg</a> - <b>Holy ANDRIAMAMONJISOA</b> , Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, <a href="mailto:aholy@pasteur.mg">aholy@pasteur.mg</a> - <b>Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT)</b> , Ministère de la santé publique de Madagascar		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : <b>Tuberculose, diagnostic, mucobactériologie, tests moléculaires, antibiogramme</b>			

## 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) des activités de recherche. Le CNRM est certifié de manière annuelle par deux laboratoires indépendants du réseau des laboratoires supranationaux de l'OMS, celui de Kampala en Ouganda et celui d'Anvers en Belgique.

Les derniers chiffres de 2021 indiquent 40 031 cas de TB notifiés dans tout Madagascar (Organisation Mondiale de la Santé, 2022). 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 extrapulmonaire 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), 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

- Dépistage de la TB latente par le test IGRA Quantiferon-TBGGoldPlus ouvert à la patientelle ;
- Certification du CNRM pour la compétence culture bactérienne en milieu liquide avec l'automate BACTEC-MGIT par le laboratoire supranational OMS-GLI d'Anvers en Belgique ;
- Mise en place du test Genexpert/XDR pour la détermination de la résistance aux antibiotiques antituberculeux de premières lignes et deuxièmes lignes ;

- Reconstitution de l'Accord avec le Catholic Relief Services (CRS) CRS/PNLT pour le programme TB-MR, avec un test Genexpert pour les TB extrapulmonaires et microscopie négative (et en cas de panne des machines du PNLT) ;
- Signature d'un contrat de prestation avec le CRS/PNLT pour mener une enquête nationale sur la pharmaco-résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Madagascar ;
- Renforcements de capacités des personnels sur l'initiation et analyses des séquences de Data TB effectués au Department of Biomedical sciences, Stellenbosch, University in Capetown-Afrique du Sud ;
- Renforcements de capacités des personnels sur la culture et mesure de sensibilités aux antituberculeux par la méthode BACTEC MGIT effectués à l'Hopital Clinic Barcelone – Microbiological Department et à l'Institut Pasteur de Madagascar avec les équipes de laboratoires supranationaux de l'Ouganda et Rwanda.

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2022, le CNRM a réalisé au total 6 804 tests de diagnostic de la TB, soit une augmentation globale de 27,9% comparé à 2021 (tableau 1). Ce nombre est subdivisé en 3 647 tests de diagnostic de routine de la TB (53,6%) et de 3 157 tests réalisés dans le cadre des projets de recherche (figure 1).

Tableau 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB au CNRM en 2022.

Organisme demandeur		Nombre	Proportion	Différence % 2021
CBC (IPM)		1 976	29,0%	+ 3,0%
PNLT	CNRM	759	11,2%	-15,0%
	TB-MR*	912	13,4%	-11,5%
APRECIT		366	5,4%	-1,9%
DROP TB		1 263	18,6%	+17,4%
FSPI		501	7,4%	na
RECHERCHE	OIM	46	0,7%	na
	TB DIGITAL	670	9,9%	+4,5%
	TB INTENSE	139	2,0%	+0,5%
	TB MIARINA	116	1,7%	+0,2%
	TB WGS-cRCT	56	0,8%	na
Total		6 804		+27,9%

\*Voir fiches correspondantes et incluant nouveaux cas et suivis

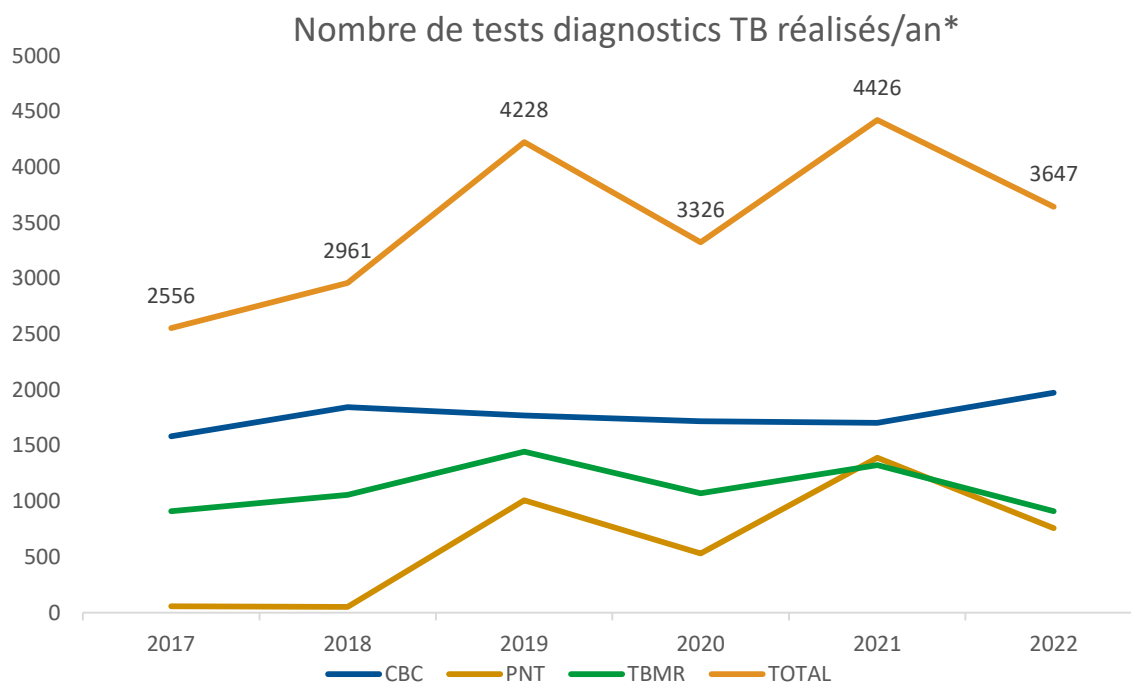


Figure 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB de 2017 à 2021 (excluant les tests effectués pour les activités de recherche)

#### IV. Tableaux de résultats annuels

Le tableau 2 présente les résultats des tests GeneXpert TB RIF-ULTRA selon le site 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 6 804 prélèvements reçus au laboratoire, 5 360 ont été traités par le GeneXpert, 4 614 ont été mis en culture sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) ou sur MGIT, dont à la date de ce rapport, 1 050 (22,8%) 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 77% et une spécificité de 96% 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 2022 selon le type de prélèvement.

Type d'échantillons	Nég <sup>1</sup>	Pos <sup>2</sup>	Ind <sup>3</sup>	TOTAL
Animal	71	59	1	131
Extrapulmonaire	911	228	0	1 139
Pulmonaire	3 066	1 010	14	4 090
Total	4 048	1 297	15	5 360

<sup>1</sup>Nég : Négative ; <sup>2</sup>Pos : Positive ; <sup>3</sup>Ind : Indéterminé.

Tableau 3 : Cultures réalisées sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) ou milieu liquide (MGIT) selon le type de prélèvement.

Type d'échantillons	Négative	Positive <sup>1</sup>	CJ <sup>2</sup>	En cours	Non faite	Total
Animal	113	37	0	0	349	499
Extrapulmonaire	771	107	10	119	200	1 207
Pulmonaire	2 324	906	14	213	1 599	5 056
Total	3 208	1 050	24	332	2 148	6 762

<sup>1</sup>100% 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 2022)

<sup>2</sup>CJ : Cultures contaminées/Jetées-refaites

Tableau 4 : Résultats de microscopie comparés à ceux des cultures.

Microscopie	Culture		
	Négative	Positive	TOTAL
Négative	2 653	179	2 832
Positive	98	604	702
<b>TOTAL</b>	<b>2 751</b>	<b>783</b>	<b>3 534</b>

## 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.

## IV. Productions scientifiques

### IV.1. Publications

- **A data compendium associating the genomes of 12,289 *Mycobacterium tuberculosis* isolates with quantitative resistance phenotypes to 13 antibiotics.** The CRyPTIC Consortium [Brankin A, Malone KM, Barilar I, Battaglia S, Borroni E, Brandao AP, Cabibbe AM, Carter J, Chetty D, Cirillo DM, Claxton P, Clifton DA, Cohen T, Coronel J, Crook DW, Dreyer V, Earle S G, Escuyer V, Ferrazoli L, Gao GF, Gardy J, Gharbia S, Ghisi KT, Ghodousi A, Cruz ALG, Grandjean L, Grazian C, Groenheit R, Guthrie JL, He W, Hoffmann H, Hoosdally SJ, Hunt M, Ismai NA, Jarrett L, Joseph L, Jou R, Kambil P, Khot R, Knaggs J, Koch A, Kohlerschmidt D, Kouchaki S, Lachapelle AS, Lalvani A, Lapierre SG, Laurenson IF, Letcher B, Lin WH, Liu C, Liu D, Mandal A, Mansjo M, Matias D, Meintjes G, Mendes FF, Merker M, Mihalic M, Millard J, Miotto P, Mistry N, Moore D, Musser KA, Ngcamu D, Nhung HN, Niemann S, Nilgiriwala KS, Nimmo C, O'Donnell M, Ozoki N, Oliveira RS, Omar SV, Paton N, Peto TEA, Pinhata JMW, Plesnik S, Puyen ZM, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N, Rancoita PMV, Rathod P, Robinson E, Rodger G, Rodrigues C, Rodwell TC, Roohi A, Santos-Lazaro D, Shah S, Kohl TA, Smith G, Solano W, Spitaleri A, Supply P, Steyn AJC, Surve U, Tahseen S, Thuong NTT, Thwaites G, Todt K, Trovato A, Utpatel C, Rie AV, Vijay S, Walker TM, Walker AS, Warren R, Werngren J, Wijkander M, Wilkinson RJ, Wilson DJ, Wintringer P, Xiao YX, Yang Y, Yanlin Z, Yao SY, Zhu B, Fowler PW, Iqbal Z]. *PLoS Biol.* 2022;20(8):e3001721. doi: 10.1371/journal.pbio.3001721. **IF: 8,029**
- **Evaluation of Nanopore sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing and outbreak investigation: a genomic analysis.** Hall MB, Rabodoarivelo MS, Koch A, Dippenaar A, George S, Grobbelaar M, Warren R, Walker TM, Cox H, Gagneux S, Crook D, Peto T,

Rakotosamimanana N, Lapierre SG, Iqbal Z. *Lancet Microbe*. 2022; S2666-5247(22)00301-9. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00301-9. IF: 86,208.

- **Genome-wide association studies of global *Mycobacterium tuberculosis* resistance to 13 antimicrobials in 10,228 genomes identify new resistance mechanisms.** The CRyPTIC Consortium [Earle SG, Wilson DJ, Barilar I, Battaglia S, Borroni E, Brandao AP, Brankin A, Cabibbe AM, Carter J, Chetty D, Cirillo DM, Claxton P, Clifton DA, Cohen T, Coronel J, Crook DW, Dreyer V, Escuyer V, Ferrazoli L, Fowler PW, Gao GF, Gardy J, Gharbia S, Ghisi KT, Ghodousi A, Cruz ALG, Grandjean L, Grazian C, Groenheit R, Guthrie JL, He W, Hoffmann H, Hoosdally SJ, Hunt M, Iqbal Z, Ismai NA, Jarrett L, Joseph L, Jou R, Kambal P, Khot R, Knaggs J, Koch A, Kohlerschmidt D, Kouchaki S, Lachapelle AS, Lalvani A, Lapierre SG, Laurensen IF, Letcher B, Lin WH, Liu C, Liu D, Malone KM, Mandal A, Mansjö M, Matias D, Meintjes G, Mendes FF, Merker M, Mihalic M, Millard J, Miotto P, Mistry N, Moore D, Musser KA, Ngcamu D, Nhung HN, Niemann S, Nilgiriwala KS, Nimmo C, O'Donnell M, Ozoki N, Oliveira RS, Omar SV, Paton N, Peto TEA, Pinhata JMW, Plesnik S, Puyen ZM, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N, Rathod P, Rancoita PMV, Robinson E, Rodger G, Rodrigues C, Rodwell TC, Roohi A, Santos-Lazaro D, Shah S, Kohl TA, Smith G, Solano W, Spitaleri A, Supply P, Steyn AJC, Surve U, Tahseen S, Thuong NTT, Thwaites G, Todt K, Trovato A, Utpatel C, Rie AV, Vijay S, Walker TM, Walker AS, Warren R, Werngren J, Wijkander M, Wilkinson RJ, Wintringer P, Xiao YX, Yang Y, Yanlin Z, Yao SY, Zhu B]. *PLoS Biol*. 2022;20(8):e3001755. doi: 10.1371/journal.pbio.3001755. IF: 8,029
- **High fluoroquinolone resistance proportions among multidrug-resistant tuberculosis driven by dominant L2 *Mycobacterium tuberculosis* clones in the Mumbai Metropolitan Region.** Dreyer V\*, Mandal A\*, Dev P\*, Merker M, Barilar I, Utpatel C, Nilgiriwala K, Rodrigues C, Crook DW; CRyPTIC Consortium [Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N]; Rasigade JP, Wirth T, Mistry N\*\*, Niemann S\*\*. *Genome Med*. 2022;14(1):95. doi: 10.1186/s13073-022-01076-0. IF: 15,266
- **The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis.** Walker TM, Miotto P, Köser CU, Fowler PW, Knaggs J, Iqbal Z, Hunt M, Chindelevitch L, Farhat M, Cirillo DM, Comas I, Posey J, Omar SV, Peto TE, Suresh A, Uplekar S, Laurent S, Colman RE, Nathanson CM, Zignol M, Walker AS, Crook DW, Ismail N, Rodwell TC and CRyPTIC Consortium [Grandjean LS, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N] the Seq&Treat Consortium. *Lancet Microbe*. 2022;3(4):e265-e273. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00301-3. IF: 86,208

#### IV.2. Communications orales

- **Nanopore genomic sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing in Madagascar.** Rakotosamimanana N. International Colloquium on Nanotechnology, NanoMADA 2022. Les 18 et 19 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.

#### IV.3. Communications affichées

- Néant

TB-MR		Surveillance de la tuberculose multi-résistante à Madagascar	
Correspondant : <b>Niaina RAKOTOSAMIMANANA</b>	Email : <a href="mailto:niaina@pasteur.mg">niaina@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 24/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Mamy Serge RAHERISON</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:rmamyserge@pasteur.mg">rmamyserge@pasteur.mg</a> - <b>Simon GRANDJEAN LAPIERRE</b> , Unité des Mycobactéries, <a href="mailto:simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca">simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca</a> - <b>Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT)</b> , 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 Tuberculose Multirésistante (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 automate 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

- Validation de l'automate BACTEC-MGIT pour le test de sensibilités des antituberculeux ;
- Certification du CNRM pour la compétence culture bactérienne en milieu liquide avec l'automate BACTEC-MGIT par le laboratoire supranational OMS-GLI d'Anvers en Belgique ;
- Utilisation de GeneXpert MTB/XDR pour la détection de la résistance aux antituberculeux.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2022, 598 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 diminution de 53,15% par rapport à l'année 2021 (Tableau **Erreur ! Source du renvoi introuvable.1**).

Le Tableau 2 présente les résultats de l'identification bactérienne réalisée en 2022 lorsque la culture bactérienne était positive (n=289) et/ou lorsqu'un résultat de test moléculaire (GeneXpert (n=576) ou MTBDRplus (n=38)) était disponible.

Le Tableau 2 montre le profil de résistance observé pour tous les isolats de MTBC (n=324). En 2022, 81,9% des isolats étaient sensibles à la Rifampicine (RIF) au GeneXpert. Des monorésistances ont été confirmées associées à la RIF (n=2 souches). Huits isolats (2.4%) ont été confirmés comme MDR-TB, ce qui montre une certaine stabilité par rapport aux années précédentes. Le taux de résistance à la RIF semble diminué en 2022 par rapport à l'année précédente. Sur la même période, aucune monorésistance à l'Isoniazide (INH) n'a été détectée. Dans l'ensemble, le taux de MDR-TB semble avoir diminué en 2022 par rapport aux années précédentes.



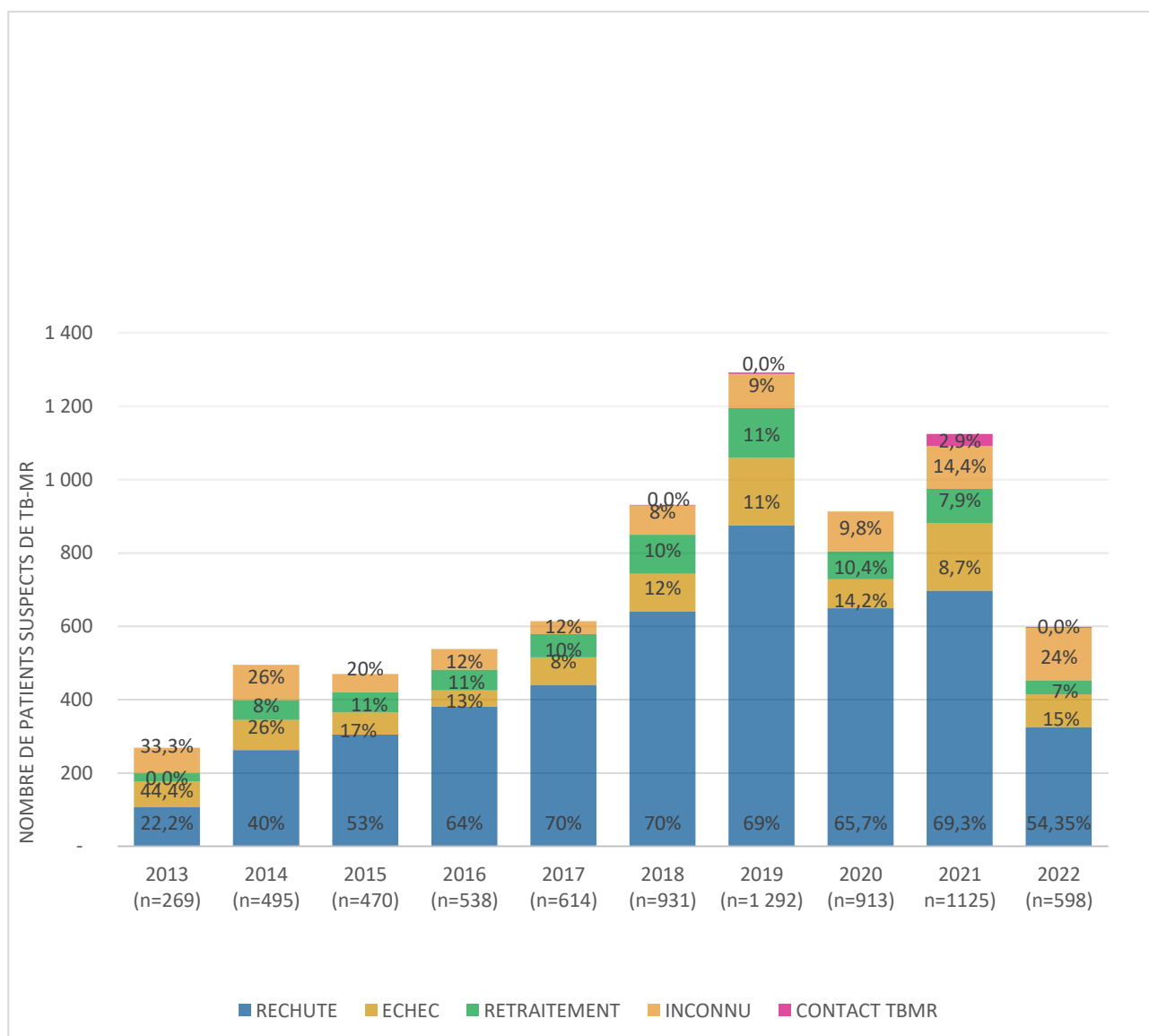


Figure 1 : Distribution annuelle des inclusions dans le programme TB-MR depuis son lancement.

Tableau 1 : Identification microbienne à l'aide de la culture et des tests moléculaires, 2022.

	Culture positive (n=289)	MTBDRplus VER 2.0 (n=38)	GeneXpert (n=576)
	n (%)	n (%)	n (%)
MTBC	286 (99,0)	25 (65,8)	472 (82,0)
Atypique	0 (0,0)	-	-
MTBC négatif	3 (1,0)	-	104 (18,0)
Indetreminé	-	13 (34,2)	-
Absence de résultat	0 (0,0)	-	0 (0,0)

MTBC : Complexe Mycobacterium tuberculosis ; MTBDRplus VER 2.0 (*Mycobacterium tuberculosis drug resistant assay version 2.0*)

Tableau 2 : Profils de résistance aux antituberculeux sur la période 2018-2022.

Profil de résistance	2018 (n=747)	2019 (n=913)	2020 (n=573)	2021 (n=782)	2022 (n=324)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	N (%)
Susceptible-RIF GeneXpert	450 (60,2)	420 (46,0)	330 (57,6)	588 (75,2)	289(89,1)
Résistance-RIF GeneXpert	9 (1,2)	35 (3,8)	33 (5,8)	79 (10,1)	56(17,2)
Pan-susceptible ATB*	228 (30,5)	402 (44,0)	179 (31,2)	89 (11,4)	28(8,6)
Mono-INH <sup>†</sup>	36 (4,8)	3 (0,3)	2 (0,3)	3 (0,4)	0(0,0)
Mono-RIF <sup>†</sup>	5 (0,7)	23 (2,5)	8 (1,4)	3 (0,4)	2(0,6)
Mono-EMB <sup>†</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
Mono-OFX <sup>†</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0(0,0)
Mono-AMK <sup>†</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
Mono-KAN <sup>†</sup>	3 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0(0,0)
Mono-CAP <sup>†</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
RMultip- INH/RIF/EMB <sup>‡</sup>	4 (0,5)	10 (1,1)	3 (0,5)	0 (0,0)	2(0,6)
RMultip- OFX/KAN/MOX <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
RMultip-OFX/MOX <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
RMultip- AMK/MOX <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)
RMultip-RIF/EMB <sup>‡</sup>	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)
RMultip-SM/EMB <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
RMultip-SM/INH <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
RMultip- SM/INH/RIF/EMB <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	1(0,3)
RMultip- SM/INH/RIF <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
RMultip-SM/RIF <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
RMultip- KAN/AMK/CAP/VIO <sup>‡</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)
MDR	14 (1,9)	20 (2,2)	16 (2,8)	13 (1,7)	8(2,4)

\* antibiogrammes réalisées sur culture MGIT et/ou Lowenstein-Jensen

<sup>†</sup> Monorésistances sur antibiogrammes MGIT et/ou Lowenstein-Jensen<sup>‡</sup> 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. Productions scientifiques

- Néant

UP-PALU-SAKARAHHA		Infection plasmodiale à Ankaboka (Sakaraha) dans la région subaride du sud de Madagascar	
Correspondant : <b>Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA</b>	Email : <a href="mailto:milijaon@pasteur.mg">milijaon@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Dina RANDRIAMIARINJATOVO</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:dinanyaintsoa@pasteur.mg">dinanyaintsoa@pasteur.mg</a> - <b>Seheno RAZANATSIORIMALALA</b> , Unité de Parasitologie, <a href="mailto:seheno@pasteur.mg">seheno@pasteur.mg</a> - <b>ALPHA</b> , Univeristé de Toliara, <a href="mailto:aalpha841@gmail.com">aalpha841@gmail.com</a> - <b>Viviane RAZAFINDRAVAO</b> , Clinique Médicale Betela, Andaboly, Toliara <a href="mailto:cmbandaboly@gmail.com">cmbandaboly@gmail.com</a>		Lieux des travaux Sakaraha, Madagascar	
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b> - <b>Université de Toliara</b> - <b>Direction Régionale de la Santé d'Atsimo Andrefana</b>			
Mots-clés : <b>Paludisme, risque épidémique, Sakaraha, sud subaride</b>			

## I. Contexte et justification

La politique nationale de lutte contre le paludisme vise l'élimination progressive de cette maladie à Madagascar. Théoriquement, le sud subaride fait partie des zones où l'on espère réussir cette lutte. Pourtant, après le passage des cyclones, force est de constater la recrudescence du paludisme dans le sud de Madagascar. En collaboration avec la Direction Régionale de la Santé de la région Atsimo Andrefana, l'Université de Toliara et la Clinique Médicale Betela, deux interventions ont été menées à Ankaboka, Sakaraha en avril et en novembre 2023. Le traitement des patients a été décidé selon les résultats des TDR (Test de Diagnostic Rapide) paludisme. Des frottis sanguins ont été confectionnés et l'examen microscopique a été réalisé à l'Institut Pasteur de Madagascar.

## II. Faits marquants de l'année

Ce fut une collaboration productive. Si le mRDT (malaria Rapid Diagnostic Test) est adapté pour diagnostiquer et traiter sur site, la microscopie a permis de mettre en évidence un taux important d'infection plasmodiale de 25,7% (230/894) dans la population, avec la prédominance de *P. falciparum* mais aussi la présence à bas bruit de *P. vivax* (7/230), *P. ovale* (2/230) et *P. malariae* (2/230).

### III. Tableaux d'activité synthétique

Tableau 1 : Profil des patients impaludés et espèces plasmodiales détectées à Ankaboka en 2022.

Caractéristiques	Recherche d'hématozoaires				p-value
	Positive (N = 230)		Négative (N = 664)		
	n (%)	95 CI	n (%)	95 CI	
<b>Age patients (an)</b>		16-20		19-22	0,51
Médiane (IQR)	13 (7-27)		13 (6-32)		
Moyen (SD)	18 (15)		20 (17)		
Min- Max	[0, 70]		[0, 74]		
<b>Age patients classe</b>					0,62
< 2 mois	0 (0)	0.00-2	1 (0,2)	0,01-0,97	
2-11 mois	4 (1,7)	0.56-4,7	25 (3,8)	2,5-5,6	
1-5 ans	52 (23)	17-29	138 (21)	18-24	
6-13 ans	66 (29)	23-35	186 (28)	25-32	
≥ 14 ans	108 (47)	40-54	314 (47)	43-51	
<b>Fièvre</b>					<0,001
Sans fièvre	71 (31)	25-37	369 (56)	52-59	
Histoire de fièvre	126 (55)	48-61	276 (42)	38-45	
Avec fièvre	33 (14)	10-20	19 (2,9)	1,8-4,5	
<b>Résultat mRDT</b>					<0,001
Négatif	32 (14)	9,8-19	586 (88)	85-91	
Positif	198 (86)	81-90	78 (12)	9,4-15	
<b>Espèce</b>					<0,001
Négatif	0 (0)	0-2,0	660 (99)	98-100	
<i>P. falciparum</i>	219 (95)	91-97	4 (0,6)	0,19-1,6	
<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>	2 (0,9)	0,15-3,4	0 (0)	0-0,72	
<i>P. malariae</i>	2 (0,9)	0,15-3,4	0 (0)	0-0,72	
<i>P. ovale</i>	2 (0,9)	0,15-3,4	0 (0)	0-0,72	
<i>P. vivax</i>	5 (2,2)	0,80-5,3	0 (0)	0-0,72	
<b>Prise antipaludique avant la consultation</b>					0,18
Non	183 (80)	74-84	554 (83)	80-86	
Oui	47 (20)	16-26	110 (17)	14-20	

### IV. Impact

Ces missions ont permis de sauver des vies. Mais dans le sud subaride, les patients de toutes les tranches d'âge sont à risque vis-à-vis du paludisme. Ce qui ne rend pas facile l'élimination du paludisme dans cette région.

### V. Productions scientifiques

#### V.1. Communication orale

- **Le paludisme dans le sud-ouest de Madagascar.** Randrianarivehojosia M. Jubilé du 120<sup>ème</sup> anniversaire de l'Akademia Malagasy. Le 9 septembre 2022. Toliara, Madagascar. Présentation invitée.

Viro-Surv-Arbo		Surveillance des arboviroses à Madagascar	
Correspondant : <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b>	Email : <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 03/02/2023	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Laurence RANDRIANASOLO</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC) (jusqu'en juillet 2022), <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a> - <b>Sitraka Ulrich Stephanson RAVELOSON</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:ulrich@pasteur.mg">ulrich@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Toamasina I, Fianarantsoa, Mahajanga I, Antsiranana I, Nosy Be, Antsohihy et Morondava Madagascar	
Financements : - <b>Institut Pasteur de Madagascar</b> - <b>USAID (projet RISE)</b>			
Mots-clés : <b>Chikungunya, dengue, arbovirus, surveillance, diagnostic</b>			

## 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

Mise en place d'une technique d'amplification par RT-PCR en vue d'une caractérisation moléculaire (Chikungunya).

## 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 cinq jours. Pour chaque patient, deux échantillons de sang (précoce et tardif) sont recommandés à un intervalle de 7 à 21 jours pour pouvoir conclure à une infection ou non par les agents pathogènes recherchés.

Le CNRA peut également recevoir 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

Le CNRA a reçu et analysé 1 399 échantillons dont 135 dans le cadre de la surveillance sentinelle, le reste dans le cadre du projet SPILLOVER-Mada (fiche **Entomo-SPILLOVER**). Ces échantillons provenaient de quatre sites sentinelles biologiques : Fianarantsoa, Nosy Be, Morondava et Mahajanga. Aucun échantillon suspect n'a été reçu des trois autres sites (Antsohihy, Toamasina et Antsiranana).

Les analyses par PCR des échantillons précoces se sont toutes révélées négatives. Les résultats sérologiques n'orientaient pas vers une circulation récente d'arbovirus. Aucune circulation d'arbovirus n'a été détectée au cours de l'année 2022.

Tableau 1 : Nombre d'échantillons reçus par district.

District transmetteurs	Nombre d'échantillons	Échantillons précoces
Fianarantsoa	4	4
Nosy Be	22	21
Morondava	99	97
Mahajanga	1274	730
<b>Total</b>	<b>1399</b>	<b>852</b>

## IV. Impact

La surveillance biologique des arboviroses permet de dépister rapidement une éventuelle circulation virale au niveau des sites sentinelles, d'identifier les risques sanitaires au niveau national, régional et international en termes d'arboviroses, et de maintenir les capacités du laboratoire à effectuer les tests en cas de nécessité.

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Néant

### V.2. Communications orales

- **Défis, opportunités et applications du concept « Une seule santé » lors de l'épizootie de Fièvre de la Vallée du Rift, Madagascar, 2021.** [Andriamandimby SF](#), [Razafindrabe NH](#), [Harimanana A](#), [Tantely ML](#), [Ranoaritiana DB](#), [Tchuidjang J](#), [Rafisandratantsoa JT](#), [Rasoanarimalala H](#), [Randrianasolo L](#), [Ravalohery JP](#), [Ankasitrahana MF](#), [Fenzara SP](#), [Rabenarivahiny R](#), [Randremanana R](#), [Girod R](#), [Dussart P](#), [Lacoste V](#). The inaugural Africa One Health Network (AfOHNet) workshop. Managing zoonotic infectious diseases in Africa: the key role of the One Health Approach. Du 3 au 7 octobre 2022. Accra, Ghana.

### V.3. Communications affichées

- Néant

Viro-Surv-COVID		Surveillance laboratoire de la COVID-19 à Madagascar	
Correspondant : <b>Vincent LACOSTE</b>	Email : <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 08/02/2023	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Norosoia RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:norosoia@pasteur.mg">norosoia@pasteur.mg</a> - <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Financement : <b>USAID (Projet RISE)</b>			
Mots-clés : <b>Surveillance, COVID-19, diagnostic, SARS-CoV-2</b>			

## 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 du 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 (Organisation Mondiale de la Santé) et le Ministère de la Santé Publique (MSP).

## II. Faits marquants de l'année

L'année 2022 a été marquée par la survenue de trois vagues épidémiques correspondant à la fin de la troisième vague jusqu'à la cinquième vague.

En 2022, 10 781 prélèvements ont été reçus au CNRG pour le diagnostic du SARS-CoV-2 par RT-PCR, celui-ci faisant désormais partie des activités de surveillance. Le CNRG assure également 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 un contrôle qualité PCR organisé par l'OMS et le *Centre for Health Protection (Department of Health of the Hong Kong Special Administrative Region)*.

## 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'Épidémiologie et Recherche Clinique.

Les échantillons sont ceux collectés pour une suspicion d'infection au 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 01/01/2022 au 31/12/2022 :

- 10 781 prélèvements ont été reçus et traités ;
- 3 183 (29,5%) échantillons ont été positifs dont 3 013 nouveaux cas.

Les informations sur les résultats de la surveillance génomique sont incluses dans la fiche **Viro-AFROSCREEN-MADA**.



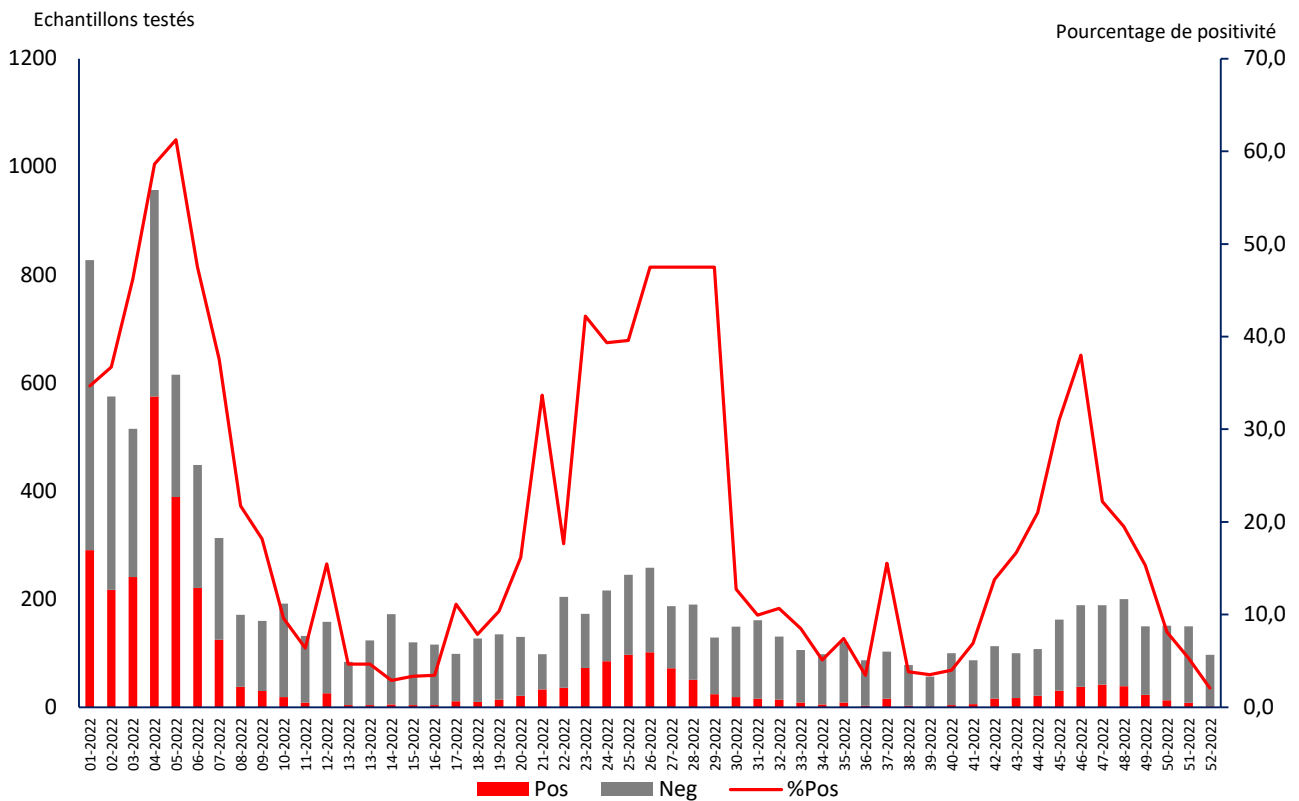


Figure 1 : Distribution hebdomadaire des résultats de PCR réalisés et du pourcentage de positivité en fonction de la date de réception, IPM, 2022 (n=10 781).

#### IV. Impact

L'implication du CNRG dans le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV 2 a permis d'appuyer le MSP dans la gestion de l'épidémie. L'IPM est actuellement le seul laboratoire capable d'effectuer la surveillance génomique en temps réel visant à identifier les variants circulants sur le territoire malagasy.

#### V. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-DCDIRA		Surveillance des cas de décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo	
Correspondant : <b>Verohasina Joelintahina RABARISON</b>		Email : <a href="mailto:rjoely@pasteur.mg">rjoely@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 03/02/2023
Responsable(s) de l'activité : - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Noroso RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:noroso@pasteur.mg">noroso@pasteur.mg</a> Co-investigateur hors IPM : - <b>Anjaraso RASOANOMENJANAHARY</b> , Direction de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène (DEAH), <a href="mailto:anjaraso.maharavo@gmail.com">anjaraso.maharavo@gmail.com</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Financement : <b>CDC</b> : CoAg pour la surveillance SARI (Cooperative Agreement N° NU51IP000932)			
Mots-clés : <b>Surveillance, décès, infection respiratoire aiguë, Antananarivo</b>			

## 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 (CNRG) 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 depuis 2016 une convention avec la commune urbaine d'Antananarivo (CUA) visant à collecter toutes les données relatives à la mortalité au sein de cette commune. Le recueil des données est effectué par l'intermédiaire de la CUA par sa Direction de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène (DEAH) – anciennement appelée 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'inhumation. Cependant, les décès enregistrés au niveau de cette direction incluent seulement ceux survenant dans cinq des six arrondissements d'Antananarivo. Dans le cadre de ce partenariat, l'IPM a formé les médecins qui vérifient les décès au codage du diagnostic de décès selon la classification internationale des maladies (CIM-10) ainsi qu'au remplissage d'un questionnaire élaboré spécifiquement pour cette surveillance.

## II. Faits marquants de l'année

De janvier 2016 à mai 2022, la collecte des données se faisait uniquement au niveau de cinq arrondissements d'Antananarivo. Pour avoir toutes les données de décès d'Antananarivo Renivohitra, une extension des sites de collecte des données a été effectuée au niveau du 6<sup>ème</sup> arrondissement au mois de juin 2022. Ces sites sont implantés au niveau du CSB II Ambohimarina, CSB II Ambohidroa et du CHRD Ambohidroa. Ces trois centres de santé sont en charge de la vérification et de la déclaration des décès au niveau du 6<sup>ème</sup> arrondissement d'Antananarivo. Une uniformisation des questionnaires pour la déclaration des décès avec ceux du BMH et une formation concernant le codage du diagnostic de décès selon la CIM-10 y a été effectuée.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le nettoyage des données et leur analyse sont en cours. Néanmoins, du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2022, nous avons recensé 10 563 décès (toutes causes confondues, décès à l'hôpital et à domicile) au niveau des six arrondissements de la CUA. L'ensemble de ces décès (n=10 563) a été saisi dans la base de données.

Cependant, pour certains (n=446), certaines données des fiches de renseignements telles que les comorbidités et les signes cliniques avant le décès sont en cours de traitement. Les résultats bruts montraient que parmi tous les décès, la première cause de mortalité dans la CUA en 2022 était due aux accidents vasculaires cérébraux (13,3% ; n=1408) suivis par les infections respiratoires aiguës (8,5% ; n=850) puis l'insuffisance cardiaque (7,4% ; n=785) (Tableau 1). Au cours des années précédentes (2016-2020), les infections respiratoires aiguës étaient classées comme troisième cause de décès. Cependant, un changement de la répartition des décès a été observé du fait des multiples vagues épidémiques de COVID-19 en 2021 et 2022. En effet, une grande partie (44,7% ; n=380) des décès dus aux infections respiratoires aiguës durant l'année 2022 a été observée au mois de janvier et février, période durant laquelle Antananarivo faisait face à la troisième vague de COVID-19.

**Tableau 1** : Principales causes de décès dans la Commune urbaine d'Antananarivo par groupes d'âge, 2022. [Source : Certificats de décès, DEAH, CUA]

Cause de décès	<5 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-24 ans	25-49 ans	50-59 ans	> 60 ans	Total
<b>AVC</b>	12	0	4	8	343	287	754	1408
<b>IC</b>	5	1	6	37	187	101	448	785
<b>IRA</b>	<b>167</b>	11	14	23	136	105	<b>394</b>	<b>850</b>
<b>Autres</b>	901	102	100	422	2045	1076	2874	7520
<b>Toutes causes</b>	1085	114	124	490	2711	1569	4470	10563

AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : insuffisance cardiaque ; IRA ; infection respiratoire aiguë

## IV. Impact

La surveillance des décès permet d'obtenir 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 des décès liés à ces pathologies dans le temps. Par ailleurs, la DEAH et la commune peuvent désormais tenir compte de la situation sanitaire à partir d'une application web de la surveillance des décès et ainsi alerter les responsables pour orienter les décisions à prendre. Enfin, associées à la surveillance de la grippe, ces données vont nous permettre 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 associée à la grippe dans certaines populations plus vulnérables, avec par exemple des campagnes de vaccinations ciblées ou des recommandations officielles.

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Néant

### V.2. Communications orales

- Néant

### V.3. Communications affichées

- **Evaluation of the impact of influenza, Covid-19 and RSV through surveillance of mortality data in Antananarivo, Madagascar.** [Rabarison J](#), [Razanajatovo NH](#), Rasoanomenjanahary A, [Randriambolamanantsoa TH](#), [Lacoste V](#). Options for the Control of Influenza XI (OPTIONS XI). Du 26 au 29 septembre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.

Viro-Surv-Diarrhées		Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins de cinq ans à Madagascar	
Correspondant : <b>Iony Manitra RAZANAJATOVO</b>		Email : <a href="mailto:ionyr@pasteur.mg">ionyr@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 06/02/2023
Responsable(s) de l'activité : - <b>Vincent LACOSTE</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> - <b>Aina HARIMANANA</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:aharim@pasteur.mg">aharim@pasteur.mg</a> - <b>Tania CRUCITTI</b> , Unité de Bactériologie Expérimentale (UBEx), <a href="mailto:tcrucitti@pasteur.mg">tcrucitti@pasteur.mg</a> - <b>Odile RIVOARILALA</b> , UBEx, <a href="mailto:odile@pasteur.mg">odile@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo- Antsirabe- Mahajanga- Toliara- Fianarantsoa- Morondava- Antsohihy- Nosy Be, Madagascar	
Financement : <b>USAID</b> : Projet RISE			
Mots-clés : <b>diarrhées fébriles, diarrhées aiguës, surveillance</b>			

## I. Contexte et justification

Les diarrhées aiguës représentent un problème préoccupant chez les enfants de moins de cinq ans dans les pays les moins développés socio-économiquement. La surveillance des diarrhées fébriles et des diarrhées aiguës chez les enfants de moins de cinq ans a été mise en place à Madagascar, en août 2018, en collaboration avec la Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Épidémiologique 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 leur saisonnalité. Pour cela les différents centres de surveillance biologique référents (CSB\_R) impliqués doivent collecter cinq prélèvements de selles ou d'écouvillons rectaux par semaine. Ces prélèvements sont ensuite analysés au niveau des laboratoires de l'IPM. 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. Lors de sa mise en place, cette activité comptait cinq CSB\_R pour les diarrhées dont Antananarivo (2), Antsirabe (1), Mahajanga (1) et Toliara (1). En 2021, deux nouveaux CSB\_R ont été intégrés : le CSBII Salfa Ivory de Fianarantsoa et le CSBII de Morondava.

## II. Faits marquants de l'année

Trois nouveaux CSB\_R ont été intégrés dans l'activité de surveillance des diarrhées dont Toamasina, Antsohihy et Nosy Be, ce qui amène le nombre total de sites actifs à dix CSB\_R.

Suite aux missions de supervision des sites, nous avons constaté une légère hausse des prélèvements réceptionnés au cours du deuxième semestre 2022. Par ailleurs, il a été décidé que les résultats d'analyses des patients seraient communiqués directement par l'équipe EPI-RC aux CSB\_R concernés en temps réel car les patients sont réticents à participer à l'activité de surveillance sans la promesse de délivrance d'un résultat d'examen de leur prélèvement, or les retours d'information de la DVSSER sont trop tardifs.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au cours de l'année 2022, 281 écouvillons rectaux d'enfants âgés de moins de cinq ans présentant des symptômes diarrhéiques fébriles ou aigus ont été collectés. L'âge médian des cas inclus était de 1,3 an et 93,3% (234/281) étaient positifs à un ou à plusieurs enteropathogènes testés. Les infections virales ont été détectées dans 44,8% (126/281) des cas, les infections bactériennes dans 66,5% (187/281) des cas et les

infections parasitaires dans 11% (31/281). Pour 47,3% (133/281) 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) dans 52,7% des cas, de rotavirus (24,6%), de *Shigella* spp. (23,1%) suivis des adenovirus (20,3%) et des *Campylobacter coli/jejuni/lari* dans 18,5% des cas. Le principal parasite détecté est *Giardia intestinalis* qui représente 8,5% des diagnostics de diarrhées (Figure 1).

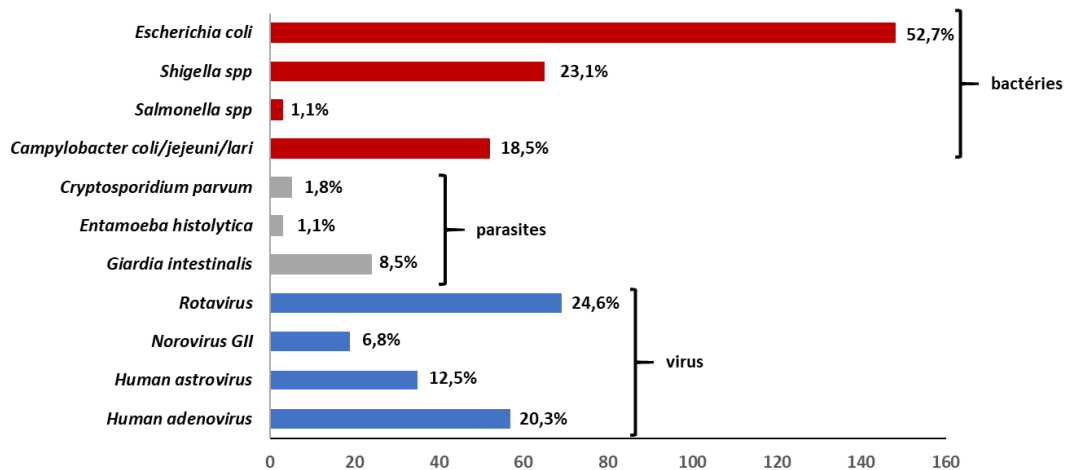


Figure 1 : Prévalence des pathogènes circulants détectés de janvier à décembre 2022 (n=281).

La contribution des CSB\_R à cette surveillance est illustrée dans la Figure 2, avec Morondava, Toliara, Antsirabe et Nosy Be les plus participatifs.

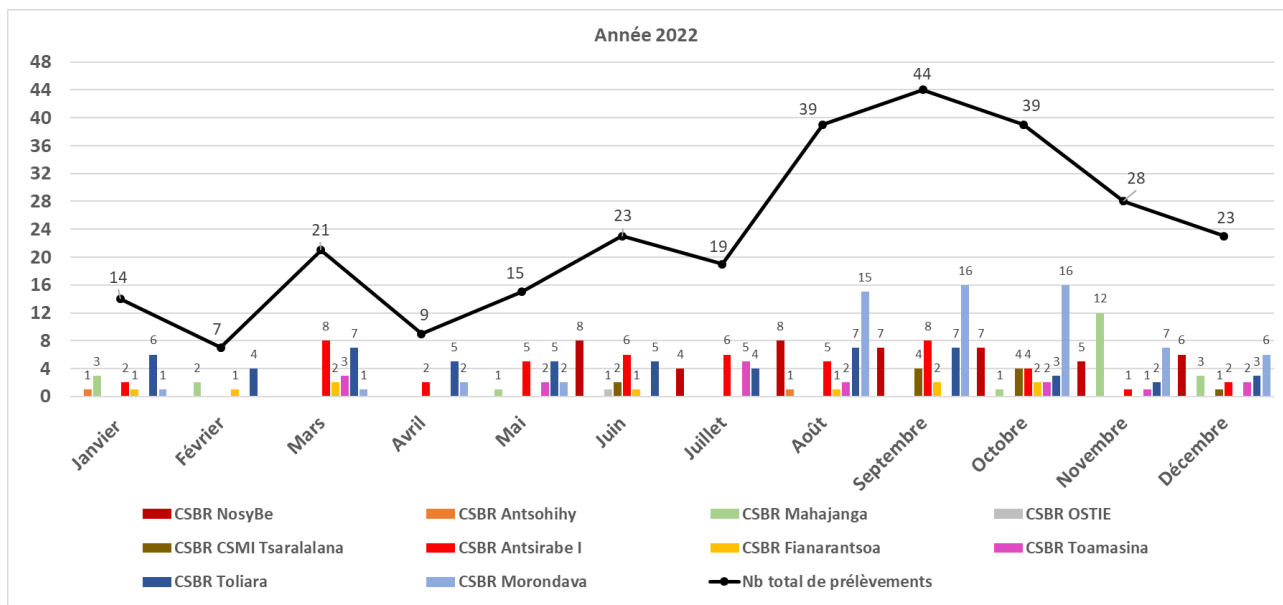


Figure 2 : Prélèvements d'écouvillons rectaux envoyés par les 10 CSB\_R en 2022

#### IV. Impact

Les CSB\_R de Toamasina, Antsohihy et Nosy Be nouvellement intégrés dans le réseau de surveillance sont dorénavant actifs, avec le centre de Nosy Be qui a envoyé en moyenne six prélèvements par mois depuis le mois de Juin 2022.

Des missions de supervision de tous les CSB\_R ont été menées afin d'animer ces derniers et qu'ils soient plus proactifs dans cette activité de surveillance. Il en ressort que :

- Ces échanges avec le personnel des CSB\_R ont permis d'apporter des mesures correctives ainsi que des améliorations par rapport au transport, au rapportage de données, au retour d'information (résultats au niveau des CSB\_R) ;
- La consultation des registres a permis d'observer que le nombre de prélèvements envoyés à l'Unité de Virologie reflétait bien le nombre de cas de diarrhées infantiles éligibles pour la surveillance par rapport à la totalité des consultations des cas de diarrhées au niveau des CSB\_R de Morondava et Antsirabe, entre autres.

Nous avons néanmoins constaté que pour certains « anciens » CSB\_R, le nombre de prélèvements réceptionnés ne répond pas aux objectifs de cinq prélèvements par semaine. Atteindre ce nombre reste encore un défi.

## V. Productions scientifiques

### V.1. Publications

- Néant

### V.2. Communications orales

- Néant

### V.3. Communications affichées

- **High rates of Diarrheagenic *Escherichia coli* in children younger than 5 years with diarrhea in Madagascar: a one-year prospective study.** Rivolala L.O., Razanajatovo I.M., Randrianasolo L, Rasolofomanana T.T., Andrianomoadana L.M., Ranoelison N.N., Raherinandrasana A.H., Fidy Ankasitrahana M., Dussart P., Lacoste V., Heraud J-M, Crucitti T. 3<sup>ème</sup> Congrès de Recherche en Santé de l'Océan Indien. Les 9 et 10 novembre 2022. Saint-Denis, La Réunion.

<b>Viro-Surv-GIR</b>		<b>Surveillance intégrée de la grippe et des infections respiratoires aiguës à Madagascar</b>	
Correspondant : <b>Vincent LACOSTE</b>		Email : <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 07/02/2023
Responsable(s) de l'activité : - <b>Norosoa RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:norosoa@pasteur.mg">norosoa@pasteur.mg</a> - <b>Joelinotahiana RABARISON</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:rjoely@pasteur.mg">rjoely@pasteur.mg</a> - <b>Arvé RATSIMBAZAFY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:arve@pasteur.mg">arve@pasteur.mg</a> - <b>Laurence RANDRIANASOLO</b> , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC), <a href="mailto:laurence@pasteur.mg">laurence@pasteur.mg</a> (jusqu'en juillet 2022) - <b>Sitraka Ulrich RAVELOSON</b> , Unité EPI-RC, <a href="mailto:ulrich@pasteur.mg">ulrich@pasteur.mg</a> (depuis juillet 2022)		Lieux des travaux Madagascar	
Financement : <b>Centers for Disease Control and Prevention CDC (Atlanta, USA)</b> : Cooperative Agreement N° U51/IP000812 et N° NU51IP000932			
Mots-clés : <b>surveillance, grippe, infection respiratoire aiguë, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La surveillance sentinelle de la grippe à Madagascar se base sur la surveillance des syndromes pseudo grippaux (ILI) et la surveillance des infections respiratoires aiguës sévères (SARI). A ce jour, 11 CSB-R et 5 hôpitaux participent à la surveillance de la grippe et des IRA (infections respiratoires aiguës). 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 sur 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 2022, le Centre National de Référence pour la grippe (CNRG) a traité 3 157 échantillons des patients présentant des symptômes ILI ou SARI (Tableau 1). L'âge médian des cas suspects était de 34 ans (1 jour à 90,7 ans) avec un ratio H/F de 1,05. Le taux de positivité grippale était de 18,2% (576/3 157) dont 14,3% (450/3 157) positifs pour la grippe A et 4,1% (130/3 157) positifs pour la grippe B. L'année 2022 a été marquée par trois vagues de circulation grippale : la première entre janvier et mai causée par le sous-type grippal A/H3N2, suivie d'une deuxième entre juillet et novembre 2022 due au sous-type B/Victoria, et enfin la dernière à partir de novembre, causée par le sous-type A/H1N1pdm (Figure 1).

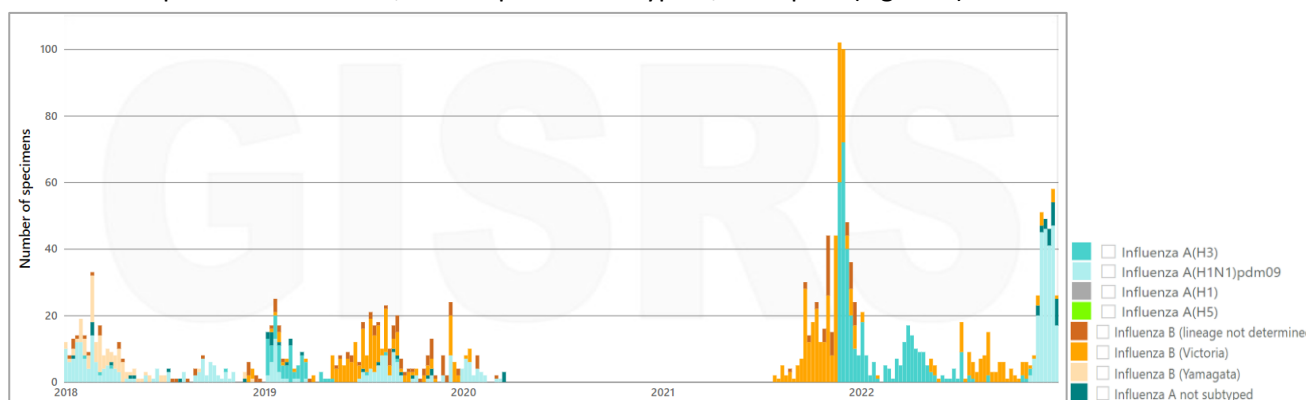


Figure 1 : Distribution des virus grippaux à Madagascar du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 31 décembre 2022. [Source : CNR Grippe Madagascar, FluNet, *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*].

Au total, 185 échantillons positifs en grippe détectés durant l'année 2022 ont été envoyés pour une caractérisation plus approfondie des virus circulants et pour l'adaptation de la composition vaccinale annuelle dont 122 au Centre Collaborateur OMS à Londres et 63 au CDC Atlanta. Par ailleurs, deux nouveaux sites SARI ont été implémentés cette année. Il s'agit du Centre Hospitalier Universitaire Mère et Enfants d'Ambohimandra, Antananarivo, et du Centre Hospitalier Universitaire Andrainjato, Fianarantsoa.

## II.2. Surveillance de la COVID-19

En 2022, au total 2 763 échantillons reçus à travers le système de surveillance ont été testés en SARS-CoV-2. Un taux de positivité au SARS-CoV-2 de 11,6% (321/2 763) parmi les échantillons testés a été obtenu. Le tableau ci-dessous résume la provenance des prélèvements testés pour le SARS-CoV-2 ainsi que la proportion de COVID-19 confirmés.

**Tableau 1** : Répartition des échantillons testés pour la grippe et le SARS-CoV-2 en fonction des sites de surveillance ILI (CSB-R) et SARI (hôpitaux) et proportion de positifs.

Sites	Testés N	Grippe n (%)	SARS-CoV-2 n (%)
CENHOSOA	469	66 (14,1)	26 (5,5)
CHU Toamasina	467	68 (14,6)	38 (8,1)
CHUMET*	394	28 (7,1)	/
CHUMEA	313	53 (16,9)	18 (5,8)
CSB-R Nosy Be	304	56 (18,4)	33 (10,9)
CSB-R Antsirabe	299	88 (29,4)	37 (12,4)
CSB-R Mahajanga	204	45 (22,1)	59 (28,9)
CSB-R Fianarantsoa	159	50 (31,4)	27 (17,0)
CSB-R Toamasina	139	55 (39,6)	27 (19,4)
CSB-R Toliara	125	20 (16,0)	11 (8,8)
OSTIE Behoririka	90	13 (14,4)	15 (16,7)
CSB-R Morondava	78	16 (20,5)	3 (3,8)
CSB-R Antsohihy	73	10 (13,7)	19 (26,0)
CSMI Tsaralalàna	36	6 (16,7)	8 (22,2)
CHU Fianarantsoa	7	2 (28,6)	0 (0)
<b>Total</b>	<b>3157</b>	<b>576 (18,2)</b>	<b>321 (11,6)</b>

CSB-R : Centre de surveillance biologique référent ; CHU : Centre hospitalier universitaire ; CSMI : Centre de santé maternelle et infantile ; CENHOSOA : Centre hospitalier de Soavinandriana Antananarivo ; CHUMET : Centre hospitalier Universitaire Mère et Enfant Tsaralalàna ; CHUMEA : Centre hospitalier Universitaire Mère et Enfant Ambohimandra

\* Les prélèvements provenant du CHUMET n'ont pas été testés en COVID-19

## II.3. Contrôle de qualité externe de l'OMS

Pour la 9<sup>ème</sup> année consécutive, le CNRG a obtenu 100% de réussite au contrôle externe de la qualité (CEQ) de la grippe, coordonné par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'objectif de ce CEQ est de tester la capacité des laboratoires à détecter l'ensemble des virus grippaux humains et aviaires circulant à l'échelle mondiale. Ceci entre dans le cadre des activités du système mondial de surveillance et de riposte contre la grippe (GISRS). Le CNRG a pu identifier par PCR, avec 100% d'exactitude, l'ensemble des virus grippaux humains saisonniers (H1, H3 et B) ainsi que les virus grippaux aviaires (H5, H7 et H9). Aussi, les tests



moléculaires pour la détection des souches H1 et H3 résistantes à l'Oseltamivir, ont permis également d'identifier correctement les souches résistantes présentes 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 comprendre le virus, suivre les variants circulants et étudier leur dynamique de circulation (voir Fiche **Viro-AFROSCREEN-MADA**).

### IV. Productions scientifiques

#### IV.1. Publications

- **The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: Insights from rapidly expanding genomic surveillance.** Tegally H, San JE, Brook C, Ranaivoson HC, Heraud JM, Razanajatovo NH, Dussart P, Andriamandimby SF, et al. *Science*. 2022;378(6615):eabq5358. doi: 10.1126/science.abq5358. IF : **63,714**
- **Epidemiological Patterns of Seasonal Respiratory Viruses during the COVID-19 Pandemic in Madagascar, March 2020–May 2022.** Razanajatovo NH, Randriambolamanantsoa TH, Rabarison JH, Randrianasolo L, Ankasitrahana MF, Ratsimbazafy A, Raherinandrasana AH, Razafimanjato H, Raharinosy V, Andriamandimby SF, Heraud JM\*\*, Dussart P\*\*, Lacoste V\*\*. *Viruses*. 2022;15 (1):12. doi: 10.3390/v15010012. IF: **5,818**

#### IV.2. Communications orales

- **Integrated surveillance of SARS-CoV-2 into Influenza surveillance in Madagascar.** Razanajatovo NH. Demonstration Project-WHO Global Meeting WHO. Les 21 et 22 juin 2022. En ligne

#### IV.3. Communications affichées

- **Impact of Covid-19 outbreak on the circulation pattern of seasonal influenza viruses in Madagascar.** Razanajatovo NH, Randriambolamanantsoa TH, Rabarison J, Ratsimbazafy A, Ankasitrahana MF, Raherinandrasana AH, Randrianasolo L, Heraud JM, Dussart P, Lacoste V. Options for the Control of Influenza XI (OPTIONS XI). Du 16 au 29 septembre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.

Viro-Surv-GripAvi		Surveillance de la grippe aviaire chez les volailles vivantes à Madagascar	
Correspondant : <b>Vincent LACOSTE</b>	Email : <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 02/02/2023	
Responsable(s) de l'activité : - <b>Norosoa RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:norosoa@pasteur.mg">norosoa@pasteur.mg</a> - <b>Henintsoa RAVOLOLONA</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:ravololona@pasteur.mg">ravololona@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Financement : <b>Centers for Disease Control and Prevention CDC (Atlanta, USA)</b> : Cooperative Agreement N° U51/IP000812 et N° NU51IP000932			
Mots-clés : <b>surveillance, grippe aviaire, volailles, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

Peu de données sont disponibles sur la circulation des virus grippaux chez les volailles à Madagascar. Du fait de la présence d'oiseaux migrateurs et de l'augmentation importante du nombre de marchés de volailles ces dernières années, une étude pilote a été menée afin de détecter la présence des virus grippaux aviaires chez les volailles vivantes sur les marchés d'Antananarivo. Cette étude a démontré la présence du virus grippal aviaire faiblement pathogène A/H9N2 chez les canards vivants. Pour en savoir plus sur la circulation des virus grippaux aviaires, des prélèvements au niveau des fermes d'élevage ainsi qu'au niveau des sites des oiseaux migrateurs sont nécessaires. Cette surveillance est essentielle pour pouvoir mettre en place des mesures adéquates. Elle permet également l'accès aux marchés internationaux de volailles et des œufs à couvrir. Cette surveillance est réalisée en collaboration avec la Direction du Service Vétérinaire au sein du Ministère de l'Agriculture, de l'Élevage et de la Pêche malgache.

## II. Faits marquants de l'année

Cette activité a commencé en septembre 2022. De septembre à décembre 2022, un total de 3 304 prélèvements de gorge et de cloaques issus de 1 652 volailles vivantes ont été collectés au niveau de trois marchés de la capitale : Ambodinisotry, Anosibe et Andravoahangy. Les résultats d'analyse par PCR ont montré un taux de positivité en grippe A de 5,2% (86/1 652). La répartition des positifs selon les espèces de volaille a indiqué une prévalence grippale de 9,8% (68/693) chez les canards, 2,4% (17/702) chez les poulets et 0,4% (1/257) chez les oies (Tableau 1). En considérant la provenance des volailles détectés positives (n=86), nous avons remarqué que la plupart provenaient de la région de Haute Matsiatra (n=28), de Vakinankaratra (n=26) et d'Analamanga (n=24). L'analyse des sous-types grippaux a révélé la présence du virus A/H9N2 faiblement pathogène chez 10 canards. Aucun cas de virus A/H5N1 ni de A/H7N9, hautement pathogènes, n'a été détecté. D'autre part, aucun signalement d'oiseau mort ni d'évènement inhabituel n'a été reçu au cours de cette période.

**Tableau 1 :** Répartition des prélèvements testés pour la grippe A selon les espèces de volailles vivantes et proportion de positifs.

Espèce	Testés N	Grippe A n (%)
Canard	693	68 (9,8)
Poulet	702	17 (2,4)
Oie	257	1 (0,4)
<b>Total</b>	<b>1652</b>	<b>86 (5,2)</b>

### III. Impact

Ce système de surveillance a permis pour le moment de décrire la présence de virus grippaux chez les volailles et d'établir l'origine probable des souches circulantes. Aussi, ce système va nous permettre d'évaluer le risque de contaminations chez les marchands de volailles et les éleveurs. Les résultats obtenus seront partagés avec les décideurs nationaux et internationaux pour une prise de décision afin de lutter contre ces virus.

### IV. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-MR		Surveillance de la rougeole et de la rubéole à Madagascar	
Correspondant : <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b>		Email : <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 09/02/2022
Responsable de l'activité : <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Tous les districts de Madagascar	
Financement : <b>Organisation Mondiale de la Santé (OMS)</b>			
Mots-clés : <b>Surveillance, rougeole, rubéole, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar a démarré après les campagnes de vaccination de masse organisées en septembre et octobre 2004. Dans le cadre de cette surveillance, le laboratoire national de référence (LNR) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), reconnu par l'OMS, a pour mission de diagnostiquer l'infection par les virus de la rougeole et de la rubéole chez les patients suspects. Les échantillons biologiques (sang, écouvillons 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 2022, le LNR a reçu 1 680 échantillons biologiques (sérum). Ces échantillons provenaient de 1 680 individus suspectés de rougeole. Le taux des prélèvements reçus au laboratoire dans des bonnes conditions (température comprise entre 0 et +8°C) a été de 98,8% (1660/1680). Le taux de performance relative à la réception des échantillons dans les trois jours qui suivent la collecte a été de 62,4% (1048/1680). Par ailleurs, pour la détection des IgM antirougeoleux, il est recommandé de prélever le sang entre le 4<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour post-éruption. En 2022, sur les 1 680 échantillons reçus pour le diagnostic, seuls 487 (29,0%) suivaient cette recommandation. La majorité des sérums (1183, soit 70,4%) ont été prélevés dans les trois jours suivant l'éruption et 10 (0,6%) au-delà de 28 jours. 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 (0,3 à 85 ans) avec une sex-ratio (H:F) de 0,88 (785/895). Seuls 693 (41,2%) patients avaient des antécédents de vaccination contre la rougeole. Quant au taux de notification de cas par les districts : l'ensemble des 114 (100%) districts sanitaires ont notifié des cas et envoyé des prélèvements au laboratoire.

La figure 1 synthétise le nombre de prélèvements traités au LNR, la proportion d'IgM antirougeoleux détectée et le taux de positivité en IgM rubéole pour l'année 2022. Globalement, en 2022, seuls 78 prélèvements (4,6%) se sont révélés positifs en IgM antirougeoleux, 1 593 (94,8%) ont donné un résultat négatif, et 9 (0,5%) avaient un résultat indéterminé ou douteux. A partir du mois d'avril, nous avons observé une augmentation du nombre de cas IgM positifs en rubéole. Ce taux de détection est resté stable entre juin et août, aux alentours de 28%. Entre octobre et décembre, plus de la moitié des patients étaient positifs en IgM anti-rubéole avec un taux de positivité allant de 47,6% à 55,3% (Figure 1).

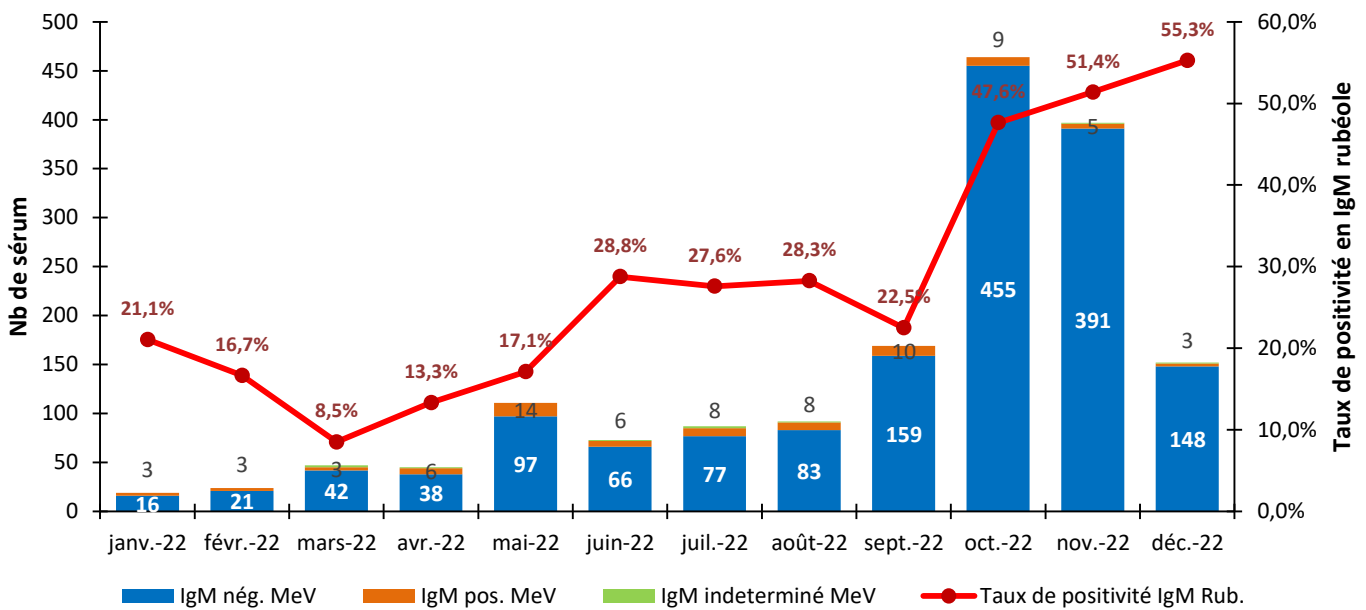


Figure 1 : Résultat de test d'IgM rougeole sur des prélèvements de sérum et taux de positivité en IgM rubéole en 2022.

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 1 602 échantillons (négatifs et douteux en IgM rougeole), 958 (59,8%) ont donné un résultat négatif, 621 (38,8%) un résultat positif et 23 (1,4%) un résultat indéterminé.

Dans le cadre du contrôle qualité, suite à l'épidémie de rubéole, seul un envoi d'échantillons de sérum sur les quatre attendus a pu être organisé, en 2022, au Laboratoire Régional de Référence à Johannesburg en Afrique du Sud (« *National Institute for Communicable Diseases* », NICD). Nous avons eu une concordance de résultat en IgM rougeole et rubéole de 100% (10/10 sérums). 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 2022.

Depuis 2020, les techniques moléculaires pour la détection et le génotypage des virus de la rougeole et de la rubéole ont été mises en place au laboratoire. Le test de compétence, pour l'année 2022, pour ces techniques est en cours.

### III. Impact

Les données du LNR rougeole et rubéole sont essentielles dans le cadre de la surveillance de ces maladies à Madagascar. Elles permettent d'orienter les stratégies de vaccination et de renforcement de la surveillance coordonnées par les autorités de santé. Cependant, aucune activité de riposte n'a été entreprise par le ministère de la santé pour faire face à l'épidémie de rubéole qui s'est déclarée en 2022. En outre, le faible taux d'adéquation des prélèvements (29,0%) démontre la nécessité de mettre en place des mesures correctives à l'endroit des agents de santé.

### IV. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-Polio-Env		Surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement	
Correspondant : <b>Jonhson RAHARINANTOANINA</b>	Email : <a href="mailto:jonhson@pasteur.mg">jonhson@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 07/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> - <b>Jonhson RAHARINANTOANINA</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:jonhson@pasteur.mg">jonhson@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo Renivohitra Mahajanga I Toliara I Taolagnaro Toamasina I Antsiranana I Antsohihy	
Financement : <b>Organisation Mondiale de la Santé (OMS)</b>			
Mots-clés : <b>Surveillance environnementale, entérovirus, poliovirus, eaux usées</b>			

## I. Contexte et justification

La poliomyélite est une maladie contagieuse qui cause une paralysie irréversible en seulement quelques heures. Elle est potentiellement mortelle si l'infection atteint les muscles cardiaques ou le système respiratoire. Les poliovirus (PV) sont les agents étiologiques responsables de cette maladie paralytique.

En 2013, plus de 100 000 cas de paralysie flasque aigüe (PFA) ont été recensés dans le monde et seulement 0,5% (404 sujets) ont été confirmés au laboratoire comme étant des PV. Pour un cas de poliomyélite, plus de 200 sujets (enfants) sains sont susceptibles d'être infectés et d'excréter à leur tour le virus.

En 2014, une importation de poliovirus sauvage (PVS) de type 1 dans les eaux usées a été rapporté par l'OMS en Egypte alors qu'aucun cas humain n'a été rapporté. Depuis, la surveillance humaine des cas de PFA et la surveillance environnementale (SE) des souches de PV ont été renforcées au travers des laboratoires accrédités par l'OMS.

De ce fait, Madagascar a mis en place la SE depuis août 2015 pour compléter les données épidémiologiques de surveillance. Contrairement à la surveillance de PFA (où 1 cas = 1 patient), la SE consiste à échantillonner au moins 1 litre d'eaux usées d'un canal couvrant une population plus large.

L'Unité de Virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) héberge le Laboratoire National de Référence (LNR) pour la poliomyélite. En 2022, il existait vingt-huit sites de prélèvement d'eaux usées répartis au niveau de sept zones : neuf sites à Antananarivo Renivohitra (ANT), cinq à Mahajanga I (MAI), trois à Toliara I (TOL), trois à Taolagnaro (TLG), trois à Toamasina I (TOA), trois à Antsiranana I (ATI) et deux sites à Antsohihy (ATS).

## II. Faits marquants de l'année

En 2022, 279 isolats de « PV discordants » environnementaux ont été envoyés pour séquençage au laboratoire de référence régional (LRR) situé en Afrique du Sud. Les résultats du séquençage ont confirmé que 272 (97,5%) étaient des souches dérivées de la souche vaccinale de poliovirus de type 1 (VDPV1) et 7 (2,5%) étaient des souches vaccinales. La détection de ces souches VDPV1 dans des prélèvements environnementaux témoigne de la faible couverture vaccinale de la population autour des sites d'échantillonnage. Du point de vue moléculaire, le taux de mutation virale variait de 12 à 50 nucléotides de différence (1,3 à 5,5%) par rapport à la souche vaccinale de référence (Sabin1). Considérant que 1% de divergence nucléotidique correspond à une année de circulation dans la nature, ces virus ont circulé dans l'environnement pendant 16 à 66,2 mois soit environ de 1,33 à 5,5 ans.

La répartition géographique de ces souches VDPV1 est représentée dans la Figure 1. Ainsi, 53,3% (145/272) des isolats d'eaux usées ont été détectés à ANT, 30,1% (82/272) à MAI, 8,1% (22/272) à ATI, 5,1% (14/272) à TOL, 2,2% (6/272) à TLG, 1,1% (3/272) à ATS.

Malgré les campagnes de vaccination de riposte organisée par le Ministère de la Santé Publique avec ses partenaires (OMS, UNICEF, GAVI ...) en 2021 et 2022, le LNR a continué à détecter ces virus. Cette épidémie de cVDPV1 est très certainement favorisée par l'augmentation du nombre de refus à la vaccination et par les flux de migration de la population vers la capitale.

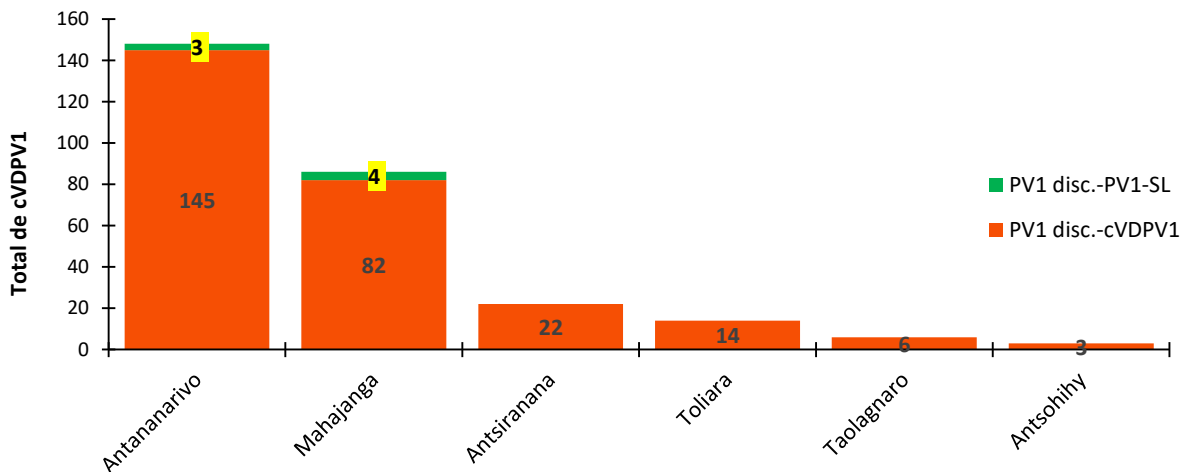


Figure 1 : Répartition des virus cVDPV1 par zone de collecte en 2022 après le séquençage des isolats ayant un résultat « Poliovirus discordant ».

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Pour l'année 2022, le LNR a traité 667 échantillons d'eaux usées dont 234 (35,1%) provenaient d'ANT, 130 (19,5%) de MAI, 78 (11,7%) de TOL, 78 (11,7%) de TLG, 69 (10,3%) d'ATI, 40 (6,3%) d'ATS et 36 (5,4%) de TOA. Pour isoler les virus, le concentrat de chaque prélèvement a été inoculé dans cinq tubes de L20B (lignée cellulaire spécifique pour isoler les PV) et trois tubes de RD (lignée permissive aux Entérovirus). Ainsi, à partir des 667 échantillons collectés, 5 336 inoculations sur cellules ont été effectuées.

Le Tableau 1 détaille le résultat d'isolement viral par échantillon et par zone : 492 (73,7%) étaient positifs en entérovirus (EV), 172 (25,7%) étaient négatifs et 3 (0,4%) sont en cours d'analyse. Parmi les échantillons positifs en EV, 247 (37,0%) isolats étaient des entérovirus non Polio (EVNP) ; 95 (14,2%) étaient suspectés pour les PV ; 150 (22,4%) étaient un mélange de PV et EVNP (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultat de l'isolement viral des échantillons d'eaux usées par zone de collecte en 2022.

District	Suspect PV	EVNP	Mélange PV + EVNP	Pos. EV	Nég. EV
Antananarivo (Centre)	52 (7,8%)	98 (14,7%)	82 (12,3%)	232 (34,9%)	2 (0,3%)
Mahajanga I (Nord-Ouest)	18 (2,7%)	50 (7,5%)	39 (5,8%)	107 (16,0%)	25 (3,7%)
Toliara I (Sud-Ouest)	10 (1,5%)	27 (4,1%)	11 (1,6%)	48 (7,2%)	30 (4,5%)
Taolagnaro (Sud-Est)	6 (0,9%)	32 (4,8%)	6 (0,9%)	44 (6,6%)	31 (4,6%)
Antsiranana I (Nord)	9 (1,3%)	19 (2,8%)	10 (1,5%)	38 (5,7%)	29 (4,3%)
Antsohihy (Nord-Ouest)	0 (0,0%)	10 (1,4%)	2 (0,3%)	12 (1,7%)	30 (4,5%)
Toamasina I (Est)	0 (0,0%)	11 (1,6%)	0 (0,0%)	11 (1,6%)	25 (3,7%)
<b>Total</b>	<b>95 (14,2%)</b>	<b>247 (37,0%)</b>	<b>150 (22,4%)</b>	<b>492 (73,7%)</b>	<b>172 (25,7%)</b>

PV : poliovirus ; EVNP : entérovirus non polio ; Pos. : positif ; Nég. : négatif ; EV : entérovirus.

#### IV. Impact

A Madagascar, les données de la surveillance environnementale ont permis de suivre l'origine de l'épidémie à cVDPV1 depuis 2021 jusqu'à aujourd'hui. Ainsi, cette épidémie a commencé à Farafangana (à l'Est) en septembre 2020 chez un cas de PFA. Cette découverte pourrait menacer la certification de Madagascar comme pays libre de la polio.

La flambée des cVDPV1 est due à la persistance d'une faible couverture vaccinale contre la poliomyélite dans la population Malagasy en raison d'une certaine réticence de la population vis-à-vis de la vaccination. Par ailleurs, les flux migratoires observés de la population de la région du Sud-Sud-Est (foyer épidémique) vers la capitale ou vers une région plus favorable en raison de la sécheresse y participent également. Suite à la découverte de ces virus VDPV1, le Ministère de la santé a effectué deux campagnes vaccinales de riposte au mois de juin et d'août au niveau de 15 régions de Madagascar et une campagne nationale de vaccination en juillet 2022.

#### V. Productions scientifiques

- Néant



Viro-Surv-Polio-PFA		Surveillance des paralysies flasques aiguës et de la poliomyélite à Madagascar	
Correspondant : <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b>	Email : <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 08/02/2023	
Responsable de l'activité : <b>Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:richter@pasteur.mg">richter@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Tous les districts de Madagascar	
Financement : <b>Organisation Mondiale de la Santé (OMS)</b>			
Mots-clés : <b>Surveillance, poliovirus, PFA, Madagascar</b>			

## I. Contexte et justification

La surveillance des paralysies flasques aiguës (PFA) et de la poliomyélite entre dans le cadre des objectifs de l'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. Les résultats pour l'année 2022 sont rapportés dans la figure 1. Il est à noter qu'aucun prélèvement n'a été adressé au LNR au mois de septembre en raison d'un problème logistique sur le terrain. Ainsi, 324 prélèvements ont été reçus au niveau de laboratoire. Le taux moyen de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) en 2022 a été de 11,4%, ce qui est supérieur au critère de la surveillance de PFA ( $\geq 10\%$ ). De plus, six prélèvements sont sortis positifs en Poliovirus (PV1 SL, PV3 SL et un mélange de type 1 et3) et deux autres en non entérovirus (NEV) (Figure 1).

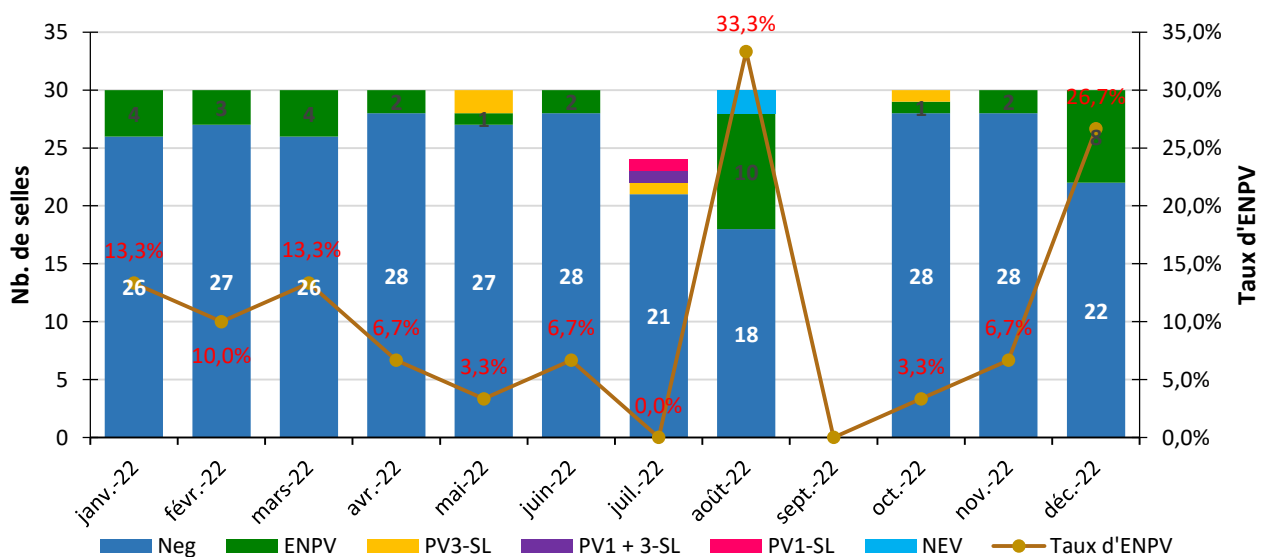


Figure 1 : Résultats de l'isolement viral et taux de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) dans des selles d'enfants sains dans la région Melaky en 2022.

De plus, depuis décembre 2021, la surveillance de la circulation des poliovirus chez les enfants sains (< 15 ans) a également été mise en place au niveau des neuf fokontany du district de Tsihombe (Région Androy). Il était initialement prévu que le point focal de district envoie au LNR Polio 15 prélèvements de selles par mois (5 prélèvements x 3 fokontany/mois avec les fokontany tournants tous les mois). Cependant, en raison de problèmes organisationnels, il a été décidé que tous les fokontany collectent tous les mois cinq enfants, soit au total 45 prélèvements par mois depuis le mois d'août 2022. A noter cependant qu'aux mois de janvier, mars, juillet, septembre et novembre, aucun prélèvement n'a été envoyé au LNR Polio. Ainsi, 195 prélèvements ont été reçus au niveau du laboratoire. Les résultats des tests d'isolement viral ont montré que trente-huit (19,5%) de ces prélèvements étaient positifs en ENPV (Figure 2).

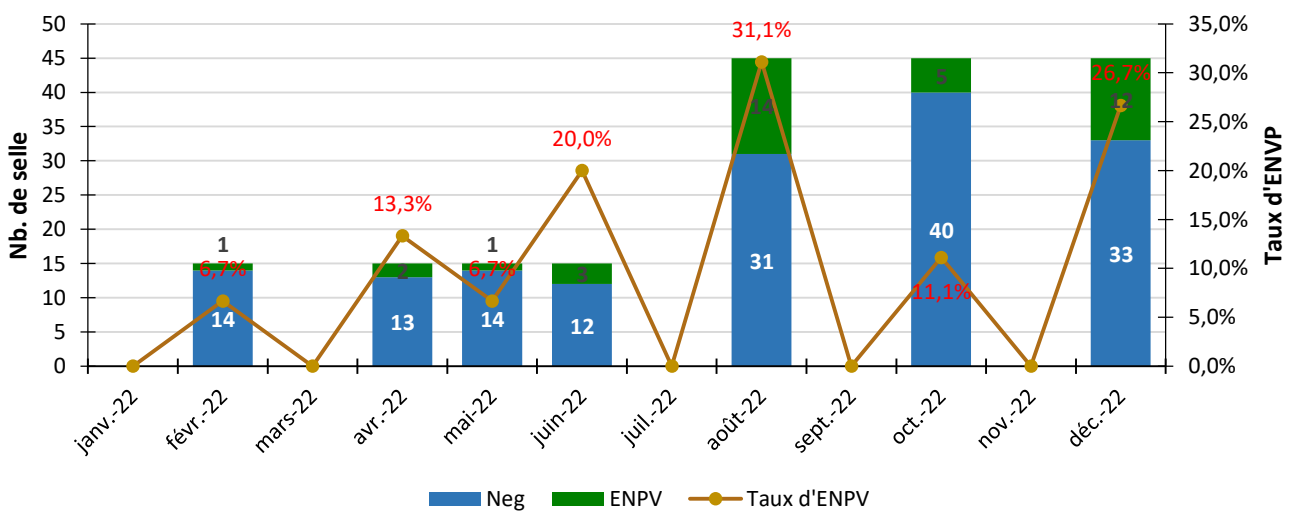


Figure 2 : Résultat de l'isolement viral et du taux de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) dans des selles d'enfants sains dans le district de Tsihombe dans la Région Androy en 2022.

### III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2022, le laboratoire a analysé 1 543 échantillons de selles parmi lesquels 1 300 (85,3%) étaient issus de cas de PFA et 243 (15,7%) de sujets contacts. Parmi les cas de PFA, six cas (12 selles) provenaient de l'île Maurice, 644 cas (1288 selles) de Madagascar. Tous les prélèvements en provenance de l'île Maurice étaient conformes (*i.e.* 1 cas avec 2 selles collectées à 24h-48h d'intervalle et dans les 14 jours après le début de la maladie). Aucun entérovirus n'a été isolé (Tableau 1).

Tableau 1 : Nombre de cas de PFA notifiés par pays et souches isolées en 2022.

Pays	Nb. de cas (Nb. de selles)	Contacts	Nb. d'isolats identifiés*
Madagascar	644 (1288)	243	190 ENPV ; 34 VDPV1 ; 30 PV3 SL ; 17 PV1 SL ; 7 NEV ; 6 PV1+3
Ile Maurice	6 (12)	0	0

\* ENPV : Entérovirus non polio ; PV SL : Poliovirus Sabin-like ; VDPV : Virus dérivé de poliovirus vaccinal ; NEV : Non entérovirus

L'isolement sur cellules et/ou l'analyse moléculaire ont permis d'identifier 190 ENPV, 34 virus dérivés de poliovirus vaccinal (VDPV) de type 1, 30 poliovirus vaccinaux de type 3 (PV3 SL), 17 poliovirus vaccinaux de type 1 (PV1 SL), sept non entérovirus (NEV) et six mélanges de PV1 et PV3 vaccinaux (PV1+3 SL) (Tableau 1). Par ailleurs, sept isolats avec un résultat « Poliovirus discordants » de type 1 ont également été identifiés. Ils ont été envoyés au laboratoire régional de référence « *National Institute for Communicable Diseases* » (NICD) en Afrique du Sud pour être séquencés dans le but de déterminer leur nature.

Les virus VDPV1 ont été isolés à partir de 34 échantillons obtenus de 13 cas de PFA (24 prélèvements) et dix prélèvements des cas contacts de PFA. Ils étaient répartis au niveau de onze districts de neuf régions de Madagascar. La divergence nucléotidique par rapport à la souche de référence (Sabin1) variait de 2,0 à 5,8%. Considérant que 1% de divergence nucléotidique correspond à une année de circulation du virus dans la nature, ces virus ont circulé dans l'environnement de 24 à 69 mois avant leur isolement (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des VDPV1 isolés en 2022.

Régions	Districts	Nb. cas (selles)	Nb. contacts	Date de collecte	Divergence nucléotidique (%)	Temps de circulation (mois)
DIANA	Ambilobe	1 (2)	0	Sem 01	3,53	42
Anosy	Betroka	0*	4	Sem 02 et 03	4,4 - 4,7	53 - 57
Sofia	Analalava	1 (2)	0	Sem 03	2,0 - 2,1	24 - 25
Menabe	Morondava	3 (6)	2	Sem 09, 12, 17 et 22	4,1 - 4,9	49 - 58
Menabe	Mahabo	2 (4)	0	Sem 12 et 21	4,5 - 4,6	54 - 56
Sud-Ouest	Ampanihy	1 (2)	0	Sem 19	4,50	54
Androy	Ambovombe	1 (1)	0	Sem 29	3,42	41
SAVA	Antalaha	1 (1)	0	Sem 28	5,78	69
Analamanga	Antananarivo Renivohitra	1 (2)	1	Sem 37 et 43	4,6 - 5,1	56 - 61
Ihorombe	Ihosy	1 (2)	0	Sem 38	5,0-5,2	60 - 62
SAVA	Andapa	1 (2)	3	Sem 38 et 43	4,2 - 4,3	50 - 52
<b>Récapitulatif</b>		<b>13 (24)</b>	<b>10</b>	<b>Sem 01 à 43</b>	<b>2.0 – 5,8</b>	<b>24 - 69</b>

Sem. : semaine ; \* le cas index a été collecté en 2021 et les cas contacts en 2022.

En termes de performance de la surveillance, 96,7% des échantillons ont été collectés en adéquation avec les recommandations. Par rapport à l'année 2021, il y a eu une petite régression sur la durée d'acheminement des échantillons du terrain au laboratoire ( $\leq 72$ h). Le taux d'isolement d'ENPV a été de 12,4% (190/1531) (Tableau 3). Il était de 10,9% (140/1288) chez les cas de PFA et de 20,6% parmi les sujets contacts (50/243).

En 2022, les 114 districts sanitaires de Madagascar (100%) ont notifié au moins un cas de PFA.

Tableau 3 : Performance de la surveillance des cas de PFA à Madagascar de 2020 à 2022.

Critères	Performance attendue	2020	2021	2022
Nombre de cas de PFA	176	635	604	644
Nombre d'échantillons analysés	352	2515	1654	1531
Echantillons adéquats	≥ 80%	92,5%	96,4%	96,3%
Réception au labo ≤ 3 jours	≥ 80%	53,0%	68,4%	66,6%
Rendu des résultats ≤ 14 jours	≥ 80%	54,8%	93,5%	95,1%
Taux d'Entérovirus non polio isolés	≥ 10%	11,8%	12,7%	12,4%
Poliovirus isolés	-	29	127	87
Résultat "Proficiency test" isolement	≥ 90%	100%	90%	-
Résultat "Proficiency test" DIT et VDPV	≥ 90%	90%	100%	100%

*DIT : Différenciation intratypique ; VDPV : Virus dérivé de poliovirus vaccinal*

#### IV. Impact

La surveillance des cas de PFA à Madagascar est fonctionnelle. Elle a permis en 2022 d'isoler des virus de type VDPV1 dans les districts d'Ambilobe, Betroka, Analalava, Morondava, Mahabo, Ampanihy, Ambovombe, Antalaha, Antananarivo Renivohitra, Ihosy, Andapa. Par ailleurs, il y a encore sept isolats ayant un résultat « Poliovirus discordants » de type 1 qui ont été envoyés au laboratoire régional en Afrique du Sud pour être séquencés.

L'analyse des séquences de ces virus a montré une divergence nucléotidique de 2,0% à 5,8% par rapport à la souche de référence (Sabin1). Ceci suggère qu'ils ont circulé au moins deux ans dans le milieu naturel. Au final, l'analyse phylogénétique des souches a permis de les classer comme VDPV1 circulants (VDPV1c).

A Madagascar, l'épidémie à VDPV1 a commencé en septembre 2020. En dépit de deux campagnes de vaccination organisées en 2021 au niveau de quinze régions et d'une campagne nationale de vaccination en juillet 2022, le LNR continue à en détecter en 2023. Toutefois, aucun PVS ni PV2 n'a été détecté en 2022.

Enfin, le LNR Polio a passé le test de compétence pour la différenciation intratypique en temps réel avec un score de 100%. Nous sommes en attente du résultat du test de compétence pour l'isolement viral.

#### V. Productions scientifiques

- Néant

Viro-Surv-Rage		Surveillance laboratoire de la rage à Madagascar	
Correspondant : <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b>		Email : <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 31/01/2023
Responsable(s) de l'activité : - <b>Soa Fy ANDRIAMANDIMBY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:soafy@pasteur.mg">soafy@pasteur.mg</a> - <b>Lalaina Harivony Nomenjanahary</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:lalaina@pasteur.mg">lalaina@pasteur.mg</a> - <b>Vincent Lacoste</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:vlacoste@pasteur.mg">vlacoste@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Financement : <b>Institut Pasteur de Madagascar</b>			
Mots-clés : <b>Rage, surveillance</b>			

## 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, il s'agit d'une biopsie de peau prélevée au niveau de la nuque, d'un prélèvement de cerveau, d'un échantillon de liquide céphalo-rachidien ou d'échantillons séquentiels de salive. 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 2022, le LNR a participé à un essai inter-laboratoires organisé dans le cadre d'un projet de recherche financé par l'Institut Pasteur à Paris (Programme transversal de Recherche N°237 ; fiche **Viro-FiTeRaD**). Le LNR a également validé la technique de prélèvement rapide par voie occipitale.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2022, le LNR a reçu des échantillons prélevés sur deux cas humains suspects et 38 échantillons d'animaux.

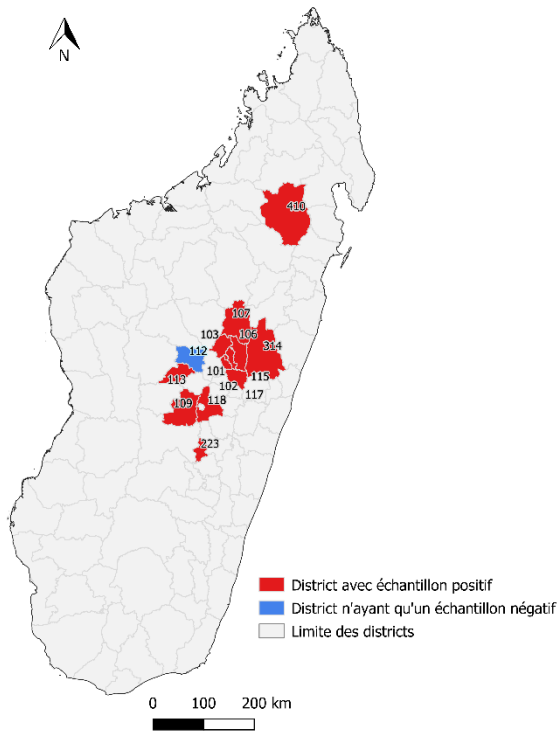
### Cas suspects humains :

- Un échantillon de biopsie de peau et de biopsie cérébrale d'un cas suspect en provenance de Soavinandriana Itasy. Ce cas a été confirmé positif ;
- Un échantillon de salive d'un cas suspect en provenance d'Antananarivo Renivohitra. Ce cas n'a pas été confirmé au laboratoire.

**Cas suspects animaux :** sur les 38 échantillons d'animaux, les échantillons de chiens prédominaient correspondant à 84,2% (n=32) des échantillons, suivis de ceux de chat (n=4 ; 10,5%), de zébu (n=1 ; 2,6%) et de porc (n=1 ; 2,6%). Les échantillons provenaient de 14 districts, majoritairement de la région Analamanga. La circulation rabique a été confirmée pour 13 d'entre eux (Figure 1). Les animaux étaient mordeurs dans 78,9% des cas. Parmi les 38 échantillons animaux reçus, 27 étaient positifs au virus de la rage. Les résultats par espèce sont représentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats des analyses rage effectuées sur les différents échantillons animaux reçus en 2022.

Espèce animale	Reçus	Positifs	% positivité
Chien	32	24	75,0
Chat	4	1	25,0
Bovin	1	1	100
Porc	1	1	100



D_CODE	DISTRICT	Positifs/Testés
101	Antananarivo Renivohitra	7/13
117	Antananarivo Atsimondrano	2/4
102	Antananarivo Avaradrano	6/7
103	Ambohidratrimo	1/1
115	Andramasina	1/1
107	Anjozorobe	2/2
118	Antsirabe II	1/1
109	Betafo	1/1
106	Manjakandriana	1/1
112	Miarinarivo	0/1
113	Soavinandriana	2/2
223	Manandriana	1/1
410	Mandritsara	1/1
314	Moramanga	1/2

Figure 1 : Origine géographique des échantillons reçus.

#### 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 afin de répondre à l'objectif d'élimination de la rage humaine transmise par les chiens en 2030.

#### V. Productions scientifiques

##### V.1. Publications

- Néant

##### V.2. Communications orales

- **Pistes d'amélioration de la Surveillance Laboratoire de la Rage à Madagascar.** Volasoa MH, Andriamandimby SF, Razafindraibe NHP, Razafindramparany MH, Nomenjanahary LH, Guis H, Kassie D, Lacoste V, Dreyfus A. 3<sup>ème</sup> Congrès de Recherche en Santé de l'Océan Indien. Le 10 novembre 2022. La Réunion, France.

##### V.3. Communications affichées

- Néant

Viro-Surv-SARI-RSV		Surveillance hospitalière du VRS associé aux infections respiratoires aiguës sévères chez les enfants de moins de 5 ans	
Correspondant : <b>Vincent LACOSTE</b>		Email : <a href="mailto:ylacoste@pasteur.mg">ylacoste@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	
Co-investigateurs de l'IPM : - <b>Norosoia RAZANAJATOVO</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:norosoia@pasteur.mg">norosoia@pasteur.mg</a> - <b>Joelinotahiana RABARISON</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:rjoely@pasteur.mg">rjoely@pasteur.mg</a> - <b>Arvé RATSIMBAZAFY</b> , Unité de Virologie, <a href="mailto:arve@pasteur.mg">arve@pasteur.mg</a>		Date de rédaction 07/02/2023 Lieux des travaux Madagascar Budget total 162 613,75€	
Co-investigateur hors IPM : - <b>Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Épidémiologique et Riposte (DVSSER), Ministère de la Santé Publique</b>			
Date de début : <b>01/01/2020</b>	Date de fin : <b>31/09/2026</b>		
Financements : - <b>USAID</b> : Research, Innovation, Surveillance and Evaluation (RISE) Project (Cooperative Agreement N° 72068719CA00001) - <b>CDC CoAg</b> : pour la surveillance SARI (Cooperative Agreement N° NU51IP000932)			
Mots-clés : <b>VRS, SARI, surveillance, hôpital, Madagascar</b>			

## 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 cinq 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 année 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 globaux étaient de :

- Détecter et suivre en temps réel la circulation du VRS afin d'identifier les cycles épidémiques ;
- Identifier les signes et symptômes cliniques associés aux infections par le VRS afin de proposer des définitions de cas pour le VRS dans différents groupes d'âge ;
- Déterminer l'âge et les groupes à risque pour les maladies graves liées au VRS ;
- Partager les informations cliniques et biologiques aux décideurs nationaux et internationaux ;
- Partager les souches de VRS pour une analyse comparative mondiale et prise en compte dans le développement de vaccins.

## III. Méthodes

Cinq hôpitaux sont impliqués dans cette activité : le Centre Hospitalier de Soavinandriana (Cenhosoa), le Centre Hospitalier Universitaire Mère et Enfant de Tsaralalana (CHUMET), le Centre Hospitalier Universitaire Mère et Enfant d'Ambohimandra (CHUMEA), le Centre Hospitalier Universitaire Andrainjato (CHUA) à Fianarantsoa et le Centre Hospitalier Universitaire Analakininina de Toamasina (CHUAT). Cette surveillance biologique hospitalière est axée majoritairement sur les enfants âgés de moins de cinq ans,

principales cibles des infections à VRS. Toutefois, toutes les tranches d'âges répondant à la définition des cas étaient incluses. Aussi, comme les définitions de cas utilisées se joignent à celles des autres virus respiratoires, nous avons renforcé le diagnostic d'autres virus respiratoires d'intérêt au niveau hospitalier afin de caractériser tous les cas graves.

Un prélèvement nasopharyngé a été effectué pour chaque cas suspect pour une confirmation biologique de VRS au laboratoire. Aussi, tous les prélèvements reçus ont été testés pour la grippe, la COVID-19, et le rhinovirus. Un sous-ensemble d'échantillons positifs pour le VRS a été sélectionné pour un séquençage génomique par *next generation sequencing* (NGS) afin d'identifier le profil génétique des souches circulantes.

#### IV. Résultats et discussion

Au total, 1 548 échantillons ont été collectés dans les cinq hôpitaux. L'âge moyen des patients inclus était de 3,2 ans dont la plupart âgés de moins de six mois (38,6% ; 598/1548). Comme chaque année, une épidémie de VRS s'est produite entre février et avril 2022 avec un taux de positivité de 23,5% (364/1548). La grippe, le SARS-CoV-2, et le rhinovirus ont été détectés respectivement chez 8,7% (134/1548), 5,1% (79/1548), et 13,3% (206/1548) des cas, respectivement. La toux ( $p=0,02$ ), la dyspnée ( $p<0,001$ ), l'écoulement nasal ( $p=0,01$ ) et le tirage intercostal ( $p=0,05$ ) ont été les principaux 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 biologique. Les groupes d'âge de 6-12 mois (OR=0,45) et de 12-36 mois (OR=0,12) présentaient moins de risque d'être infectés par le VRS en comparaison du groupe d'âge <6 mois. Ce dernier devra être au minimum priorisé pour la vaccination, lorsqu'un vaccin anti-VRS sera disponible. Au total, 23 prélèvements positifs au VRS ont été séquencés par NGS Illumina (détails des résultats dans la fiche **Viro-ViReSy**).

#### V. Impact

Les données factuelles obtenues telles que la charge de morbidité, les caractéristiques cliniques et les groupes à risque d'infections sévères vont être partagées avec les autorités sanitaires afin de guider (i) les futures recommandations nationales et internationales pour la vaccination et le traitement contre le VRS et les autres pathogènes respiratoires; et (ii) les meilleures pratiques pour la surveillance des infections causées par ces virus respiratoires chez les moins de cinq ans, y compris le mauvais usage des antibiotiques. Aussi, les séquences génomiques obtenues seront mises à disposition à travers la plateforme GISAID de l'OMS.

#### VI. Productions scientifiques

##### VI.1. Publications

- **Results from the second WHO external quality assessment for the molecular detection of respiratory syncytial virus, 2019-2020.** Williams T\*, Jackson S\*, Razanajatovo N, Heraud JM, Dussart P, et al. *Influenza Other Respir Viruses*. Accepté

##### VI.2. Communications orales

- **Integrated surveillance of Respiratory Syncytial Virus into the SARI surveillance system in Madagascar.** Razanajatovo NH, Randriambolamanantsoa TH, Rabarison JH, Ankasitrahana MF, Ratsimbazafy A, Raherinandrasana AH, Heraud JM, Dussart P, Lacoste V. WHO Meeting to Review Progress in Phase 2 of the VRS Surveillance Based on GISRS. Du 29 novembre au 1<sup>er</sup> décembre 2022. Amman, Jordan.



### VI.3. Communications affichées

- **Impact of Covid-19 pandemic on the circulation patterns of RSV in comparison to influenza in Madagascar, 2020-2022.** [Razanajatovo NH](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), [Rabarison J](#), [Ratsimbazafy A](#), [Ankasitrahana MF](#), [Raherinandrasana AH](#), [Randrianasola L](#), [Heraud JM](#), [Dussart P](#), [Lacoste V](#). 12<sup>th</sup> International RSV Symposium (RSV2022). Du 29 septembre au 2 octobre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
- **Unraveling the circulation dynamics of RSV based on 12 years of ARI surveillance in Madagascar (2011-2022).** [Randriambolamanantsoa TH](#), [Razanajatovo NH](#), [Ranaivoson C](#), [Randrianasolo L](#), [Rabarison J](#), [Rabemananjara HA](#), [Ratsimbazafy A](#), [Dussart P](#), [Heraud JM](#), [Lacoste V](#). 12<sup>th</sup> International RSV Symposium (RSV2022). Du 29 septembre au 2 octobre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.

## 4. Laboratoires de services et CVI

CBC		Laboratoire de Biologie Médicale	
Correspondant : <b>Frédérique RANDRIANIRINA</b>	Email : <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 23/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Frédérique RANDRIANIRINA</b> , CBC, <a href="mailto:frederique@pasteur.mg">frederique@pasteur.mg</a> - <b>Elisoa RATSIMA</b> , CBC, <a href="mailto:elisoa@pasteur.mg">elisoa@pasteur.mg</a> - <b>Lovaso RAMPARANY</b> , CBC, <a href="mailto:lova@pasteur.mg">lova@pasteur.mg</a> - <b>Vololonantenaina Clairette RAHARISOLO</b> , LACP <a href="mailto:claire@pasteur.mg">claire@pasteur.mg</a> - <b>Nasolo henintsoa RAMAMBATIANA</b> , LACP <a href="mailto:henintsoar@pasteur.mg">henintsoar@pasteur.mg</a> - <b>Narindra RAKOTONANAHARY</b> , LACP <a href="mailto:narindra@pasteur.mg">narindra@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Examens de Biologie Médicale, accréditation, norme EN ISO 15189, ouverture 24h/24 et 7j/7</b>			

## I. Contexte et justification

Le Centre de Biologie Clinique (CBC) est un Laboratoire de biologie polyvalente qui met ses compétences et ses capacités techniques au service du public en lui offrant le plus large éventail possible d'analyses médicales réalisées dans les meilleures conditions de fiabilité, de réactivité, de coût et de disponibilité car le laboratoire à Ambatofostikely est ouvert 7j/7 et 24h/24. Le laboratoire est accrédité par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189.

Le plateau technique comprend quatre secteurs d'activités : hématologie, bactériologie, biochimie et sérologie, anatomocytopathologie. Il travaille en collaboration avec le laboratoire CERBA pour la sous-traitance des analyses qu'il ne réalise pas au sein du laboratoire.

Il est aussi Centre national de référence des salmonelles, shigelles et du choléra avec le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE), et Centre biologique national de surveillance de la résistance aux antibiotiques en collaboration avec l'Unité de Bactériologie expérimentale (UBE).

L'accueil et le secrétariat constituent le secteur pré- et post-analytique. Les panels d'analyses sont présentés dans le catalogue du laboratoire qui est en ligne (<http://www.pasteur.mg>). Un manuel de prélèvement avec toutes les recommandations relatives à l'étape pré-analytique des analyses est aussi disponible en ligne et au laboratoire.

## II. Faits marquants de l'année

- L'année 2022 a été marquée par une hausse des activités du laboratoire de 5% par rapport en 2021 avec la prise en charge de **218 295** dossiers.
- Renouvellement de l'accréditation et extension de la portée sur la sérologie microbienne par le COFRAC selon la norme NF EN ISO 15189 notifié le 1<sup>er</sup> septembre 2022.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le CBC en collaboration avec l'UBE est Centre Biologique national de référence de la résistance aux antibiotiques.

En 2022, le CBC a pris en charge **20 818** échantillons pour examens bactériologiques (tableau 2), dans le cadre de ses activités de diagnostic.

Tableau 1 : Répartition des différents types de prélèvements et principales bactéries isolées.

Types de prélèvements	N	Bactéries fréquemment isolées
ECBU	10 782	- <i>E. coli</i> - Autres entérobactéries - <i>Enterococcus</i> - Autres bactéries
Prélèvements génitaux	5 430	- <i>E. coli</i> - <i>S. agalactiae</i> - Autres enterobactéries - <i>Chlamydia trachomatis</i> - <i>N. gonorrhoeae</i>
Coprocultures	883	- <i>Campylobacter</i> - Shigelles - Salmonelles
Hémocultures	1 290	- Enterobactéries - Bacilles Gram négatif (BGN) non fermentaires - <i>Staphylococcus</i> spp
Prélèvements respiratoires (expectorations, lavages broncho alvéolaires)	636	- <i>S. pneumoniae</i> - Entérobactéries - <i>H. influenzae</i>
Prélèvements de suppurations superficielles	608	- Enterobactéries - <i>S. aureus</i>
Prélèvements de suppurations profondes	176	- Enterobactéries - BGN non fermentaires
Prélèvements de la sphère ORL	226	- <i>H. influenzae</i> - <i>S. pneumoniae</i> - Levures et Champignons
Prélèvements de Bactériologie diverse	28	- Enterobactéries
Liquides de ponction (LCR, Ascite, liquide pleural, ...)	726	- Enterobactéries - <i>S. pneumoniae</i>
Bout de cathéter ou dispositifs médicaux	33	- Enterobactéries - BGN non fermentaires

Sur les **20 818** prélèvements, le laboratoire a isolé et identifié **3 391** 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.

Les antibiogrammes ont été réalisés conformément aux référentiels EUCAST CASFM 2021.

Tableau 2 : Résistance des entérobactéries aux antibiotiques, exprimée en pourcentage.

Genre ou espèce	TOTAL	AMP	AMC	CRO et /ou CTX	CIP	AMIK	GEN	CARBA
<i>E. coli</i>	1 668	83%	32%	42%	53	5	31%	5%
<i>Proteus</i>	82	71%	25%	29%	22	9	31 %	17%
<i>Klebsiella</i>	371	NA*	32%	49%	55	6	39 %	7%
<i>Enterobacter</i>	138	NA*	NA*	68%	51	25	54 %	15%
<i>Citrobacter</i>	37	NA*	NA*	41%	40	8	30 %	11%
Entérobactéries spp	124	87%**	61%**	37%	51	28	39 %	3%
<b>Entérobactéries</b>	<b>2 420</b>	<b>90%</b>	<b>54%</b>	<b>42% (vs 33% en 2021)</b>	<b>45%</b>	<b>14% (vs 12% en 2021)</b>	<b>37%</b>	<b>10% (vs 4,5% en 2021)</b>

AMP : ampicilline ; AMC : amino penicilline + acide clavulanique ; CRO : ceftriaxone ; CTX : cefoxitine (C3G) ; CIP : ciprofloxacine ; AMIK : amikacine ; GEN : Gentamicine ; CARBA : carbapénème (ertapénème) ; \*Résistance naturelle ; \*\* Résistance naturelle pour certaines espèces.

Note :

Les Enterobacter spp sont les bactéries les plus résistantes parmi la famille des entérobactéries ;

Les bactéries RESISTANTES aux Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G : CRO, CFX) sont fréquemment MULTIRESISTANTES avec les fluoroquinolones et aminosides.

Les bactéries RESISTANTES aux Carbapénèmes et à l'Amikacine sont principalement des souches nosocomiales.

**On note une hausse de la résistance aux C3G, à l'Amikacine et aux Carbapénèmes.**

Tableau 3 : Résistance des BGN non fermentaires aux antibiotiques, exprimée en pourcentage.

Genre ou espèce	TOTAL	TCC	TZP	CAZ	FEP	IMI	AMIK	LEVO
<i>Pseudomonas spp</i>	149	I : 20% R : 63%	I : 24% R : 50%	I : 40,3% R : 40%	I : 46,3% R : 31%	I : 56% R : 23%	R : 15%	I : 46% R : 41%
<i>Acinetobacter spp</i>	96	R : 66%	R : 69%	R : 75%	R : 60%	R : 46%	R : 21%	R : 56%

TCC : ticarcilline + acide clavulanique ; TZP : piperacilline + tazobactam ; CAZ : ceftazidime (C3G) ; FEP : cefpirome (C4G) ; IMI : imipénème ; LEVO : levofloxacine ; I : intermédiaire ; R : résistant.

Note : Les BGN non fermentaires sont souvent isolées à partir de prélèvements hospitaliers.

Les bactéries RESISTANTES aux C3G (CAZ) sont fréquemment MULTIRESISTANTES avec les fluoroquinolones et les aminosides.

**On note une hausse très importante de la résistance aux C3G, à l'association TZP et à l'Imipénème.**

Tableau 4 : Résistance de *S. aureus* aux antibiotiques, exprimée en pourcentage.

Genre ou espèce	TOTAL	METI-R	ERY	GENTA	VANCO
<i>S. aureus</i>	274	15%	26%	25%	NT

METI-R : Résistant à la méticilline ; ERY : érythromycine ; GENTA : gentamycine ; VANCO : vancomycine.  
NT : non testé.

Note : Les souches METICILLINE RESISTANTES sont souvent isolées à partir de prélèvements hospitaliers.

**On note une hausse significative de la résistance à l'érythromycine.**

Tableau 5 : Résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques, exprimée valeur absolue.

Genre ou espèce	TOTAL	PSDP	ERY	CRO	VANCO
<i>S. pneumoniae</i>	17	5*	7*	2*	0

Pneumocoques à sensibilité diminuée aux pénicillines ; ERY : érythromycine ; CRO : ceftriaxone ; VANCO : vancomycine ; PSDP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

\*Nombre de souches résistantes.

Tableau 6 : Résistance d'*H. influenzae* aux antibiotiques, exprimée en valeur absolue.

Genre ou espèce	TOTAL	AMC	NAL	SXT
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	13*	3*	11*

AMC : amino pénicilline + acide clavulanique ; NAL : acide nalidixique ; SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprime.

\*Nombre de souches résistantes.

Tableau 7 : Résistance de *S. agalactiae* aux antibiotiques, exprimée en pourcentage.

Genre ou espèce	TOTAL	AMP	ERY	SXT	GLYCO
<i>S. agalactiae</i>	81	0%	31%	10%	0%

AMP : ampicilline ; ERY : érythromycine ; SXT : sulfaméthoxazole-triméthoprime ; GLYCO : glycopeptides.

Tableau 8 : Résistance de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques, exprimée en valeur absolue.

Espèce ou genre	TOTAL	CIP	CRO	SPCTINO	AZYT
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	29	28*	0	2*	*7

CIP : ciprofloxacine ; CRO : ceftriaxone ; SPCTINO : spectinomycine ; AZYT : azytromycine.

\*Nombre de souches résistantes.

Tableau 9 : Résistance des *Enterococcus* spp aux antibiotiques, exprimée en pourcentage.

Espèce ou genre	TOTAL	AMP	FQ	VANCO
<i>Enterococcus faecalis</i>	277	18,4%	30%	0
<i>Enterococcus faecium</i>	25	18*	25*	5*
<i>Enterococcus</i> spp	8	1*	3*	3*( <i>E. gallinarum</i> )

\*Nombre de souches résistantes.

## IV. Laboratoire d'anatomocytopathologie (LACP)

En 2022, le LACP a pris en charge 6 580 dossiers répartis comme suit :

- 4 034 prélèvements pour frottis cervico-utérins :
  - o 96% étaient négatifs pour une lésion maligne ou intra-épithéliale ;
  - o 4% présentaient une atypie des cellules malpighiennes (3%) ou une atypie glandulaire (1%).
- 1 941 prélèvements pour examens anatomopathologique et/ou immunohistochimique :
  - o 865 soit 45% de tous les diagnostics correspondaient à des pathologies tumorales.
    - Tout âge et sexe confondus, 61% des pathologies tumorales diagnostiquées étaient des tumeurs malignes primitives (525/865), 35% (300/865) des tumeurs bénignes et 4% (40/865) des tumeurs secondaires ou métastatiques ;
    - Les cancers primitifs étaient prédominants chez les femmes dans 71% des cas (373/525) avec un sex ratio de 0.71 et un âge moyen de 54 ans ;
    - Tout âge et sexe confondus, le cancer primitif le plus fréquemment diagnostiqué était le cancer du sein dans 40% des cas (211/525) suivi du cancer colo-rectal dans 10% des cas (51/525) et du cancer du col de l'utérus dans 8% des cas (40/525).
- 605 demandes de cytologie diverse dont :
  - o 72% de liquide pleural, liquide d'ascite et lavage broncho-pulmonaire ;
  - o 6% de cytoponction mammaire ;
  - o 4% de cytoponction thyroïdienne ;
  - o 18% autres liquides.

## V. Impact

L'ouverture du laboratoire 24h/24 et 7j/7 au public et le rendu des résultats demandés en urgence dans un délai de deux heures contribue à une meilleure prise en charge des patients.

Le laboratoire en tant que centre biologique national de la résistance des bactéries aux antibiotiques contribue à la prestation de conseil pour les stratégies thérapeutiques des infections bactériennes.

## VI. Productions scientifiques

### VI.1. Publications

- **Assessment of surveillance predictors to suspect respiratory syncytial virus, influenza, and Streptococcus pneumonia infections in under 5-year-old children in Madagascar.** Razanatovo NH, Razanatovo NH, Andrianirina ZZ, Andriatahina T, Guillebaud J, Harimanana A, Ratsima EH, Rakotoariniaina H, Orelle A, Ratovoson R, Irinantenaina J, Rakotonanahary DA, Ramparany L, Randrianirina F, Heraud JM\*\*, Richard V\*\*. *IJID Regions*. 2022; 2:82-89. doi: 10.1016/j.ijregi.2021.12.003. **IF: 0**
- **Excess risk of subsequent infection in hospitalized children from a community cohort study in Cambodia and Madagascar.** Rambliere L, Kermorvant-Duchemin E, De Lauzanne A, Collard JM, Herindrainy P, Vray M, Garin B, Zafitsara Zo A, Rasoanaivo F, Rakotoarimanana FMJ, Raheliarivao BT, Niokkhor Diouf JB, Ngo V, Lach S, Long P, Borand L, Sok T, Youssouf Abdou A, Padget M, Madec Y, Guillemot D\*\*, Delarocque-Astagneau E\*\*, Huynh BT\*\*. *Int J Epidemiol*. 2022;51(5):1421-1431. doi: 10.1093/ije/dyac048. **IF: 9,685**
- **Factors associated with anaemia among preschool-age children in underprivileged neighbourhoods in Antananarivo, Madagascar.** Randrianarisoa MM, Rakotondrainipiana M, Randriamparany R, Andriantsalama PV, Randrianarijaona A, Habib A, Robinson A, Raharimalala L, Hunald FA, Etienne A, Collard JM, Randrianirina F, Barouki R, Pontoizeau C, Nestoret A, Kapel N,

- Sansonetti P, Vonaesch P, Rendremanana RV. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1320. doi: 10.1186/s12889-022-13716-6. **IF: 4,135**
- **Multi-metastatic hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of case.** Rakotoarivo T, Tomboravo C, Razakanaivo M, Rajaonarison NNO, Raharisolo C, Rafaramino F. *Journal of Cancer Therapy*. 2022;13(5):304-309. doi: 10.4236/jct.2022.135026. **IF: 0,2**
  - **Prevalence and factors associated with faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales among peripartum women in the community in Cambodia.** De Lauzanne A, Sreng N, Foucaud E, Sok T, Chon T, Yem C, Hak V, Heng S, Soda L, Gouali M, Nadimpalli M, Inghammar M, Rabenandrasana MAN, Collard JM, Vray M, Le Hello S, Kerleguer A, Piola P, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Huynh BT, Borand L, on behalf of the BIRDY study group [Andrianirina ZZ, Diatta M, Diouf JP, Sarr FD, Faye J, Goyet S, Herindrainy P, Kermorvant-Duchemin E, Lach S, Ngo V, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Raheliarivao BT, Randrianirina F, Seck A, Tarantola A, and Youssouf AA]. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(10):2658-2666. doi: 10.1093/jac/dkac224. **IF: 5,758**
  - **Putative biomarkers of environmental enteric disease fail to correlate in a cross-sectional study in two studies sites in Sub-Saharan Africa.** Vonaesch P, Winkel M, Kapel N, Nestoret A, Barbot-Trystram L, Pontoizeau C, Barouki R, Rakotondrainipiana M, Kandou K, Andriamanantena Z, Andrianonimiadana L, Habib A, Rodriguez-Pozo A, Hasan M, Vigan-Womas I, Collard JM, Gody JC, Djorie S, Sansonetti PJ, Randremanana RV and on behalf of the AfriBiota Investigators [Bastaraud A, Randriamparany RN, Andriantsalama PV, Randrianirina F]. *Nutrients*. 2022;14(16):3312. doi: 10.3390/nu14163312. **IF: 6,706**

## VI.2. Communications orales

- Néant

## VI.3. Communications affichées

- Néant



LHAE		Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement	
Correspondant : <b>Alexandra BASTARAUD</b>	Email : <a href="mailto:abastaraud@pasteur.mg">abastaraud@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Alexandra BASTARAUD</b> , LHAE, <a href="mailto:abastaraud@pasteur.mg">abastaraud@pasteur.mg</a> - <b>Radoniaina RAKOTONDRAMARY</b> , LHAE, <a href="mailto:pascaline@pasteur.mg">pascaline@pasteur.mg</a>		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 selon la norme EN ISO 17025 (Accréditation COFRAC n°1-1872, portée disponible sur le site [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr)) pour la recherche, l'isolement, l'identification et la confirmation de *Salmonella* spp., dont *Salmonella* Typhi et Paratyphi, sur les produits destinés à la consommation humaine, à l'alimentation animale et sur les échantillons d'environnement du secteur agro-alimentaire. *Salmonella* est un critère de sécurité des denrées alimentaires.

Le LHAE réalise également la recherche, l'isolement, l'identification et la confirmation des *Vibrio* potentiellement entéropathogènes dans le cadre du plan national de surveillance des produits de la mer. Le laboratoire est centre national de référence des salmonelles, des shigelles et de *Vibrio cholerae*, conjointement avec le Centre de Biologie Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar (CBC).

## II. Faits marquants de l'année

- Mise en place de la détermination des *Vibrio* spp. en recherche des espèces de *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae* et *Vibrio vulnificus* potentiellement entéropathogènes, selon la norme EN ISO 21872-1 ;
- Mise en place de méthodes de détection des *Salmonella* plus rapides (VIDAS UP Salmonella bioMérieux en 48h) et plus sélectives (IRIS SALMONELLA BLOKAR Diagnostics) ;
- Mise en place de méthodes immuno-enzymatiques (VIDAS) pour *Campylobacter* spp. et *E. coli* O157.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le laboratoire a pris en charge 4 343 dossiers (contre 2 848 en 2021) dont 82% sont couverts par l'accréditation COFRAC. Cela représente 15 394 échantillons, soit une augmentation de 25% par rapport à 2021 (Tableau 1) et 56 315 analyses (+28%).

Tableau 1 : Volume d'activité du LHAE par secteur de 2019 à 2022 (en nombre d'échantillons).

Secteurs	2019	2020	2021	2022
Microbiologie alimentaire	7 982	7 022	8 254	9 715 (+18%)
Microbiologie des eaux	2 621	1 681	2 180	3 306 (+52%)
Chimie des eaux	1 311	1 187	1 321	1 598 (+21%)
Micropolluants	-	-	552	775 (+40%)
<b>Total</b>	<b>11 914</b>	<b>9 890</b>	<b>12 306</b>	<b>15 394 (+25%)</b>

Au cours de l'année 2022, le laboratoire a réalisé 6 195 recherches de *Salmonella* spp. dans des échantillons alimentaires et en environnement de production (Tableau 2). 14 souches ont été isolées exclusivement dans des produits à base de volaille, soit des poulets entiers (5), de la charcuterie crue de

volailles (8) ou des produits traiteurs contenant du magret de canard (1). Près de 10% des produits à base de volaille analysés (14/136) étaient porteurs de Salmonelles, contre 0,2% en général. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Enteritidis a été identifié dans 11 sur 14 isolats alimentaires.

Tableau 2 : Volume des activités de surveillance des bactéries pathogènes alimentaires, 2022.

Activités	Echantillons (n)	Isolats (n)	Echantillons positifs (%)
<i>Salmonella</i> spp.	6 195	14	0,2
<i>Listeria</i> spp.	631	0	0
<i>Vibrio</i> spp.	495	9	1,8
<i>Campylobacter</i> spp.	130	5	3,8
<i>Shigella</i> spp.	29	0	0
<b>Total</b>	<b>7 480</b>	<b>28</b>	<b>0,4</b>

Dans le cadre du plan national de surveillance des *Vibrio* potentiellement entéropathogènes dans les produits de la mer, 495 échantillons de crevettes et de crabes ont été analysés. Neuf isolats ont été confirmés comme *Vibrio parahaemolyticus* (*toxR+*, codant pour un activateur transcriptionnel), mais non producteurs de facteurs de virulence (*tdh-* et *trh-*, codant pour l'hémolyse). Hormis *Salmonella* et *Vibrio*, *Listeria monocytogenes* et *shigella* spp. sont recherchés, principalement dans des produits d'exportation, comme la vanille et autres épices. *Campylobacter* spp. a été recherché dans la viande de volaille, principale origine de cette zoonose. Cinq isolats ont été confirmés comme positifs au spectromètre de masse MALDI-TOF.

Dans le cadre de ses missions de CNR, le LHAE a sérotypé huit isolats cliniques (contre six en 2021) et a participé à deux contrôles qualité externes. Pour les isolats cliniques, il s'agissait de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi (4), serovar Typhimurium (2), serovar Budapest (1) et serovar paratyphi C (1).

#### IV. Impact

Le laboratoire renforce les outils analytiques afin de détecter la présence des principales zoonoses dans les produits agro-alimentaires et agricoles. Au centre d'importants enjeux économiques, les filières comme les produits halieutiques, les épices ou le chocolat bénéficient de l'accréditation du laboratoire pour l'analyse des pathogènes alimentaires. Cet outil est également indispensable pour sécuriser les filières volailles et zébus, candidates à l'exportation vers l'Union Européenne. La maîtrise des risques d'infection et de dissémination d'agents zoonotiques dans les filières de production est également capitale pour la sécurité des produits alimentaires proposés aux consommateurs.

#### V. Productions scientifiques

- Néant

SM-CVI		Centre de Vaccinations Internationales	
Correspondant : <b>Ravoniaina RAMIANDRASOA</b>		Email : <a href="mailto:ravo@pasteur.mg">ravo@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2023
Responsables de l'activité : - <b>Prisca ANDRIANTSALAMA</b> , Service Médical, <a href="mailto:pandriatsalama@pasteur.mg">pandriatsalama@pasteur.mg</a> - <b>Caroline ANDRIANJAFY</b> , Service Médical, <a href="mailto:caroline@pasteur.mg">caroline@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Vaccins, vaccinations internationales</b>			

## I. Contexte et justification

Le Centre de Vaccinations Internationales (CVI) est un centre de consultation en matière de vaccination. Il assure les vaccinations recommandées à Madagascar ou exigées pour les voyages internationaux. Il assure aussi la réalisation d'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine.

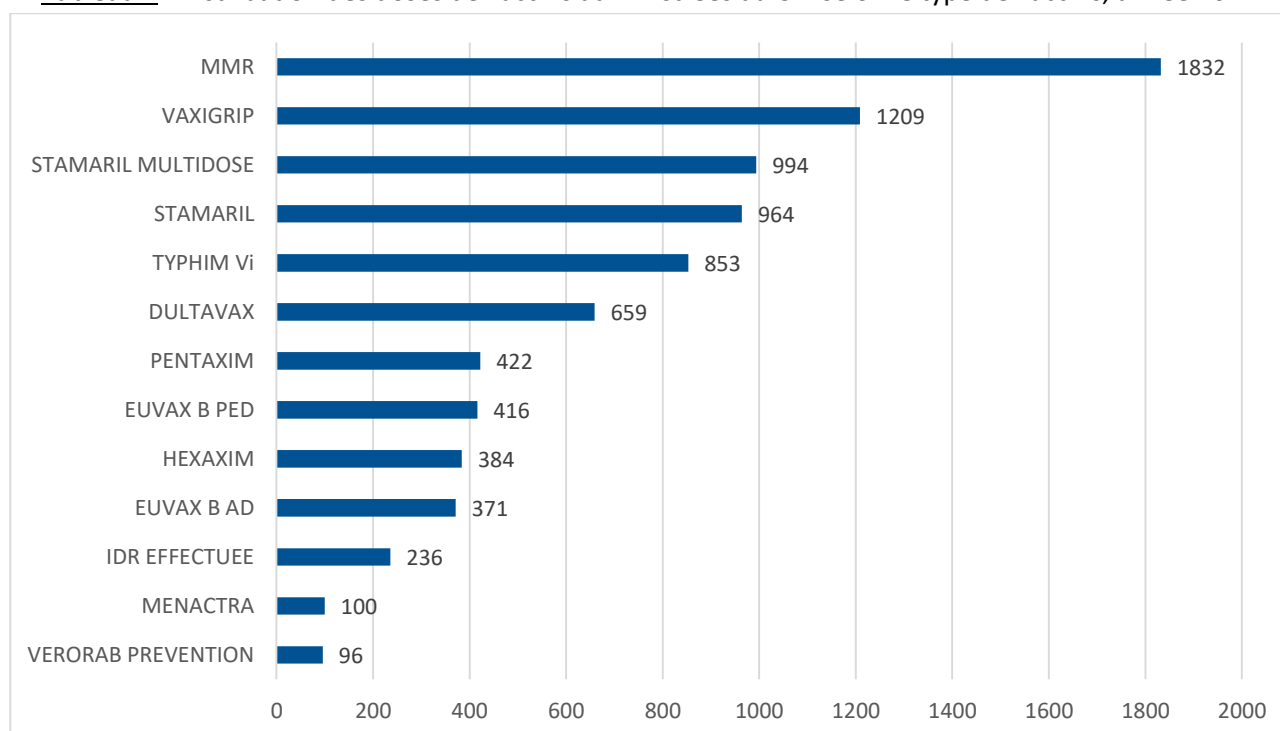
## II. Faits marquants de l'année

Les activités du CVI ont connu une hausse de 25,8% en 2022.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le nombre de doses administrées s'élève à 8 536 pour l'année 2022. Le nombre d'IDR à la tuberculine effectué est resté avec 236 infections (versus 233 en 2021).

Tableau 1 : Distribution des doses de vaccins administrées au CVI selon le type de vaccins, année 2022.



## 5. Services Support

CRB-IPM	Centre de Ressources Biologiques		
Correspondant : <b>Beza RAMASINDRAZANA</b>	Email : <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Beza RAMASINDRAZANA</b> , CRB, <a href="mailto:rbeza@pasteur.mg">rbeza@pasteur.mg</a> - <b>Sylvie Claudia RARITAHIRY</b> , CRB, <a href="mailto:rsylvie@pasteur.mg">rsylvie@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Madagascar	
Mots-clés : <b>collections biologiques, stockage, gestion, qualité</b>			

## 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 d'une biobanque au sein de leur institut. 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 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 CRB-IPM intègre des collections biologiques respectant des critères préalablement définis. Actuellement, il travaille étroitement avec les unités/services de l'IPM pour assurer la visibilité et la valorisation de leurs collections biologiques.

## II. Faits marquants de l'année

Le principal fait marquant est la collaboration avec l'Unité Immunologie des maladies infectieuses et l'Unité Peste pour assurer une bonne conservation des échantillons en azote liquide.

Le CRB-IPM s'est aussi concentré dans l'amélioration de son système qualité à travers la révision des procédures existantes. La norme ISO 20 387 constitue un guide pour l'entité et il travaille en étroite collaboration avec le service HSQE pour se conformer à cette norme. La gestion des collections au sein du CRB-IPM a été améliorée afin d'assurer une meilleure gestion et traçabilité des échantillons.

## III. Activité synthétique annuelle

### III.1. Stockage à long terme des échantillons

Le stockage à long terme des échantillons passe par des infrastructures respectant les normes de sécurité et un bon approvisionnement en ressources. Le CRB-IPM participe activement avec l'Unité Immunologie des maladies infectieuses et l'Unité Peste dans l'amélioration des infrastructures existantes, entre autres, la salle de stockage d'azote liquide actuelle et à la possibilité de l'acquisition d'un équipement permettant la production d'azote liquide à l'IPM.

### III.2. Amélioration du système qualité du CRB

Le CRB-IPM s'est engagé dans une démarche visant à son accréditation selon la norme ISO 20 387 à moyen terme. Une étude restrospective des réalisations du CRB-IPM a été faite concernant les exigences structurelles, les ressources et les processus. Des réunions avec le service HSQE de l'IPM ont été entreprises pour définir les principales étapes à entreprendre. Des politiques, des processus et des procédures seront mis en place. Le CRB améliore donc en permanence son système qualité en vue de sa future accréditation.

### III.3. Gestion des collections biologiques au CRB-IPM

Le logiciel de gestion des collections (FlexLIMS) proposé par PIBnet (Pasteur International Bioresources network) Paris a été testé à l'IPM. Le test du logiciel, l'étude de la correspondance des variables utilisées et l'installation à l'IPM ont été effectués en 2022.

#### **III.4. Renforcement de compétence des personnels du CRB-IPM**

La réalisation des missions du CRB passe par des personnels compétents et qualifiés. Etant donné la transversalité du projet, l'ingénieur de recherche au sein du CRB a bénéficié d'un cours en ligne sur les essais cliniques dans les maladies infectieuses et tropicales. Ses compétences sur le logiciel Excel ont été renforcées pour aider dans la réalisation du budget et éventuellement l'exploitation de fichier venant des unités/services de l'IPM.

#### **IV. Impact**

La construction d'une salle de production d'azote liquide permettra d'assurer à court terme une bonne conservation des collections biologiques de l'IPM. Ceci participera donc à une meilleure valorisation des échantillons conservés. De plus, l'application de la norme ISO 20 387 permettra de prouver les compétences du CRB mais aussi de fournir des échantillons de qualité indispensable dans la recherche.

Le modèle de gestion des collections par le CRB-IPM pourrait, à long terme, servir de modèle pour les unités au sein de l'IPM.

#### **V. Productions scientifiques**

- Néant

HSQE-HSE		Hygiène, sécurité et environnement	
Correspondant : <b>Tiana RASOLONAVALONA</b>	Email : <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 18/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Tiana RASOLONAVALONA</b> , Service HSQE, <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> - <b>Tsiory RAKOTOARISOA</b> , Service HSQE, <a href="mailto:tsiory@pasteur.mg">tsiory@pasteur.mg</a> - <b>Herizo RASAMOELSON</b> , Service HSQE, <a href="mailto:herizo@pasteur.mg">herizo@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Hygiène, sécurité, environnement, biosécurité, prévention</b>			

## 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

- Avril à octobre 2022 : organisation de l'élimination d'un stock de produits chimiques périmés depuis plusieurs dizaines d'années. Activité réalisée par un prestataire externe spécialisé.
- 24 novembre 2022 : organisation de la visite d'experts du Conseil de Sécurité des Nations Unies pour la Résolution 1540. Visite dirigée par le Ministère de la Défense Nationale malagasy.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Suivi de l'hygiène de la restauration collective (espace restauration du personnel)	159 échantillons analysés : 38 produits alimentaires, 38 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)	29 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)	11 915 kg de déchets traités dont 2 179 kg (18,3%) traités par un prestataire externe et 9 736 kg (81,7%) traités à l'IPM. Catégories de déchets : - DASRI (infectieux ou à risque infectieux) : 10 671 kg (89,6 %) - DAOM (déchets assimilés aux ordures ménagères tels que consommables usagés, réactifs périmés) : 1 244 Kg (10,4 %)
Gestion et suivi des expéditions de matériels biologiques	- 61 exportations à destination de 11 pays. 7 unités de recherche concernées. - 5 importations provenant de 5 pays. 3 unités de recherche concernées.

## IV. Impact

Activités	Impacts
Suivi de l'hygiène de la restauration collective	Santé des consommateurs
Suivi de la qualité de l'eau d'adduction (laboratoires et restaurant collectif)	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



HSQE-MET		Métrologie	
Correspondant : <b>Tiana RASOLONAVALONA</b>		Email : <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 14/02/2023
Responsables de l'activité : - <b>Tiana RASOLONAVALONA</b> , Service HSQE, <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> - <b>Eddie RAMANANTSOA</b> , Service HSQ, <a href="mailto:eddie@pasteur.mg">eddie@pasteur.mg</a> - <b>Viaina RAKOTOMALA</b> , Service HSQ, <a href="mailto:viaina@pasteur.mg">viaina@pasteur.mg</a>			Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar
Mots-clés : <b>Métrologie, appareils de mesure, thermométrie, masse, volumétrie</b>			

## I. Contexte et justification

La métrologie est une activité essentielle sur laquelle repose la crédibilité des résultats d'analyses réalisées par les laboratoires. Le service 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. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Etalonnages et vérifications métrologiques des appareils de mesure et d'essais critiques	202 opérations d'étalonnage et de vérification réalisées (14 bains thermostatés, 5 balances de type IPFNA, 37 enceintes climatiques et thermostatiques, 119 IVAP, 2 masses et 25 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)	168 points de mesure surveillés. Paramètres surveillés : température et taux de CO <sub>2</sub> .

## III. 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	Qualité		
Correspondant : <b>Tiana RASOLONAVALONA</b>	Email : <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 14/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Tiana RASOLONAVALONA</b> , Service HSQE, <a href="mailto:navalona@pasteur.mg">navalona@pasteur.mg</a> - <b>Tahiry Haga RATSIMBAZAFY</b> , Service HSQE, <a href="mailto:tahiry@pasteur.mg">tahiry@pasteur.mg</a> - <b>Zo Lalaina ANDRIAMIZAKA</b> , Service HSQE, <a href="mailto:zolalaina@pasteur.mg">zolalaina@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Qualité, système de management de la qualité, assurance qualité, évaluation, audit</b>			

## I. Contexte et justification

Chargé de déployer la politique qualité de la direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), le service HSQE vise à soumettre l'ensemble des activités de l'IPM à une démarche qualité pour garantir le maintien de prestations de qualité effectuées dans les règles de l'art médical et scientifique. Dans ce cadre, le service HSQE a pour mission d'accompagner les différents unités et services dans la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ), d'apporter son soutien aux laboratoires accrédités et d'évaluer périodiquement la conformité des activités des différents services par rapport aux exigences normatives, réglementaires ou contractuelles.

## II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités	Réalisations
Audits internes	Quatre audits réalisés pour le compte du LHAE
Accompagnement	Activités limitées aux conseils apportés aux différents services demandeurs

## III. Impact

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 : <b>Ravoniaina RAMIANDRASOA</b>	Email : <a href="mailto:ravo@pasteur.mg">ravo@pasteur.mg</a> Tél : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 28/02/2023	
Responsables de l'activité : - <b>Prisca ANDRIANTSALAMA</b> , Service Médical, <a href="mailto:pandriatsalama@pasteur.mg">pandriatsalama@pasteur.mg</a> - <b>Antsa Nirimirado RANDRIAMANANTOANINA</b> , Service Médical, <a href="mailto:rmirado@pasteur.mg">rmirado@pasteur.mg</a> - <b>Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY</b> , Service Médical, <a href="mailto:andry@pasteur.mg">andry@pasteur.mg</a> - <b>Rova Safidy FIFALIANISOA</b> , Service Médical, <a href="mailto:rovafidy@pasteur.mg">rovafidy@pasteur.mg</a>		Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar	
Mots-clés : <b>Dispensaire, Médecine du Personnel, Médecine de travail</b>			

## I. Contexte et justification

Le Dispensaire de l'Institut Pasteur de Madagascar est ouvert gratuitement à son personnel. Il sert aussi de support à la médecine de travail.

## II. Faits marquants de l'année

La couverture santé du personnel et de ses ayant-droits a été élargie grâce à l'adhésion au système tiers payant de l'assurance BSA. D'où une baisse de 4,8% des activités du dispensaire en 2022.

## III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Consultations et visites réalisées en 2022.

Type de consultations	2020	2021	2022
Consultations générales	6 100	8 049	7 486
Visite systématique	28	97	410
Visite d'embauche	80	155	189
Visite de reprise	143	250	61
Consultation pour AES	1	5	2
Consultation pour accident de travail	9	13	9
<b>Total</b>	<b>6 361</b>	<b>8 569</b>	<b>8 157</b>

Tableau 2 : Suite des différentes consultations réalisées en 2022.

Suite des différentes consultations	2020	2021	2022
Arrêt de travail	16	46	11
Repos médical	650	798	748
Prophylaxie	99	62	58
Hospitalisations	23	34	23

Tableau 3 : Nombre et pourcentage des consultants suivant les motifs, année 2022.

Motifs de consultations	Nombre de patients	%
Maladies aiguës	2 365	29,0
Maladies chroniques	1 875	23,0
Autres	3 917	48,0

## 6. Formations et expertises

## Thèse de sciences

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Camille FORTAS.** « Étude des infections sexuellement transmissibles (IST) et de la vaginose bactérienne (VB) chez les femmes en âge de procréer à l'hôpital de Befelatanana, Antananarivo : prévalence et facteurs de risque ». Université Paris-Saclay (France). Du 10 janvier 2022 au 15 mars 2023 (14 mois). Thèse à soutenir en septembre 2024.
- **Mamitiana Alain Noah RABENANDRASANA.** « Caractérisation phénotypique et génotypique des entérobactériales et autres gram négatif résistants aux antibiotiques isolés à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Thèse à soutenir en 2023.

### Unité d'Entomologie Médicale

- **Ravo 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). Du 1<sup>er</sup> octobre 2021 au 30 septembre 2024 (3 ans).
- **Manou RAHARINIRINA.** « Bioécologie et rôle vecteur d'*Aedes aegypti* dans la région septentrionale de Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar) ». Du 1<sup>er</sup> octobre 2021 au 30 septembre 2024 (3 ans).
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Diversité génétique d'*Anopheles coustani* et rôle dans la transmission du paludisme à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> octobre 2018 au 30 septembre 2023 (5 ans).

### Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Antonio RAKOTOARISON.** « Télédétection et modélisation spatiale : application à la surveillance et au contrôle du paludisme à Madagascar ». Cotutelle entre l'Université de Montpellier (France) et l'Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> décembre 2018 au 30 novembre 2022 (4 ans). Thèse soutenue le 2 décembre 2022.
- **Jean Marius RAKOTONDRAMANGA.** « Modélisation épidémiologique de la dynamique spatio-temporelle des maladies infectieuses à Madagascar: cas du paludisme et du COVID-19 ». Sorbonne Université (France). Du 1<sup>er</sup> septembre 2018 au décembre 2023 (5<sup>ème</sup> année).
- **Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA.** « Retard de croissance et risque de contamination par un milieu de vie. Une anthropologie de la petite enfance au prisme de l'organisation spatiale et sociale dans un quartier défavorisé à Antananarivo (Madagascar). Université de Bordeaux (France). Du 1<sup>er</sup> octobre 2018 au 31 décembre 2022 (4 ans). Thèse soutenue le 27 janvier 2023.
- **Henintsoa Joyce 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<sup>er</sup> septembre 2020 au 30 septembre 2024 (4 ans).

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Mame Diarra Bouso NDIAYE.** « Développement et évaluation de tests diagnostiques innovants pour la tuberculose et étude de l'impact croisé de la pandémie de Sars-CoV-2 ». Université Paris Saclay (France). Du 6 janvier 2020 au 30 avril 2023. Thèse à soutenir le 26 avril 2023.

- **Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA.** « Caractérisation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale à SARS-CoV-2 sur une population de donneurs de sang à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> mars 2022 au 28 février 2025.
- **Nicolas BERNAUD.** « Etude des mécanismes immunitaires mis en place suite à une infection à *Yersinia pestis* ». Université Paris Saclay (France). Du 1<sup>er</sup> décembre 2020 au 1<sup>er</sup> décembre 2023.

### Unité des Mycobactéries

- **Mame Diarra Bousso NDIAYE.** « Développement et évaluation de tests diagnostiques innovants pour la tuberculose et étude de l'impact croisé de la pandémie de Sars-CoV-2 ». Université Paris-Saclay (France). Du 6 janvier 2020 au 30 avril 2023. Thèse à soutenir le 26 avril 2023.

### Unité Peste

- **Mamionah Noro Jully PARANY.** « Écologie de la peste dans un foyer endémique (Ankazobe) : implication des réservoirs dans la persistance de la maladie à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> mai 2022 au 30 avril 2025 (3 ans).
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Implication des puces dans l'épidémiologie de la peste à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> mai 2022 au 30 avril 2025 (3 ans).
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Contribution à la caractérisation génétique de *Yersinia pestis* à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> mai 2022 au 30 avril 2025 (3 ans).

### Unité Parasitologie

- **Mamy Arilandy RAKOTOMAMONJY.** « Interaction entre remède anti-tazo à base de katrafay (*Cedrelopsis grevei*) et les antipaludiques communément utilisés à Madagascar ». Université de Mahajanga (Madagascar). Du 26 septembre au 23 décembre 2016 puis du 9 juillet au 31 août 2018 (5 mois). Thèse soutenue le 9 décembre 2022.
- **Arsène INDRIAMBELO.** « Stratégies pour mieux étudier les remèdes traditionnels utilisés dans le traitement du tazo à Madagascar ». Université de Toliara (Madagascar). Du 11 avril au 15 juillet 2016 (3 mois). Thèse soutenue le 16 décembre 2022.

### Unité de Virologie

- **Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA.** « Dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> mai 2018 au 31 décembre 2023 (5 ans). Manuscrit en cours de rédaction.
- **Harinirina Aina RABEMANANJARA.** « Facteurs d'exposition aux hantavirus dans les populations humaines de Madagascar, et variabilité génétique intra-souche des orthohantavirus circulant à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 20 novembre 2018 au 31 décembre 2023 (5 ans). Manuscrit en cours de rédaction.
- **Jonhson RAHARINANTOANINA.** « Épidémiologie et diversité des Entérovirus à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). 28 octobre 2021 au 31 octobre 2023 (3 ans)

## Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentaire)

### Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Volatiana RANDRIAFARANIAINA.** « Impact de la sensibilisation sur les connaissances, attitudes et pratiques sur la rage dans la région Menabe, Madagascar : 2020-2021 ». Thèse de doctorat de médecine vétérinaire. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 20 février 2020 au 31 mars 2022 (14 mois).
- **Hasivelo Kanto RAFIDISON.** « Aspects cliniques, gravité, prise en charge et issues des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne : cas d'Antananarivo ». Thèse de Médecine. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 15 avril 2021 au 15 avril 2022 (12 mois).
- **Clavocerle SIREZABILA.** « Evaluation des résidus de Medroxyprogestérone acetate dans les viandes de porcs, Madagascar ». Thèse de doctorat de médecine vétérinaire. Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 31 mai 2021 au 30 décembre 2022 (7 mois).

### Unité des Mycobactéries

- **Tojo Hubert ANDRIANARIVO.** « Détection de la tuberculose chez les animaux domestiques et les animaux sauvages en captivité à Antananarivo ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 12 avril 2022 au 12 décembre 2022 (8 mois).

### Unité Peste

- **Filamatriniaina Nirina Juvénale RATSIMANOSIKA.** « Étude de la viabilité de *Yersinia Pestis* dans le sol à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 16 août 2022 au 16 mai 2023 (10 mois).

### Unité de Virologie

- **Marie Hermelienne VOLASOA.** « Surveillance de la rage : analyse des données de laboratoire et étude qualitative auprès des acteurs locaux ». Université d'Antananarivo. Faculté de Médecine, Mention Médecine Vétérinaire. Soutenue le 28 octobre 2022.
- **Sandratra Nicole RAHARINIMANANA.** « Mise en place des techniques d'identification du virus de l'hépatite E zoonotique et environnemental dans l'évaluation des risques d'infection humaine ». Faculté de Médecine, Mention Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo (Madagascar). En préparation.
- **Henintsoa RAVOLOLONA.** « Étude pilote : circulation de la grippe aviaire chez les volailles domestiques à Antananarivo ». Faculté de Médecine, Mention Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo (Madagascar). En préparation.

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

- **Iarifetra RAKOTONANDRASANA.** « Évaluation de la contamination des poulets de chair par *Campylobacter* spp. et *Salmonella* spp. ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> septembre 2022 au 28 février 2023 (6 mois).

## Master 2, Master pro, DEA et équivalents

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Rakotova RAHERIMINO.** « Suivi des indicateurs de risque peste sur les réservoirs et les vecteurs: études sur terrain et analyses au laboratoire ». Master 2, IHSM (Institut Halieutique et Sciences Marines), Université Toliara (Madagascar). 23 février au 28 mars 2022.
- **Victor TARDIVY.** « Optimization and validation of a qPCR for *Candida albicans* detection in vaginal samples ». Master 1, Université Grenoble Alpes (France). Du 29 mars au 31 mai 2022 (2 mois).
- **Hanitriniala Yasminah ANDRIAMBOLOLONA.** « Comparaison de différents kits d'extraction d'ADN à partir des souches bactériennes entérobactéries ». Master 2, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar. Du 1<sup>er</sup> juin 2022 au 28 février 2023 (9 mois).
- **Tendry Nantenaina ANDRIANARIMANANA.** « Profil et mécanismes de résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* isolés du centre de biologie clinique de l'IPM en 2021 et 2022 ». Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 3 octobre 2022 au 31 mars 2023 (6 mois).

### Unité d'Entomologie Médicale

- **Safidy RAJOHNSON.** « Evaluation de l'efficacité du piège de repos pour la surveillance et la lutte contre les anophèles vecteurs du paludisme, Tsiroanomandidy, Madagascar ». Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 14 mars 2022 au 13 novembre 2022 (8 mois).

### Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Judickaëlle IRINANTENAINA.** « Déterminants de l'infection plasmodiale chez les enfants moins de 15 ans dans le district de Farafangana, Madagascar, 2019-2021 ». Master 2 en Santé Publique, Université de Bordeaux (France). Du 6 septembre 2021 au 20 septembre 2022 (11 mois).
- **Ravaka ANDRIAMPARANY.** « Prématurité : prévalence et facteurs de risque à Moramanga et Antananarivo, Madagascar ». Master 2 en Santé Publique, Université d'Aix Marseille (France). Du 13 septembre 2021 au 21 juin 2022 (8 mois).
- **Tsinjo RASOANAIVO.** « Prescription patterns and appropriateness of antimicrobials in the management of fever in hospital environment in Antananarivo, Madagascar ». Master 2 en Santé Publique, European Programme in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology. Du 1<sup>er</sup> septembre 2021 au 30 juin 2023 (21 mois).
- **Andry Nathia Sandro RANDRIANIRISOA.** « Mettre en place les fondations d'un système d'information de laboratoire adapté au professionnel du métier ». Master 2 en Santé publique, parcours expertise et ingénierie des systèmes d'information en santé (EISIS), Aix Marseille Université (France). Du septembre 2021 au juin 2023 (2 ans).

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Sarobidy Tsiory Avotra ANDRIANAMBININTSOA.** « Evaluation des réponses anticorps dirigées contre quatre antigènes du SARS-CoV2 à partir de sang sur papiers buvards ». Master 2, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar. Du 22 avril 2022 au 25 octobre 2022 (6 mois). Préparation du manuscrit et de la soutenance en cours.



## Unité des Mycobactéries

- **Leong Johanna SOANOSY.** « Évaluation des signatures transcriptomiques 3G-qPCR pour le diagnostic de la tuberculose chez les femmes enceintes ». Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 13 avril 2022 au 12 décembre 2022 (8 mois).

## Unité de Parasitologie

- **Olinqua Marie LIVAHARISOA.** « Multiplicité de l'infection plasmodiale à *Plasmodium vivax* à Maevatanana ». Master 2, Institut Supérieur de Polytechnique de Madagascar (ISPM). Du 16 mai au 25 novembre 2022 (6 mois).

## Unité Peste

- **Lanto Andrianarijaona MAMINIRINA.** « Détection moléculaire de *Bartonella* chez les petits mammifères terrestres des Hautes Terres Centrales de Madagascar ». Master 2 en Biologie moléculaire, Université de Fianarantsoa (Madagascar). Du 16 août 2022 au 13 mai 2023 (10 mois).
- **Rija Zafindralambo ANDRIANARISOA.** « Détection moléculaire de *Rickettsia* spp. chez les petits mammifères de la zone urbaine d'Antananarivo ». Master 2 en Biologie Moléculaire, Université de Fianarantsoa (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> mai 2022 au 28 février 2023 (10 Mois).

## Unité de Virologie

- **Emmanuel Rajaonarivony ANDRIANIRIANA.** « Détection et génotypage du virus de la rougeole à partir des prélèvements gingivaux, d'urine et de selle de l'épidémie de rougeole à Madagascar de 2018 et 2019 ». Master 2, Université d'Andrainjato, Fianarantsoa (Madagascar). Du 16 août 2022 au 16 mai 2023 (9 mois). En cours.
- **Vonjiniaina ANDRIANAMBININTSOA.** « Détection et génotypage des sapovirus circulant à Madagascar sur 4 années de surveillance des diarrhées infantiles (2018-2022) ». Master 2, Université de Fianarantsoa (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> septembre 2022 au 31 mai 2023 (8 mois). En cours.
- **Luna RAZAFIMAHATRATRA.** « Étiologie virale des infections respiratoires aiguës pendant les périodes épidémiques du SARS-CoV-2 à Madagascar ». Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2022 au 31 mai 2023 (8 mois). En cours.

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

- **Mami MALALASOA.** « Dosage des antibiotiques dans les eaux de surface urbaines, Antananarivo, Madagascar ». Master 2, Institut d'Enseignement Supérieur d'Antsirabe Vakinankaratra (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> septembre 2022 au 28 février 2023 (6 mois).
- **Faniry RAJAONARISAONA.** « Évaluation des enjeux environnementaux et socio-économiques liés à la pollution fécale dans la partie avale de la rivière Ikopa à Antananarivo ». Master 2, Études d'impacts environnementaux, École Supérieure Polytechnique d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> octobre 2021 au 31 mars 2022 (6 mois).
- **Dialy RAKOTONDRABE.** « Caractérisation d'analyse de métaux lourds dans l'eau ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 30 mai 2022 au 31 août 2022 (3 mois).
- **Andy RAKOTONDRAINIBE.** « Surveillance du SARS-CoV2 dans les eaux usées africaines ». Master 2, École Supérieure Polytechnique d'Antananarivo (Madagascar). Du 19 avril 2022 au 28 janvier 2023 (9 mois).

- **Mbololontsoa 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 ». École Supérieure Polytechnique d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> octobre 2021 au 31 mars 2022 (6 mois).
- **Sylvie RANIRINA.** « Évolution de la qualité des eaux dans les bassins versants d'Antananarivo ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> septembre 2022 au 28 février 2023 (6 mois).
- **Barinalona RANOSIARISOA.** « Validation d'un kit de détection et de quantification de SARS-CoV2 dans les eaux usées par RT-PCR ». Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 19 avril 2022 au 28 janvier 2023 (9 mois).

## Internat qualifiant

### Centre de Biologie Clinique

- **Njaramahery Williame ANDRIAMAMPANDRY.** Bactériologie médicale, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 13 mars 2022 au 13 juin 2022 (3 mois).
- **Laingo Patsy RAOILINISAINA RAZAFINABO.** Bactériologie médicale, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 22 août 2022 au 21 novembre 2022 (3 mois).
- **Tolojanahary Tahiana RAZAFINDRANAIVO.** Bactériologie médicale, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 13 septembre 2022 au 12 décembre 2022 (3 mois).

## Autres stages

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Najla BENEVIDES MATOS.** « La méthode LAMP pour la détection simple et rapide d'*Escherichia coli* et CTX-M du groupe 1 sur des prélèvements d'eaux et de selles ». Stage de formation des scientifiques du Pasteur Network, Bourse Calmette Yersin : Fundação Oswaldo Cruz – RONDÔNIA. Du 25 juillet 2022 au 25 octobre 2022 (3 mois).
- **A Narindra RABARIJAONA.** Stage d'observation du laboratoire bactériologie, École Bird, Antananarivo (Madagascar). Du 25 avril au 29 avril 2022 (5 jours).

### Unité d'Entomologie Médicale

- **Lemonde BOUAFOU.** « Écologie des populations selvatiques d'*Anopheles coluzzii* au Gabon ». Stage doctoral, Université de Montpellier (France). Du 15 août au 16 décembre 2022 (4 mois).
- **Nick AN.** « Étude des préférences trophiques de la puce de l'homme *Pulex irritans* ». Stage de Master 2, Emory University (USA). Du 1<sup>er</sup> au 28 août 2022 (1 mois).

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Jodie Camille PILLET.** Stage d'observation 3<sup>ème</sup>, Lycée Français de Tananarive. Du 4 au 8 avril 2022 (5 jours).

### Unité des Mycobactéries

- **Vonilala Samie RAKOTONIRINA.** 2<sup>ème</sup> année, Programme de Biologie. Stage d'observation, Université d'Ottawa (Canada). Du 16 mai 2022 au 17 juin 2022 (1 mois).

- **Rotsy RANIVOARIVELO.** Licence 1, Pharmacologie. Stage d'observation, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 15 juin 2022 au 15 juillet 2022 (2 mois).
- **Faraniaina DEBORA RAKOTONANDRASANA.** Licence 1, Pharmacologie. Stage d'observation, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 15 juin 2022 au 15 juillet 2022 (2 mois).

### Unité de Parasitologie

- **Alysala MALIK.** « Typage de *pfprt* et *pfk13* pour détecter des marqueurs de résistance à la pipéraquline et à l'artémisinine chez des isolats de *Plasmodium falciparum* du nord-ouest de Madagascar ». Columbia University Vagelos College of physicians and surgeons, New-York City (USA). Du 13 juin au 8 août 2022.

### Unité Peste

- **Sanda RAKOTOBÉ-JOEL.** Stage d'observation. Bergen County Academies – Academy for the Advancement of Science and Technology (AAST). 26 juillet 2022 (une semaine).

### Unité de Virologie

- **Hasina Fabien RAKOTOMAHEFA.** Étudiant en 4<sup>ème</sup> année, Pharmacologie. Stage d'observations des différentes techniques de diagnostic et de caractérisation des virus, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> au 29 avril 2022 (1 mois).
- **Lovaso Nantenaina Landry RATOVMALALA.** Étudiant en 4<sup>ème</sup> année, Pharmacologie. Stage d'observations des différentes techniques de diagnostic et de caractérisation des virus, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> au 31 mai 2022 (1 mois).
- **Tsiry Mandimby RANDRIANARILALA.** Étudiant en 4<sup>ème</sup> année, Pharmacologie. Stage d'observations des différentes techniques de diagnostic et de caractérisation des virus, Université d'Ambohitsaina, Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> au 31 mai 2022 (1 mois).
- **Sedera Frédéric RAHERIMANANTSOA.** Étudiant en 4<sup>ème</sup> année, Pharmacologie. Stage d'observations des différentes techniques de diagnostic et de caractérisation des virus, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> au 30 juin 2022 (1 mois).
- **Alexandre DE VATHAIRE.** Stage d'observation, Lycée Français de Tananarive (Madagascar). Du 4 au 8 avril 2022 (5 jours).
- **Angolatia Niriel RAVOAHANGY.** Stage d'observation, Lycée Français de Tananarive (Madagascar). Du 4 au 8 avril 2022 (5 jours).

### Centre de Biologie Clinique

- **Romie Hasina Nandrianina RABARIJAONA.** Médecin pathologiste, Cyto-pathologie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 4 octobre 2021 au 27 mars 2022 (5 mois).
- **Volatiana Sidonie RANDRIANARISON.** Stage d'observation, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> août 2022 au 31 août 2022 (1 mois).
- **Nambinintsoa RANDRIANARIVONY.** Stage d'observation, Institut de formation des agents de Santé, Antananarivo (Madagascar). Du 23 février 2022 au 22 août 2022 (6 mois).
- **Fanasina RABOANARIJESY.** Stage d'observation, Institut supérieur de polytechnique de Madagascar. Du 1<sup>er</sup> juin 2022 au 31 août 2022 (3 mois).
- **Mendrika Sarobidiniaina RAKOTOMALALA.** Stage d'observation, Institut de Formation en agronomie géologie industrialisation et para médical. Du 1<sup>er</sup> juin 2022 au 31 août 2022 (3 mois).

- **Andrianirina Davida RAKOTO.** Stage d'observation, Université de Tours (France). Du 27 juillet 2022 au 19 août 2022 (21 jours).
- **Fanomezantsoa Christina RAKOTO.** Stage d'observation, Université de Tours (France). Du 27 juillet 2022 au 19 août 2022 (21 jours).
- **Murielle RABEMANANTSOA.** Stage d'observation, Ecole Vanille Chocolat (Madagascar). Du 12 au 16 décembre 2022 (5 jours).

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

- **Narindra ANDRIANAIVOMANANA.** Master 1 en Chimie de l'Environnement, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> septembre 2022 au 30 novembre 2022 (2 mois).
- **Nantenaina RAVONISON.** Master I en Nutrition et sciences des aliments, Université Caen Normandie (France). Du 11 avril 2022 au 3 juin 2022 (2 mois).
- **Cynthia RAZAFIMAHEFA.** Master 1 en Sciences de la Terre et de l'Environnement, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 19 janvier 2022 au 19 février 2022 (1 mois).
- **Fiadanana ANDRIAMAZOTOMAHEFA.** Licence 3 en Chimie, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 2 février 2022 au 2 mai 2022 (3 mois).
- **Henintsoa IHAJAHERIZO.** Licence 3 en Chimie, Université de Tours (France). Du 19 avril 2022 au 10 juin 2022 (2 mois).
- **Felisoa RAHOELINARIVO.** Licence 3 en Ingénierie en Sciences et Technique de l'Eau, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 16 mai 2022 au 16 juillet 2022 (2 mois).
- **Mazavaso RANDRIATALINIAINA.** Licence 3 en Biotechnologie et Agronomie, Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar ISPM (Madagascar). Du 14 février 2022 au 20 mai 2022 (3 mois).
- **Hasina RANDRIANARIJAONA.** Licence 3 en Techniques Nucléaires et Environnement, Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires INSTN (Madagascar). Du 15 novembre 2021 au 28 février 2022 (3 mois).
- **Christina RAVOLOLONIRINA.** Licence 3 en Ingénierie en Sciences et Technique de l'Eau, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 16 mai 2022 au 16 juillet 2022 (2 mois).
- **Tsioritiana RAHERINANDRIANINA.** Licence 3 en Sciences de la Terre et de l'Environnement, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> août 2022 au 31 août 2022 (1 mois).
- **Ando RAKOTOMALALA.** Licence 3 en Sciences et Techniques de l'Environnement, Ecole Polytechnique d'Antananarivo (Madagascar). Du 7 novembre 2022 au 9 décembre 2022 (1 mois).
- **Hery RAMAROSON.** Licence 3 en Sciences de la Terre et de l'Environnement, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> août 2022 au 31 août 2022 (1 mois).
- **Mialy RANDRIANOELY.** Licence 3 en Sciences de la Terre et de l'Environnement, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> décembre 2022 au 30 décembre 2022 (1 mois).
- **Fleurie RAZAIARISOA.** Licence 3 en Sciences de la Terre et de l'Environnement, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1<sup>er</sup> août 2022 au 31 août 2022 (1 mois).
- **Tristan LACOSTE.** Stage d'observation, Lycée Français de Tananarive (Madagascar). Du 4 au 8 avril 2022 (5 jours).

## Formations données

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Lalainasoa Odile RIVOARILALA, Norohasina Fanja RANDRIAMANAGA, Corinne Ernestine RAHAINGOSOAMAMITIANA.** « Habilitation sur l'utilisation de MALDI-TOF pour l'identification des bactéries ». 2 heures/jour, Radoniaina Valisoa Rakotondramary (LHAE), Santatra Lalatiana Ramilison (LHAE), Hasina Ranaivojaona (LHAE), Sandratra Antoinette (LHAE), Malala Nirina Rakotomanga (Entomo), Zaina Ianjafanory (Peste), Manuel Salohiniaina (Peste), Najla Benevides Matos (BactExp), Hanitrinala Yasminah ANDRIAMBOLOLONA (BactExp). Du 8 au 24 août 2022. Unité Bactériologie Expérimentale, Institut Pasteur de Madagascar. Antananarivo, Madagascar.

### Unité d'Entomologie Médicale

- **Romain GIROD, Luciano TANTELY, Thiery NEPOMICHENE, Diego AYALA et équipe technique de l'UEM.** « Échantillonnage et identification des moustiques d'intérêt sanitaire dans la région sud-ouest Océan Indien ». 5 jours, 8 personnels des services de santé humaine et animale de la région sud-ouest Océan Indien (Comores, Madagascar, Seychelles, Maurice). Du 7 au 11 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Thiery NEPOMICHENE, Ialy RAZANANIVO, Mihary RAZAFIMAMONJY et Tojo RAMIHANGIHASON.** « Techniques d'élevage de moustiques en insectarium ». 5 jours, 1 technicien du Programme National de Lutte contre le Paludisme / Ministère de la Santé Publique. Du 19 au 23 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Mireille HARIMALALA.** « Cours et travaux dirigés de génie génétique ». Plus de 100 étudiants de la Faculté des sciences, Université d'Antananarivo. Janvier 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Mireille HARIMALALA.** Cours « Prevention and control of plague flea vectors in Madagascar ». 2 heures, 18 apprenants. International course on plague : Laboratory diagnosis and surveillance (IPM/OMS/IP). Le 15 Juillet 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Romain GIROD, Thiery NEPOMICHENE, Luciano TANTELY, Diego AYALA, Mireille HARIMALALA et équipe technique de l'UEM.** « Insectes et maladies à transmission vectorielle à Madagascar ». 10 jours, 14 apprenants du Ministère de la santé publique et de ses partenaires, de l'Université d'Antananarivo et de l'IPM. Du 14 au 25 mars 2022. Antananarivo et Moramanga, Madagascar.

### Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Antonio RAKOTOARISON.** « Télédétection spatiale ». 30 heures, Étudiants en Master 2 de la Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement (Cycle académique). De mars à juin 2022. Université d'Antananarivo, Madagascar.
- **Fanjaso RAKOTOMANANA.** « Géomatique et santé ». 10 heures, Étudiants en Master 2 en Sciences et Technique en Géophysique et Géomatique de la Mention Physique et Applications. Mars 2022. Université d'Antananarivo, Madagascar.
- **Rindra Vatosoa RANDREMANANA.** « Recherche en santé publique ». 16 heures, Étudiants en 6<sup>ème</sup> année, Faculté de Médecine. Février 2022. Université de Fianarantsoa, Madagascar.
- **Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA.** « Formation en épidémiologie participative : Introduction à l'étude qualitative et méthode de transcription et analyse de données ». 6 heures, Professionnels de la santé et des scientifiques. Avril 2022. Antananarivo, Madagascar.

- **Antonio RAKOTOARISON, Sitraka RAKOTOSAMIMANANA, Daouda KASSIE.** « Bases sur la manipulation d'un logiciel de cartographie : initiation à QGIS ». 12 heures, club des doctorants de l'IPM. Les 28 mars, 5 avril et 14 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Antonio RAKOTOARISON.** « Initiation à la Télédétection spatiale et au Système d'Information Géographique ». 30 heures, Étudiants en Licence 2 de la Mention Sciences de la Terre et de l'Environnement de l'Université d'Antananarivo (Cycle professionnalisant). D'août à octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanjasoa RAKOTOMANANA, Antonio RAKOTOARISON, Daouda KASSIE.** « Analyse Multicritère Spatialisée (AMS) ». 30 heures, Ministère de la Santé Publique : chercheurs ayant des activités liées à la surveillance épidémiologique, la prévention et la lutte contre les maladies ; doctorants de l'IPM. Du 29 août au 2 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Antonio RAKOTOARISON.** « Pratique du plugin Full MCE for Public Health ». 6 heures, Membre du consortium du projet ANISETTE, chercheurs et doctorants partenaires du Centre d'Expertise Scientifique (CES) Theia. Le 17 (matin) et 18 novembre 2022. Montpellier, France.

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Lova Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA. Projet LSM.** « Formations théoriques et pratiques sur la gestion des échantillons biologiques sur terrain ». 4 heures/jour, 48 techniciens et 8 superviseurs de l'enquête sur terrain (EPI-RC). 10 et 11 janvier 2022. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Anjanirina RAHANTAMALALA.** « Travaux pratiques sur le Génie Moléculaire ». 4 heures/jour, Étudiants en Licence de Pharmacie, Faculté de Médecine. Du 24 au 25 mars 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Anjanirina RAHANTAMALALA.** « Cours théoriques de Bioinformatique ». 2 heures/jour, Étudiants en Master 1 de Biochimie, Faculté des Sciences. Du 18 janvier 2022 au 30 mars 2022. Antananarivo, Madagascar.

### Unité des Mycobactéries

- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA.** « Xpert MTB RIF/ULTRA training ». Le 18 novembre 2022. Toamasina, Madagascar.
- **Zoliharilala Saraha RANDRIANAIVO.** « Xpert MTB RIF/ULTRA training ». Le 18 novembre 2022. Toamasina, Madagascar.

### Unité de Parasitologie

- **Seheno RAZANATSIORIMALALA, Elie Noro RAHOLIMALALA, Tseheno HARISOA, Dina RANDRIAMIARINJATOVO, Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA** (Responsable de formation). « Diagnostic microscopique du paludisme ». 8h/jours, Responsables de laboratoire techniciens de 11 régions de santé. Du 5 au 16 septembre 2022. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Seheno RAZANATSIORIMALALA, Elie Noro RAHOLIMALALA, Tseheno HARISOA, Dina RANDRIAMIARINJATOVO, Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA** (Responsable de formation). « Détection microscopique de l'infection plasmodiale au cours de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques ». 8h/jours, Techniciens, infirmiers, sage-femme. Du 26 septembre au 7 octobre 2022. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

## Unité de Virologie

- **Iony Manitra RAZANAJATOVO, Helisoa RAZAFIMANJATO, Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA, Harinirina Aina RABEMANANJARA, Vololoniaina RAHARINOSY et Vincent LACOSTE.** Formation théorique et pratique sur les « Bases de la biologie moléculaire et la PCR ». 7h/jour, Personnels du Laboratoire National de Diagnostic Vétérinaire. Du 14 au 18 février 2022. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Lalaina ARIVONY.** « Formation sur la technique de prélèvement du cerveau au niveau cervical d'un chien suspect de la rage ». 4 heures, Vétérinaires Sanitaires de Mahajanga I et Mahajanga II. Le 29 avril 2022. Mahajanga, Madagascar.
- **Joelinotahina Verohasina RABARISON.** « Formation sur le codage des causes de décès selon la classification internationale des maladies 10<sup>ème</sup> version (CIM-10) ». 4h/jour, Personnel du CSB2 Ambohimananariva, CSB2 Ambohidroa et du CHRD I Ambohidroa. Les 22 et 23 juin 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Soa Fy ANDRIAMANDIMBY.** « COG-Train SARS-CoV-2 B4B ». 4 heures/semaine. Du 1<sup>er</sup> novembre au 1<sup>er</sup> décembre 2022. En ligne.
- **Iony Manitra RAZANAJATOVO.** « Formation Genexpert - Dépistage COVID-19 ». 8h/jour, Laborantins de CSB, CHRR, CHU, laboratoire privé ayant un appareil Genexpert. Le 6 décembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

## Formations reçues

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Lalainasoa Odile RIVOARILALA.** « Emergence, bactériologie et santé publique/Identification et suivi épidémiologique des résistances aux antibiotiques, cours RESER ». Du 13 au 20 mai 2022. Institut Pasteur Casablanca, Maroc.
- **Lala RAFETRARIVONY.** « Analyses des génomes pour la surveillance de l'antibiorésistance : Théorie et pratique, cours SARA ». Du 13 au 15 juin 2022. Institut Pasteur Paris, France.
- **Azim HABIB.** « Formation en séquençage et analyse bio-informatique des échantillons d'ADN du projet FSP-MALINEA ». Du 8 mars au 4 juillet. Institut Pasteur Paris, France.

### Unité d'Entomologie Médicale

- **Annick RAVELOSON.** « Formation E2M2 : Ecological and epidemiological modeling in Madagascar ». IPM et Centre Valbio. Du 9 au 17 décembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Calculating descriptive statistics in R ». Le 11 novembre 2022. The For Women in Science Academy - Online Course (partenariat avec l'Oréal-UNESCO Foundation). Coursera Project Network.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Data Visualization & Dashboarding with R. Module 2: Data visualization in R with ggplot 2 ». Du 8 au 29 novembre 2022. The For Women in Science Academy - Online Course (partenariat avec l'Oréal-UNESCO Foundation). John Hopkins University, USA.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Data Visualization & Dashboarding with R. Module 1: Getting started with Data Visualization with R ». Du 18 octobre au 8 novembre 2022. The For Women in Science Academy - Online Course (partenariat avec l'Oréal-UNESCO Foundation). John Hopkins University.

- **Luciano TANTELY.** « Atelier de formation des formateurs ». Du 17 au 21 octobre 2022. IRD, Antananarivo, Madagascar.
- **Mireille HARIMALALA, Manou RAHARINIRINA.** « R pour la régression linéaire et la régression logistique ». Du 17 au 21 octobre 2022. IPM (Projet RISE), Antananarivo, Madagascar.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Data analysis with R. Module 1: Introduction to Probability and Data with R ». Du 1<sup>er</sup> octobre au 6 décembre 2022. The For Women in Science Academy - Online Course (partenariat avec l'Oréal-UNESCO Foundation). Duke University.
- **Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA.** « Initiation à la programmation en R avec R Studio ». Du 22 au 26 août 2022. IPM (Projet RISE), Antananarivo, Madagascar.
- **Malala RAKOTOMANGA.** « Habilitation à l'utilisation du MALDI-TOF pour l'identification des souches bactériennes ». Du 8 au 24 août 2022. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Thiery NEPOMICHENE.** « The resistant mosquito: staying ahead of the game in the fight against malaria ». Du 25 juillet au 19 août 2022. Formation en ligne sur MOOC, Université de Bâle.
- **Thiery NEPOMICHENE.** « Les principes de la rédaction scientifique ». Du 13 au 17 juillet 2022. IPM (Project RISE), Antananarivo, Madagascar.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA, Manou RAHARINIRINA.** « Biosafety for containment and handling of mosquitoes and other biting insects ». Du 30 mai au 27 juin 2022. Online Infravec2 course.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Successful Presentation ». Du 22 mai au 18 juin 2022. The For Women in Science Academy - Online Course (partenariat avec l'Oréal-UNESCO Foundation). University of Colorado Boulder.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Negotiation skills : Negotiate and resolve conflict ». Du 17 avril au 22 mai 2022. The For Women in Science Academy - Online Course (partenariat avec l'Oréal-UNESCO Foundation). Macquarie University.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Researcher Management and Leadership Training ». Du 17 avril au 22 mai 2022. The For Women in Science Academy - Online Course (partenariat avec l'Oréal-UNESCO Foundation). University of Colorado.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « English for Career Development ». Du 4 avril au 27 juin 2022. US embassy Online Professional English Network (OPEN) by FHI360 - spring 2022. University of Pennsylvania.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « English for Science ». Du 4 avril au 27 juin 2022. Technology, Engineering, and Mathematics (STEM). University of Pennsylvania.
- **Malala RAKOTOMANGA.** Cours « Insectes vecteurs et transmission des agents pathogènes ». Du 4 avril au 4 mai 2022. Institut Pasteur, Paris, France.
- **Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA.** Formation aux études de compétence vectorielle chez les puces vectrices de la peste. Du 1<sup>er</sup> mars au 27 mai 2022. Institut Pasteur de Lille, France.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Initiation à la manipulation d'un logiciel SIG – QGIS ». Du 28 mars au 14 avril 2022. IPM (Club des doctorants), Antananarivo, Madagascar.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA, Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA.** « Ethique de la recherche ». Du février en avril 2022. Formation en ligne sur FUN MOOC, Université de Lyon.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA, Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA.** « Intégrité scientifique dans les métiers de la recherche ». Janvier-février 2022. Formation en ligne sur FUN MOOC, Université de Bordeaux.



- **Ravo RAKOTOBÉ HARIMANANA.** « Rédiger et publier un article scientifique ». Décembre 2021-février 2022. Formation en ligne sur FUN MOOC, IRD.

## Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Michaëlla RAZAF, Onintsoa RAKOTOARISOA, Sonia RAFIRINGA, Hoby Fenitra RABESANDRATRA, Fenitra RAKOTOARISON, Emilia Brazy NANCY, Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA, Timothée RAZAFINDRABESA, Chiarella MATTERN, Elodie CHEVALLIER, Henintsoa Joyce Valentina RAMAROSON, Harimbola RAZAIARILALA.** « Formation en leadership et management ». Du 27 au 28 janvier 2022. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Chiarella MATTERN, Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA, Elodie CHEVALLIER, Emilia Brazy NANCY, Henintsoa Joyce Valentina RAMAROSON, Hoby Fenitra RABESANDRATA, Onintsoa RAKOTOARISON, Michaëlla RAZAF, Cynthia RAZAFINDRABE, Natanaela Fenitra RAKOTOARISON, Sitraka RAFANOMEZANTSOA.** « Renforcement de capacité en Transfert de Connaissances ». Du 9 au 20 mai 2022. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Fanjasoa RAKOTOMANANA.** « Renforcement des capacités en transfert de connaissances ». Du 9 mai 2022 au 13 mai 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Eliharintsoa RAJAONARIMIRANA.** « Méthode d'analyse à classe latente ». Du 1<sup>er</sup> juin 2022 au 30 Juin 2022. Unité de Modélisation des Maladies infectieuses, Institut Pasteur Paris, France.
- **Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA, Sonia RAFIRINGA, Chiarella MATTERN.** « Formation opérationnelle sur les dimensions sociales des épidémies ». Du 8 au 10 juin 2022. Institut Pasteur Paris, France.
- **Henintsoa Joyce Valentina RAMAROSON, Hoby Fenitra RABESANDRATRA.** « Formation sur les principes de la rédaction scientifique ». Du 12 au 16 septembre 2022. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Anthonio RAKOTOARISON, Masiarivony RAVAOARIMANGA.** « Initiation à l'utilisation de l'outil ARBOCARTO ». Le 17 novembre 2022 (après-midi). Montpellier, France.
- **Masiarivony RAVAOARIMANGA.** « Initiation à l'utilisation de l'outil MO3 ». Le 18 novembre (matin). Montpellier, France.
- **Eliharintsoa RAJAONARIMIRANA.** « Ecological & Epidemiological Modeling in Madagascar ». Du 9 au 17 décembre 2022. Ranomafana, Madagascar.
- **Mirella Malala RANDRIANARISOA.** « Ecological & Epidemiological Modeling in Madagascar ». Du 9 au 17 décembre 2022. Ranomafana, Madagascar.

## Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Diary Juliannie NY MIORAMALALA.** « Evaluation des tests de diagnostiques ». Du 17 au 21 janvier 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Olifara ANDRIATEFY.** « Tri cellulaire de Lymphocytes B mémoire et culture en cellule unique sur feeder stromal ». Du 27 septembre 2022 au 19 novembre 2022. IRMB et CHU Montpellier, France.
- **Nambinina REJO.** « Excel Niveau Avancé ». Les 29 et 30 novembre 2022. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Mame Diarra Bousso NDIAYE.** Participation à la conférence « EMBO Tuberculosis 2022 » puis stage de « traitement/modélisation des données APRECIT à au sein de l'unité de Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses (Simon Cauchemez) ». Du 12 au 30 septembre. Institut Pasteur, Paris, France.

## Unité des Mycobactéries

- **Sitraka HERINIAINA.** « Permis de conduire catégorie B ». Du 1<sup>er</sup> septembre 2022 au 14 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Sitraka HERINIAINA.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Le 1<sup>er</sup> décembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Soloniriana RAZAFIMAHATRATRA, Louise Agathe RAZAFIMANALINA.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Du 6 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA, Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA, Nomena Fandresena Ericah RAVELOSON.** « Formation SAGE GESCOM et Gestion des stocks ». Du 25 mai 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA, Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « Tuberculosis culture and drug susceptibility testing ». Du 7 au 14 septembre 2022. Barcelone, Espagne.
- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Du 11 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA, Anjara Fitiavana HARIMIANGALY.** « Validation de compétences sur le Quantiféron TB Gold Plus et Formation initiale sur les techniques d'isolation des PBMC, du Whole Blood intracellular Cytokine Assay ». Du 14 au 16 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA.** « Good Clinical Practice -TREE Training Programme ». Formation en ligne. Du 18 juillet au 3 août 2022.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA.** « Introduction à la statistique avec R ». Du 12 septembre au 26 octobre 2022. Formation en ligne sur FUN MOOC.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Du 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Lala Sandie RANAIVOSON.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Du 1<sup>er</sup> décembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA.** « Finance Office Hours, Grand Challenges Canada ». Du 25 octobre 2022. Formation en ligne.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA.** « Aspects financiers des projets Horizon 2020 ». Du 24 novembre 2022. PCN Juridique et financier en ligne.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA.** « Aspects de gestion des projets Horizon 2020 ». Du 30 novembre 2022. PCN Juridique et financier en ligne.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA, Zoliharilala Saraha RANDRIANAIVO.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Du 25 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Tahina Sylvie SOLOFOMAMPIONONA, Rijanirina RAKOTOMALALA.** « Tuberculosis culture MGIT and Drug susceptibility testing ». Du 12 au 23 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « Les bases de manipulation d'un logiciel de cartographie : Initiation à QGIS ». Les 28 mars, 5 avril et 14 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « Initiation à la programmation en R avec Rstudio ». Du 22 au 26 août 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « Formation en analyse de données de séquençage de nouvelle génération, complexe *Mycobacterium tuberculosis* ». Du 10 octobre 2022 au 17 décembre 2022. Cape Town, Afrique du Sud.

- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « MOOC-Essais clinique dans les maladies Infectieuses et tropicales ». Du 13 septembre 2022 au 9 novembre 2022. Formation en ligne.
- **Leong Johanna SOANOSY, Nomena Fandresena Ericah RAVELOSON.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Le 15 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Anjara Fitiavana HARIMIANGALY, Rijanirina RAKOTOMALALA, Tahina Sylvie SOLOFOMAMPIONONA, Mame Diarra Bousso NDIAYE.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Le 27 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Tojo Hubert ANDRIANARIVO.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Le 20 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Rova Alida HOLIARISSETRA.** « Évacuation (EVAC) incendie ». Le 8 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Mame Diarra Bousso NDIAYE.** « McGill Summer Institute in infectious diseases and Global Health. Virtuel ». Du 30 mai 2022 au 10 juin 2022.
- **Mame Diarra Bousso NDIAYE.** « Les bases de la manipulation d'un logiciel de cartographie : Initiation à QGIS ». Les 28 mars, 5 avril et 14 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.

## Unité de Parasitologie

- **Sylvia RAKOTOMALALA.** « Excel niveau intermédiaire ». Du 7 au 8 décembre 2022. Institut Supérieur des Métiers de Madagascar/IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Seheno RAZANATSIORIMALALA et Dina RANDRIAMIARINJATOVO.** « Excel niveau avancé ». Du 29 au 30 novembre 2022. Institut Supérieur des Métiers de Madagascar/Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Dina RANDRIAMIARINJATOVO.** « Evaluation des tests diagnostiques ». Du 17 au 21 janvier 2022. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Seheno RAZANATSIORIMALALA, Tsehero HARISOA, Bakoly Elie Noro RAHOLIMALALA.** « Pré-Evaluation externe de la Compétence des Microscopistes en Paludisme (Pré-ECAM) ». Du 2 au 6 mai 2022. OMS, IMPACT Malaria/Programme National de Lutte contre le Paludisme, Antananarivo, Madagascar.
- **Seheno RAZANATSIORIMALALA, Tsehero HARISOA, Bakoly Elie Noro RAHOLIMALALA.** « Evaluation externe de la Compétence des Microscopistes en Paludisme (ECAM) ». Du 9 au 13 mai 2022. OMS, IMPACT Malaria/Programme National de Lutte contre le Paludisme, Antananarivo, Madagascar.

## Unité Peste

- **Mamionah Noro July PARANY.** « Analyses Multicritères spatialisées ». Du 29 août 2022 au 2 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Mamionah Noro July PARANY.** « Diplôme Universitaire (Méthodes statistiques appliquées à la santé) / formation à distance par l'Université de Bordeaux (en cours) ». Du 17 octobre 2022 au 17 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Ianjafaniry Zaïna BODOARISON.** « La production de données issues de séquençage génétique haut débit et leur analyse bio-informatique ». Du 17 octobre 2022 au 28 octobre 2022. Montpellier, France.
- **Parfait RAKOTONINDRAINNY.** « Analyses Multicritères spatialisées ». Du 29 août au 2 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.

- **Parfait RAKOTONINDRAINY.** « Ecological and Epidemiological Modeling in Madagascar ». Du 8 au 18 décembre 2022. Parc Ranomafana, Madagascar.
- **Hantalalao RAMAMIARISOA.** « Excel Niveau Intermédiaire ». Du 1<sup>er</sup> au 2 décembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Mirana RANDRIAMALALA.** « Excel Niveau Intermédiaire ». Du 1<sup>er</sup> au 2 décembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Soloandry RAHAJANDRAIBE.** « Excel Niveau Avancé ». Du 28 au 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Intégrité scientifique dans les métiers de la recherche » (formation en ligne donnée par l'Université de Bordeaux). Du 1<sup>er</sup> avril au 30 mai 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Les bases de la manipulation d'un logiciel de cartographie: Initiation à QGIS ». Du 28 mars, 5 avril et 14 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Bioinformatics for biologists: An introduction to Linux, Bash scripting and R (formation en ligne donnée par Wellcome Connecting Science ». Du 28 mars au 18 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Diplôme Universitaire (Méthodes statistiques appliquées à la santé) / formation à distance par l'Université de Bordeaux (en cours) ». Du 17 octobre 2022 au 17 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Éthique de la recherche (formation en ligne donnée par l'Université de Lyon) ». Du 1<sup>er</sup> février 2022 au 20 avril 2022. Antananarivo, Madagascar
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Analyses Multicritères spatialisées ». Du 29 août 2022 au 2 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Études des insectes et maladies à transmission vectorielle ». Du 14 au 25 mars 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Diplôme Universitaire (Méthodes statistiques appliquées à la santé) / formation à distance par l'Université de Bordeaux (en cours) ». Du 17 octobre 2022 au 17 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Coding for conservation (C4C), formation à distance financé par Geographic National ». Du 1<sup>er</sup> juin 2022 au 1<sup>er</sup> octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Alain Berthin ANDRIANARISOA.** « Application aux procédures expérimentales aux animaux niveau 2 ». Du 27 mars au 7 avril 2022. Vendôme, France.

## Unité de Virologie

- **Vololoniaina RAHARINOSY.** « Découvertes de Pathogènes dans le cadre du PTR Spillover ». 5 avril au 2 juillet 2022. Institut Pasteur, Paris, France.
- **Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA.** « Respiratory syncytial virus (RSV) whole genome sequencing (WGS) training ». 9 au 20 mai 2022. National Institute for Communicable Diseases (NICD), Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Noroso RAZANAJATOVO.** « Initiation à la programmation en R avec R studio ». Du 22 au 26 août 2022. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Jonhson RAHARINANTOANINA.** « EVinCA&M ». Du 2 septembre au 2 décembre 2022. Unité de signalisation antivirale, Centre collaborateur OMS pour les entérovirus, dans le cadre du PTR, Institut Pasteur, Paris, France.

- **Anne Marie RATSIMBAZAFY.** « Analyse bioinformatique des séquences du SARS-CoV-2 ». Du 6 au 15 septembre 2022. Tunis, Tunisie.
- **Noroso RAZANAJATOVO.** « Analyse bioinformatique des séquences du SARS-CoV-2 ». Du 6 au 15 septembre 2022. Tunis, Tunisie.
- **Noroso RAZANAJATOVO.** « R pour la régression linéaire et la régression logistique ». Du 17 au 21 octobre 2022. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Soa Fy ANDRIAMANDIMBY.** « Formation de formateurs à l'encadrement doctoral ». Du 17 au 21 octobre 2022. Institut de Recherche pour le Développement, Antananarivo, Madagascar.
- **Arvé RASTIMBAZAFY.** Diplôme d'Université en « Méthodologie de Recherche et Technique d'Enquête en Santé ». De novembre 2022 à août 2023. Institut National de Santé Publique et Communautaire (INSPC) Mahamasina, Antananarivo, Madagascar.
- **Soa Fy ANDRIAMANIDIMBY.** « Initiation à la Phylogénie moléculaire ». Du 26 novembre au 3 décembre 2022. Paris, France.
- **Iony Manitra RAZANAJATOVO.** « Excel niveau avancé ». Du 29 au 30 novembre 2022. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

### Centre de Biologie Clinique

- **Narindra RAKOTONANAHARY.** « Pathologie mammaire. Prise en charge macroscopique de tout prélèvement du sein et du creux axillaire ». ACP.MAM du 5 au 7 décembre 2022. Biomedical formation, Paris, France.

### Centre de Ressources Biologiques

- **Sylvie Claudia RARITAHIRY.** « Excel intermédiaire ». Formation interne, Institut Supérieur des Métiers de Madagascar IS2M. Du 1<sup>er</sup> au 2 décembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Sylvie Claudia RARITAHIRY.** « Unlock your English ». Mai 2022. Cours en ligne sur FUN MOOC.
- **Sylvie Claudia RARITAHIRY.** « Essais cliniques dans les maladies infectieuses et tropicales ». Du 13 septembre au 9 novembre 2022. Cours en ligne sur FUN MOOC, Institut Pasteur Paris.

### Service HSQE

- **Tahiry RATSIMBAZAFY.** « Audit métrologie - GEN REF 10 ». Du 8 au 9 juin 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Tahiry RATSIMBAZAFY.** « ISO 17025 : comprendre et mettre en œuvre l'ISO 17025 V2017 ». Du 13 au 14 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Tiana RASOLONAVALONA.** « Audit métrologie - GEN REF 10 ». Du 8 au 9 juin 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Tiana RASOLONAVALONA.** « Incertitudes température et enceintes ». Du 12 au 15 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Tiana RASOLONAVALONA.** « Evaluation des incertitudes ». Du 18 au 20 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Viaina RAKOTOMALALA.** « ISO 17025 : comprendre et mettre en œuvre l'ISO 17025 V2017 ». Du 13 au 14 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Viaina RAKOTOMALALA.** « Incertitudes température et enceintes ». Du 12 au 15 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- **Viaina RAKOTOMALALA.** « Evaluation des incertitudes ». Du 18 au 20 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.

## Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Lalainasoa Odile RIVOARILALA.** Séance de travail de finalisation du protocole de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, organisé par le MinSAP les 28, 29 et 30 juillet 2022. Antananarivo Madagascar.

### Unité d'Entomologie Médicale

- **Thiery NEPOMICHENE et Romain GIROD.** Comité Roll Back Malaria, Programme national de lutte contre le paludisme, Ministère de la santé publique. Antananarivo, Madagascar. Réunions hebdomadaires.
- **Mireille HARIMALALA et Luciano TANTELY.** Akademia Malagasy. Antananarivo, Madagascar. Plus ou moins 6 réunions par an.

### Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Rindra V RANDREMANANA.** Membre correspondant de l'Akademia Malagasy. Antananarivo, Madagascar.

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Anjanirina RAHANTAMALALA.** Madagascar One Health Cysticercosis Group. Une réunion annuelle.

### Unité des Mycobactéries

- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA et Mamy Serge RAHERISON.** Groupe technique de coordination du programme TB-MR de Madagascar (PNLT, Ministère de la Santé Publique de Madagascar). Deux réunions en 2022.
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA et Mamy Serge RAHERISON.** Groupe Technique National pour le programme National de lutte contre la Tuberculose de Madagascar. Deux réunions en 2022.

### Unité de Parasitologie

- Participation à la révision du Plan Stratégique National de lutte contre le paludisme pour la période 2023 à 2027.

### Unité de Virologie

- **Soa Fy ANDRIAMANDIMBY.** Membre du Groupe de travail Pasteur Network Rage. Paris, France. 40 réunions en 2022.
- **Soa Fy ANDRIAMANDIMBY.** Membre du Comité d'Orientation Stratégique Pasteur Network (COS PN). Paris, France. 4 réunions prévues par an.
- **Iony Manitra RAZANAJATOVO.** Membre du Groupe de travail technique - Labo - COVID-19. Antananarivo, Madagascar. 4 réunions en 2022.
- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY.** Membre du « Comité National de la Certification de la Poliomyélite » de Madagascar en tant que secrétaire. Quatre réunions par an (tous les 3 mois).
- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY.** Atelier de mise à jour du « Manuel de mise à jour annuelle suite à la présentation réussie de la documentation nationale complète ». Antananarivo, Madagascar. 20 au 22 avril 2022.

- **Vincent LACOSTE.** Membre du Comité de Sélection des Actions Concertées Inter-Pasteuriennes (ACIP) 2022.

## Service HSQE

- **Tiana RASOLONAVALONA.** Comité National de Biosécurité, Protocole de Cartagène. Antananarivo, Madagascar. 2 réunions par an.
- **Tahiry RATSIMBAZAFY.** Comité National de Biosécurité, Protocole de Cartagène. Antananarivo, Madagascar. 1 réunion par an.

## Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Tania CRUCITTI.** Track Chair "Basic and laboratory science" 23<sup>rd</sup> IUSTI world conference, Zimbabwe.
- **Tania CRUCITTI.** Member of the WHO STI Research Priority Working Group.
- **Tania CRUCITTI.** Member of the Working Group on Child Health in the Pasteur Network.

### Unité d'Entomologie Médicale

- **Romain GIROD, Diego AYALA.** DP OHOI (CIRAD) / Réseau SEGA One Health (COI). Saint-Denis / Port-Louis, La Réunion/Maurice. 6 réunions par an.
- **Luciano TANTELY.** Académie Africaine des Sciences. Nairobi, Kenya.
- **Diego AYALA.** Consortium « *Anopheles funestus* 1000 genomes ». Oxford, Royaume-Uni. 6 réunions par an.

### Unité des Mycobactéries

- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires, Sections Scientifiques Tuberculose & bactériologie-Immunologie, Région Afrique.
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** Membre du Consortium international CRYPTIC (Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis).
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** Membre du Comité exécutif du Consortium international INTENSE-TBM.
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** Membre du Comité exécutif Consortium international MTBVAC
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** Membre du Comité du pilotage Consortium international APRECIT.
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** Membre affilié à l'Académie Africaine des Sciences
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** Membre correspondant à l'Académie Malgache, Section Sciences Appliquées.
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** Membre de l'American Society for Microbiology, Country Ambassador pour Madagascar.
- **Mame Diarra Bousso NDIAYE.** Membre de l'American Society for Microbiology.
- **Mame Diarra Bousso NDIAYE.** Membre de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies respiratoires (The Union), Sections Scientifiques Tuberculose & bactériologie-Immunologie, Région Afrique.
- **Mame Diarra Bousso NDIAYE.** Membre de l'Organisation des femmes scientifiques pour le monde en développement (OWSD), une unité de programme de l'UNESCO.

- **Mame Diarra Bousso NDIAYE** et **Paulo RANAIVOMANANA**. Membres de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID).

### Unité Peste

- **Minoarisoa RAJERISON**. Guideline Development Group. Réunion virtuelle. Validation du guide « WHO guidelines for plague management ».

### Unité de Virologie

- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY**. Réunion des laboratoires rougeole et rubéole du réseau africain. 27 au 30 septembre 2022. En visioconférence.
- **Norosoa RAZANAJATOVO**. Point focal laboratoire du Centre Collaborateur de région de l'Afrique de l'Est, coordonné par l'Africa CDC.
- **Vincent LACOSTE**. Membre du Groupe d'Etude des *Herpesvirales* au sein du Comité International de Taxonomie des Virus (*ICTV Herpesvirales study group*).



## 7. Missions scientifiques et conférences

## Missionnaires et délégations étrangères

### Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Bich-Tram**, Unité Epidémiologie et Modélisation de l'échappement aux antibiotiques (EMEA) UMR1018, Institut Pasteur, UVSQ, INSERM. Du 25 au 30 septembre.
- **Bouke De Jong**, Mycobactériologie, Institut de Médecine Tropicale, Anvers, Belgique. Le 11 octobre 2022.
- **Sylvain BRISSE**, Biodiversité et épidémiologie des bactéries pathogènes, Institut Pasteur Paris. Du 22 au 27 novembre 2022.

### Unité d'Entomologie Médicale

- **Pr. Josef ZEYER**, The Branco Weiss Fellowship Society in Science, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich (Suisse). Le 5 décembre 2022.
- **M. Ignace RAKOTOARIVONY**, CIRAD, UMR ASTRE (Université de Montpellier, CIRAD, INRAE), Montpellier (France). Du 3 au 16 décembre 2022.
- **M. Nil RAHOLA**, IRD, UMR MIVEGEC (IRD, CNRS, Université de Montpellier), Montpellier (France). Du 1<sup>er</sup> octobre au 5 décembre 2022.
- **SEM Arnaud Guillois** et **M. Patrick BOSDURE**, respectivement Ambassadeur de France et Conseiller de coopération et d'action culturelle de l'Ambassade de France à Madagascar. Le 4 octobre 2022.
- **Dr. Catherine BOURGOUIN**, Unité de biologie des interactions hôte-parasite, Institut Pasteur, Paris (France). Du 26 septembre au 14 octobre 2022.
- **Dr. Adelaide MIARINJARA**, Department of Environmental Sciences, Emory University, Atlanta (USA). Du 4 juillet au 29 août 2022.
- **Dr. Fano RANDRIANAMBININTSOA**, Faculté de pharmacie, Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims (France). Du 4 au 30 juillet 2022.
- **Dr. Sarah ZOHDY**, Center for Disease Control and Prevention, US President's Malaria Initiative, Atlanta (USA). Le 6 août 2022.
- **Dr. Amélie VANTEAUX**, Malaria Molecular Epidemiology Unit, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh (Cambodge). Du 31 mars au 2 avril 2022.
- **Dr. David WAGNER**, Pathogen and microbiome Institute, Northern Arizona University, Flagstaff, (USA). Le 30 mars 2022.
- **Dr. Olivier ROUX**, IRD, UMR MIVEGEC (IRD, CNRS, Université de Montpellier), Montpellier (France). Du 11 mars au 5 avril 2022.
- **Dr. Javier PIZARRO-CERDA**, Yersinia Research Unit, Institut Pasteur, Paris (France). Les 19 et 21 janvier 2022.

### Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Hebert ECHENIQUE RIVERA**, Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France). Sélection d'échantillons par WB pour Epitope Mapping PlagmAb. Du 15 septembre 2022 au 31 octobre 2022.
- **Javier PIZARRO-CERDA** et **Christian DEMEURE**, Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France). Kick-off meeting ANR PlagmAb. Du 17 au 24 Janvier 2022.
- **Paul Alain TAGNOUOKAM**, Service de Virologie, Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé (Cameroun). Transfert de compétences sur la technologie Luminex, projet APRECIT. Du 21 au 28 juin 2022.
- **David WAGNER**, **Erik SETTLES** et **Dawn BIRDSSELL**, PMI, Northern Arizona University (USA). Kick-off meeting Vaccine correlates DTRA project. Du 29 octobre au 5 novembre 2022.

## Unité des Mycobactéries

- **Simon GRANDJEAN LAPIERRE**, Centre de Recherche du CHU Montréal. Visite préparatoire du projet WGS. Du 22 février au 6 mars 2022.
- **Jonathan HOFFMAN, Coline KOOG, Laurent RASKINE et Nathalie DE REKEINEIRE**, Fondation Mérieux. Préparation COPIL INTERNATIONAL APRECIT. Du 14 au 18 mars 2022.
- **Simon GRANDJEAN LAPIERRE et Elysée NOUVET**, Centre de Recherche du CHU Montréal. Mise en place du projet WGS. Du 7 au 10 avril 2022.
- **Henry BYABAJUNGU et Eliane KAMANZI**, Laboratoire Supranational Uganda et Laboratoire Supranational Rwanda, respectivement. Audit TB-DRS-Enquête Nationale. Du 23 mai au 3 juin 2022.
- **Hadn AFRICA et Constance SCHREUDER**, SATVI. Validation de compétences et Formation initiale. Du 12 au 16 septembre 2022.
- **Innocent UWIMANA et Henry BYABAJUNGU**, Laboratoire Supranational Rwanda et Laboratoire Supranational Uganda, respectivement. Formation MGIT. Du 12 au 23 septembre 2022.
- **Jean Pierre SIMELO KAHODI**, OMS. Audit laboratoire. Le 12 septembre 2022.
- **Michele MILLER**, Université de Stellenbosch. Visite pour voir la conservation des animaux à Madagascar. Du 10 au 14 octobre 2022.
- **Eva ARIZA et Martial Brice YAPI (IDIBAPS), Frederic Alexandre NOGBOU ELLO (PACCI Côte d'Ivoire)**. Visite de suivi du PROJET INTENSE TB. Du 28 novembre au 1<sup>er</sup> décembre 2022.

## Unité Peste

- **Dr Dave WAGNER**, Équipe NAU de l'Université de l'Arizona. Du 26 mars au 6 avril 2022.
- **Dr Dawn BIRDSELL**, Équipe NAU de l'Université de l'Arizona. Du 26 mars au 6 avril 2022.
- **Caroline BALAGOT**, Équipe DTRA. Du 30 juillet au 5 août 2022.
- **Ruth VENZUELA**, Équipe DTRA. Du 30 juillet au 5 août 2022.
- **Dr Dave WAGNER**, Équipe NAU de l'Université d'Arizona. Du 28 octobre au 6 novembre 2022.
- **Dr Dawn BIRDSELL**, Équipe NAU de l'Université d'Arizona. Du 28 octobre au 6 novembre 2022.
- **Dr Erik SETTLES**, Équipe NAU de l'Université d'Arizona. Du 28 octobre au 6 novembre 2022.
- **Dr Philippe GAUTHIER**, Equipe IRD. Du 11 novembre au 19 novembre 2022.
- **Dr Sandra TELFER**, Collaboratrice de l'Université d'Aberdeen. Du 19 novembre au 2 décembre 2022.

## Unité de Virologie

- **Délégation AFROSCREEN**, Dr Nicole Prada (ANRS|MIE), Dr Estelle Madaha (Centre Pasteur du Cameroun) et Drs Magali Herrant et Valérie Caro (Institut Pasteur). Du 27 au 29 septembre 2022.
- **Commission Régionale Africaine de Certification pour l'éradication de la poliomyélite (CRCA)**, Délégation présidée par le Pr. Rose Leke. Le 22 novembre 2022.

## Conférences de l'IPM en 2022

**Javier Pizzaro-Cerda.** Institut Pasteur Paris. « *Yersinia*: model microorganisms to investigate the emergence of pathogenicity in bacteria ». 24 janvier 2022.

**Christian Demeure.** Institut Pasteur Paris. « Plague vaccination: where are we? ». 24 janvier 2022.

**Dolorès Pourette.** Institut de recherche pour le développement. Qualitative study on the barriers and levers to cervical cancer testing in the island of La Reunion. 15 février 2022.

**Erik Karlsson.** Institut Pasteur Cambodia. « A sequence of viral outbreaks in Cambodia, in no particular order ». 28 février 2022.

**Dave Wagner.** Northern Arizona State University. « Environmental sampling for *Yersinia pestis*, *Burkholderia pseudomallei* and *Lepstospria* spp. in the USA ». 31 mars 2022.

**Richard Paul.** Institut Pasteur Paris. « To untangle infections risk transmitted by mosquitoes in urban areas ». 28 avril 2022.

**Olga de Santis.** University Hospital Center. « Factors influencing the transmission of Dengue Fever in different neighborhoods: a case for the Island La Reunion ». 19 mai 2022.

**Diego Ayala.** Institut de recherche pour le développement (IRD). « Daytime biting by malaria mosquitoes ». 22 juin 2022.

**Andres Garchitorena.** Institut de recherche pour le développement (IRD). « Effectiveness and feasibility of community case management for malaria (mCCM): results from a cluster randomized trial ». 22 septembre 2022.

**Valérie CARO.** Institut Pasteur de Paris. « Les méthodes de séquençage à haut débit ». 28 septembre 2022.

**Dr Bouke de Jong.** Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium. « Mycobacterial genetics: from measuring the impact of control measures to drug resistance predictions ». 11 octobre 2022.

**Pr Michelle Miller.** Stellenbosch University. « Tuberculosis- one health approach to a (Re)emerging disease. Do we need a paradigm shift regarding our approach to TB? ». 14 octobre 2022.

**Pr Simon Cauchemez.** Institut Pasteur Paris. « Mathematical models to understand the dynamic of outbreaks and to support responses ». 16 novembre 2022.

**Pr Antoine Gessain.** Institut Pasteur Paris. « Monkeypox: a new emerging virus originating from Africa ». 17 novembre 2022.

**Dr Sylvain Brisse.** Institut Pasteur Paris. « Diphtheria: a neglected disease in the genomic era ». 24 novembre 2022.

## 8. Productions scientifiques 2022

## Publications

- 1. A crowd of BashTheBug volunteers reproducibly and accurately measure the minimum inhibitory concentrations of 13 antitubercular drugs from photographs of 96-well broth microdilution plates.**

Fowler PW, Wright C, Spiers H, Zhu T, Baeten EML, Hoosdally SW, Cruz ALG, Roohi A, Kouchaki S, Walker TM, Peto TEA, Miller G, Lintott C, Clifton D, Crook DW, Walker AS, Zooniverse Volunteer Community; CRYPTIC Consortium [Barilar I, Battaglia S, Borroni E, Brandao AP, Brankin A, Cabibbe AM, Carter J, Cirillo DM, Pauline Claxton, Clifton DA, Cohen T, Coronel J, Crook DW, Earle SG, Escuyer V, Ferrazoli L, Fowler PW, Gao GF, Gardy J, Gharbia S, Ghisi KT, Ghodousi A, Cruz ALG, Grazian C, Guthrie JL, He W, Hoffmann H, Hoosdally SJ, Hunt M, Iqbal Z, Ismail NA, Jarrett L, Joseph L, Jou R, Kambli P, Jeff Knaggs, Koch A, Kohlerschmidt D, Kouchaki S, Lachapelle AS, Lalvani A, Lapiere SJ, Laurenson IF, Letcher B, Lin W-H, Liu C, Liu D, Malone KM, Mandal A, Matias D, Meintjes G, Mendes FF, Merker M, Mihalic M, Millard J, Miotto P, Mistry N, Moore D, Dreyer V, Chetty D, Musser KA, Ngcamu D, Nhung HN, Grandjean L, Nilgiriwala KS, Nimmo C, Okozi N, Oliveira RS, Omar SV, Paton N, Peto TE, Pinhata JMW, Plesnik S, Puyen ZM, [Rabodoarivelo MS](#), [Rakotosamimanana N](#), Rancoita PMV, Rathod P, Robinson E, Rodger G, Rodrigues C, Rodwell TC, Roohi A, Santos-Lazaro D, Shah S, Kohl TA, Smith G, Solano W, Spitaleri A, Supply P, Steyn AJC, Surve U, Tahseen S, Thuong NT, Thwaites G, Todt K, Trovato A, Utpatel C, Rie AV, Vijay S, Walker TM, Walker AS, Warren R, Werngren J, Groenheit R, Wijkander M, Wilkinson RJ, Wilson DJ, Wintringer P, Xiao YX, Yang Y, Yanlin Z, Yao SY, Zhu B, Niemann S, and O'Donnell M].

*Elife*. 2022;11:e75046. doi: 10.7554/eLife.75046.

**IF : 8,140**

- 2. A data compendium associating the genomes of 12,289 *Mycobacterium tuberculosis* isolates with quantitative resistance phenotypes to 13 antibiotics.**

The CRYPTIC Consortium [Brankin A, Malone KM, Barilar I, Battaglia S, Borroni E, Brandao AP, Cabibbe AM, Carter J, Chetty D, Cirillo DM, Claxton P, Clifton DA, Cohen T, Coronel J, Crook DW, Dreyer V, Earle S G, Escuyer V, Ferrazoli L, Gao GF, Gardy J, Gharbia S, Ghisi KT, Ghodousi A, Cruz ALG, Grandjean L, Grazian C, Groenheit R, Guthrie JL, He W, Hoffmann H, Hoosdally SJ, Hunt M, Ismail NA, Jarrett L, Joseph L, Jou R, Kambli P, Khot R, Knaggs J, Koch A, Kohlerschmidt D, Kouchaki S, Lachapelle AS, Lalvani A, Lapiere SG, Laurenson IF, Letcher B, Lin WH, Liu C, Liu D, Mandal A, Mansjo M, Matias D, Meintjes G, Mendes FF, Merker M, Mihalic M, Millard J, Miotto P, Mistry N, Moore D, Musser KA, Ngcamu D, Nhung HN, Niemann S, Nilgiriwala KS, Nimmo C, O'Donnell M, Ozoki N, Oliveira RS, Omar SV, Paton N, Peto TEA, Pinhata JMW, Plesnik S, Puyen ZM, [Rabodoarivelo MS](#), [Rakotosamimanana N](#), Rancoita PMV, Rathod P, Robinson E, Rodger G, Rodrigues C, Rodwell TC, Roohi A, Santos-Lazaro D, Shah S, Kohl TA, Smith G, Solano W, Spitaleri A, Supply P, Steyn AJC, Surve U, Tahseen S, Thuong NTT, Thwaites G, Todt K, Trovato A, Utpatel C, Rie AV, Vijay S, Walker TM, Walker AS, Warren R, Werngren J, Wijkander M, Wilkinson RJ, Wilson DJ, Wintringer P, Xiao YX, Yang Y, Yanlin Z, Yao SY, Zhu B, Fowler PW, Iqbal Z].

*PLoS Biol*. 2022;20(8):e3001721. doi: 10.1371/journal.pbio.3001721.

**IF : 8,029**

- 3. A *Francisella tularensis*-Like Bacterium in Tropical bed bugs from Madagascar.**

Peta V, [Tantely LM](#), Potts R, [Girod R](#), [Pietri JE](#).

*Vector Borne Zoonotic Dis*. 2022;22(1):58-61. doi: 10.1089/vbz.2021.0079.

**IF : 2,523**

- 4. Analytical framework to evaluate and optimize the use of imperfect diagnostics to inform outbreak response : Application to the 2017 plague epidemic in Madagascar.**  
Bosch QT\*, [Andrianaivoarimanana V\\*](#), [Ramasindrazana B\\*](#), Mikaty G, [Rakotonanahary RJL](#), Nikolay B, [Rahajandraibe S](#), Feher M, Grassin Q, Paireau J, [Rahelinirina S](#), [Randremanana R](#), [Rakotoarimanana F](#), Melocco M, [Rasolofo V](#), Pizarro-Cerda J, Le Guern AS, Bertherat E, [Ratsitorahina M](#), [Spiegel A](#), [Baril L\\*\\*](#), [Rajerison M\\*\\*](#), Cauchemez S\*\*.  
*PLoS Biol.* 2022;20(8):e3001736. doi: 10.1371/journal.pbio.3001736.  
**IF : 8,029**
- 5. Assessment of surveillance predictors to suspect respiratory syncytial virus, influenza, and *Streptococcus pneumoniae* infections in under 5-year-old children in Madagascar.**  
[Razanatovo NH](#), [Andrianirina ZZ](#), [Andriatahina T](#), [Guillebaud J](#), [Harimanana A](#), [Ratsima EH](#), [Rakotoariniaina H](#), [Orelle A](#), [Ratovoson R](#), [Irinantenaina J](#), [Rakotonanahary DA](#), [Ramparany L](#), [Randrianirina F](#), [Heraud JM\\*\\*](#), Richard V\*\*.  
*IJID Regions.* 2022;2:82-89. doi: 10.1016/j.ijregi.2021.12.003.  
**IF : 0**
- 6. 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-Cortés MC, Eholié S, Tchabert GA, Ouassa T, Raberahona M, Rakotoarivelo R, Razafindrakoto H, Rahajamanana L, Wilkinson RJ, Davis A, Maxebengula M, Abrahams F, Muzoora C, Nakigozi N, Nyehangane D, Nanjebe D, Mbega H, Kaitano R, Bonnet M, Debeaufrap P, Miró JM, Anglaret X, [Rakotosamimanana N](#), Calmy A\*\*, Bonnet F\*\*, Ambrosioni J\*\*, INSTENSE-TBM Group.  
*Infect Dis Ther.* 2022;11(4):1327-1341. doi: 10.1007/s40121-022-00667-z.  
**IF : 6,119**
- 7. Changes in systemic regulatory T cells, effector T cells and monocyte populations associated with early life stunting.**  
[Andriamanantena Z](#), [Randrianarisaona F](#), [Rakotondrainipiana M](#), [Andriantsalama P](#), [Randriamparany R](#), [Randremanana R](#), [Randrianirina F](#), Novault S, Duffy D, Huetz F, Hasan M, [Schoenhals M](#), Sansonetti PJ, Vonaesch P, [Vigan-Womas I](#), and the Afribiota Investigators[Barbot-Trystram L, Barouki R, [Bastaraud A](#), [Collard JM](#), Doria M, Djorie SG, Giles-Vernick T, Gondje BP, Gody JC, [Heraud JM](#), Hunald FA, Kapel N, Lombart JP, Manirakiza A, Nigatoloum SN, Parfrey LW, Raharimalala L, Randriamizao HMR, Robinson AL, Rubbo PA, Schaeffer L, Gouandjika-Vassilache I, Vondo SS].  
*Front Immunol.* 2022;13:864084. doi: 10.3389/fimmun.2022.864084.  
**IF : 8,787**
- 8. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients suspected of pulmonary or bubonic plague during the Madagascar epidemic in 2017.**  
[Rakotondrasoa A](#), [Andrianonimiadana LM](#), [Rahajandraibe S](#), [Razafimahatratra S](#), [Andrianaivoarimanana V](#), [Rahelinirina S](#), [Crucitti T](#), Brisse S, Jeannoda V, [Rajerison M\\*\\*](#), [Collard JM\\*\\*](#).  
*Sci Rep.* 2022;12(1):6871. doi: 10.1038/s41598-022-10799-4.  
**IF : 4,996**
- 9. Comparison of the Serion IgM ELISA and microscopic agglutination test for diagnosis of *Leptospira* spp. infections in sera from different geographical origins and estimation of *Leptospira* seroprevalence in the Wiwa indigenous population from Colombia.**

Dreyfus A, Ruf MT, Goris M, Poppert S, Mayer-Scholl A, Loosli N, Bier NS, Paris DH, Tshokey T, Stenos J, Rajaonarimirana E, Concha G, Orozco J, Colorado J, Aristizábal, Dib JC, Kann S.

*PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(6):e0009876. doi: 10.1371/journal.pntd.0009876.

IF : 4,411

**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.* 2022;38:100533. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100533.

IF : 5,324

**11. Discovery and Genomic Characterization of a Novel Henipavirus, Angavokely Virus, from Fruit Bats in Madagascar.**

Madera S, Kistler A, Ranaivoson HC, Ahyong V, Andrianiana A, Andry S, Raharinosy V, Randriambolamanantsoa TH, Ravelomanantsoa NAF, Tato CM, DeRisi JL, Aguilar HC, Lacoste V, Dussart P, Heraud JM, Brook CE.

*J Virol.* 2022;96(18):e0092122. doi: 10.1128/jvi.00921-22.

IF : 6,549

**12. Enterovirus detection in different regions of Madagascar reveals a higher abundance of enteroviruses of species C in areas where several outbreaks of vaccine-derived polioviruses occurred.**

Razafindratsimandresy R, Joffret ML, Andriamandimby SF, Andriamamonjy S, Rabemanantsoa S, Richard V, Delpyroux F \*\*, Heraud JM\*\*, Bessaud M\*\*.

*BMC Infect Dis.* 2022;22(1):821. doi: 10.1186/s12879-022-07826-0.

IF: 3,669

**13. Epidemiology and molecular analyses of influenza B viruses in Senegal from 2010 to 2019.**

Touré CT, Fall A\*, Andriamandimby SF\*, Jallow MM, Goudiaby D, Kiori D, Sy S, Diaw Y, Ndiaye KN, Mbaye F, Niang MN, Heraud JM, Dia N.

*Viruses.* 2022;14(5):1063. doi: 10.3390/v14051063.

IF : 5,818

**14. Evaluation of Nanopore sequencing for *Mycobacterium tuberculosis* drug susceptibility testing and outbreak investigation: a genomic analysis.**

Hall MB, Rabodoarivelo MS, Koch A, Dippenaar A, George S, Grobbelaar M, Warren R, Walker TM, Cox H, Gagneux S, Crook D, Peto T, Rakotosamimanana N, Lapierre SG, Iqbal Z.

*Lancet Microbe.* 2022;S2666-5247(22)00301-9. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00301-9.

IF: 86,208

**15. Evaluation of Zika rapid tests as aids for clinical diagnosis and epidemic preparedness.**

Boeras D, Diagne CT, Pelegrino JL, Grandadam M, Duong V, Dussart P, Brey P, Ruiz D, Adati M, Wilder-Smith A, Falconar AK, Romero CM, Guzman M, Hasanin N, Amadou S, Peeling RW.

*EClinicalMedicine.* 2022;49:101478. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101478.

IF : 17,033

**16. Excess risk of subsequent infection in hospitalized children from a community cohort study in Cambodia and Madagascar.**



Rambliere L, Kermorvant-Duchemin E, De Lauzanne A, [Collard JM](#), [Herindrainy P](#), Vray M, Garin B, Zafitsara Zo A, [Rasoanaivo F](#), [Rakotoarimanana FMJ](#), [Raheliarivao BT](#), Niokhhor Diouf JB, Ngo V, Lach S, Long P, Borand L, Sok T, Youssouf Abdou A, Padget M, Madec Y, Guillemot D\*\*, Delarocque-Astagneau E\*\*, Huynh BT\*\*.

*Int J Epidemiol.* 2022;51(5):1421-1431. doi: 10.1093/ije/dyac048.

IF : 9,685

**17. Factors associated with anaemia among preschool-age children in underprivileged neighbourhoods in Antananarivo, Madagascar.**

[Randrianarisoa MM](#), [Rakotondrainipiana M](#), [Randriamparany R](#), [Andriantsalama PV](#), [Randrianarijaona A](#), [Habib A](#), Robinson A, Raharimalala L, Hunald FA, [Etienne A](#), [Collard JM](#), [Randrianirina F](#), Barouki R, Pontoizeau C, Nestoret A, Kapel N, Sansonetti P, Vonaesch P, [Randremanana RV](#).

*BMC Public Health.* 2022;22(1):1320. doi: 10.1186/s12889-022-13716-6.

IF : 4,135

**18. Full genome Nobecovirus sequences from Malagasy fruit bats define a unique evolutionary history for this Coronavirus Clade.**

Kettenburg G, Kistler A, [Ranaivoson HC](#), Ahyong V, Andrianiana A, Andry S, DeRisi JL, Gentles A, [Raharinosy V](#), [Randriambolamanantsoa TH](#), Ravelomanantsoa NAF, Tato CM, [Dussart P](#), [Heraud JM\\*\\*](#), Brook CE\*\*.

*Front Public Health.* 2022;10:786060. doi: 10.3389/fpubh.2022.786060.

IF : 6,461

**19. Genome-wide association studies of global *Mycobacterium tuberculosis* resistance to 13 antimicrobials in 10,228 genomes identify new resistance mechanisms.**

The CRyPTIC Consortium[Earle SG, Wilson DJ, Barilar I, Battaglia S, Borroni E, Brandao AP, Brankin A, Cabibbe AM, Carter J, Chetty D, Cirillo DM, Claxton P, Clifton DA, Cohen T, Coronel J, Crook DW, Dreyer V, Escuyer V, Ferrazoli L, Fowler PW, Gao GF, Gardy J, Gharbia S, Ghisi KT, Ghodousi A, Cruz ALG, Grandjean L, Grazian C, Groenheit R, Guthrie JL, He W, Hoffmann H, Hoosdally SJ, Hunt M, Iqbal Z, Ismai NA, Jarrett L, Joseph L, Jou R, Kambl P, Khot R, Knaggs J, Koch A, Kohlerschmidt D, Kouchaki S, Lachapelle AS, Lalvani A, Lapierre SG, Laurenson IF, Letcher B, Lin WH, Liu C, Liu D, Malone KM, Mandal A, Mansjö M, Matias D, Meintjes G, Mendes FF, Merker M, Mihalic M, Millard J, Miotto P, Mistry N, Moore D, Musser KA, Ngcamu D, Nhung HN, Niemann S, Nilgiriwala KS, Nimmo C, O'Donnell M, Ozoki N, Oliveira RS, Omar SV, Paton N, Peto TEA, Pinhata JMW, Plesnik S, Puyen ZM, [Rabodoarivelo MS](#), [Rakotosamimanana N](#), Rathod P, Rancoita PMV, Robinson E, Rodger G, Rodrigues C, Rodwell TC, Roohi A, Santos-Lazaro D, Shah S, Kohl TA, Smith G, Solano W, Spitaleri A, Supply P, Steyn AJC, Surve U, Tahseen S, Thuong NTT, Thwaites G, Todt K, Trovato A, Utpatel C, Rie AV, Vijay S, Walker TM, Walker AS, Warren R, Werngren J, Wijkander M, Wilkinson RJ, Wintringer P, Xiao YX, Yang Y, Yanlin Z, Yao SY, Zhu B].

*PLoS Biol.* 2022;20(8):e3001755. doi: 10.1371/journal.pbio.3001755.

IF : 8,029

**20. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition.**

Sánchez-Méndez N, Bugianesi E, Gish RG, Lammert F, Tilg H, Nguyen MH, Sarin SK, Fabrellas N, Zelber-Sagi S, Fan JG, Shiha G, Targher G, Zheng MH, Chan WK, Vinker S, Kawaguchi T, Castera L, Yilmaz Y, Korenjak M, Spearman CW, Ungan M, Palmer L, Yilmaz Y, Korenjak M, Spearman CW, Ungan M, Palmer M, El-Shabrawi ME, Gruss HJ, Dufour JF, Dhawan A, Wedemeyer H, George J,

Valenti L, Fouad Y, Romero-Gomez M, Eslam M, Global multi-stakeholder consensus on the redefinition of fatty liver disease [Andriamandimby SF]

*Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(5):388-390. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00062-0.

IF : 45,042

**21. High fluoroquinolone resistance proportions among multidrug-resistant tuberculosis driven by dominant L2 *Mycobacterium tuberculosis* clones in the Mumbai Metropolitan Region.**

Dreyer V\*, Mandal A\*, Dev P\*, Merker M, Barilar I, Utpatel C, Nilgiriwala K, Rodrigues C, Crook DW; CRYPTIC Consortium [Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N]; Rasigade JP, Wirth T, Mistry N\*\*, Niemann S\*\*.

*Genome Med.* 2022;14(1):95. doi: 10.1186/s13073-022-01076-0.

IF : 15,266

**22. High prevalence of small intestine bacteria overgrowth and asymptomatic carriage of enteric pathogens in stunted children in Antananarivo, Madagascar.**

Collard JM, Andrianonimiadana L, Habib A, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Rabenandrasana MAN, Weill FX, Sauvonnet N, Rendremanana RV, Guillemot V, Vonaesch P, Sansonetti PJ, for the Afribiota Investigators.

*PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(5):e0009849. doi: 10.1371/journal.pntd.0009849.

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.* 2022;59(2):667-674. doi: 10.1093/jme/tjab207.

IF : 2,435

**24. Identification of factors associated with residual malaria transmission using school-based serological surveys in settings pursuing elimination.**

Rakotondramanga JM, Vigan-Womas I, Steinhardt LC, Harimanana A, Ravaoarisoa E, Rasoloharimanana TL, Razanatsiorimalala S, Wesolowski A, Randrianariveolojosa M, Roche B\*\*, Garchitorena A\*\*.

*Malaria J.* 2022;21(1):242. doi: 10.1186/s12936-022-04260-0.

IF : 3,469

**25. Intensified tuberculosis treatment to reduce the mortality of HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis meningitis (INTENSE-TBM): study protocol for a phase III randomized controlled trial.**

Maitre T, Bonnet M, Calmy A, Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Rakotosamimanana N, Ambrosioni J, Miró JM, Debeaudrap P, Muzoora C, Davis A, Meintjes G, Wasserman S, Wilkinson R, Eholié S, Nogbou FE, Calvo-Cortes MC, Chazallon C, Machault V, Anglaret X, Bonnet F.

*Trials.* 2022;23(1):928. doi: 10.1186/s13063-022-06772-1.

IF: 2,728

**26. LAMP4yaws : *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* loop mediated isothermal amplification – protocol for a cross-sectional, observational, diagnostic accuracy study.**

Handley BL, Gonzalez-Beiras C, Tchatchouang S, Basing LA, Hugues KA, Bakheit M, Becherer L, Ries C, Tabah EN, Crucitti T, Borst N, Lüert S, Frischman S, Haerpfer T, Landmann E, Amanor I, Sylla A, Kouamé-Sina MS, Ndzomo-Ngono JP, Tano A, Arhinful D, Awondo P, Kakou SN, Eyangoh S, Addo KK, Harding-Esch EM, Knauf S, Mitjà O, Marks M.

*BMJ Open.* 2022;12(3):e058605. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058605.

IF : 3,007

**27. Leveraging serology to titrate immunization programme functionality for diphtheria in Madagascar.**

Razafimahatratra SL\*, Menezes A\*, Wesolowski A, Rafetrarivony L, Cauchemez S, Razafindratsimandresy R, Harimanana A, Crucitti T, Collard JM, Metcalf CJE.

*Epidemiol Infect.* 2022;150:e39. doi : 10.1017/S0950268822000097.

IF : 4,434

**28. Local-scale diversity of *Yersinia pestis* : A case study from Ambohitromby, Ankazobe District, Madagascar.**

Ramasindrazana B, Parany MNJ\*, Rasoamalala F\*, Rasoanoro M, Rahajandraibe S, Vogler AJ, Sahl JW, Andrianaivoarimanana V, Rajerison M, Wagner DM.

*Zoonoses Public Health.* 2022;69(1):61-70. doi: 10.1111/zph.12892.

IF : 2,954

**29. MALDI-TOF MS: An effective tool for a global surveillance of dengue vector species.**

Rakotonirina A, Pol M, Raharimalala FN, Ballan V, Kainiu M, Boyer S, Kilama S, Marcombe S, Russet S, Barsac E, Vineshwaran R, Selemago MK, Jessop V, Robic G, Girod R, Brey PT, Colot J, Dupont-Rouzeyrol M, Richard V, Pocquet N.

*PLoS One.* 2022;17(10):e0276488. doi: 10.1371/journal.pone.0276488.

IF : 3,752

**30. Mechanistic models of Rift Valley fever virus transmission: A systematic review.**

Cecilia H, Drouin A, Métras R, Balenghien T, Durand B, Chevalier V, Ezanno P.

*PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(11):e0010339. doi: 10.1371/journal.pntd.0010339.

IF: 4,411

**31. Modelling Japanese encephalitis virus transmission dynamics and human exposure in a Cambodian rural multi-host system.**

Ladreyt H, Chevalier V, Durand B.

*PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(7):e0010572. doi: 10.1371/journal.pntd.0010572.

IF : 4,411

**32. Molecular prevalence, genetic characterization and patterns of *Toxoplasma gondii* infection in domestic small mammals from Cotonou, Benin.**

Etougbéché JR, Hamidović A, Dossou HJ, Coan-Grosso M, Roques R, Plault N, Houéménou G, Badou S, Missihoun AA, Abdou Karim IY, Galal L, Diagne C, Dardé M-L, Dobigny G, Mercier A.

*Parasite.* 2022;29:58. doi: 10.1051/parasite/2022058.

IF: 3,020

**33. Multi-metastatic hepatoid adenocarcinoma of the lung : report of case.**

Rakotoarivo T, Tomboravo C, Razakanaivo M, Rajaonarison NNO, Raharisolo C, Rafaramino F.

*Journal of Cancer Therapy.* 2022;13(5):304-309. doi: 10.4236/jct.2022.135026.

IF : 0,2

**34. Multiple chikungunya virus introductions in Lao PDR from 2014 to 2020.**

Calvez E, Bounmany P, Somlor S, Xaybounsou T, Viengphouthong S, Keosenhom S, Brey PT, Lacoste V, Grandadam M.

*PLoS One.* 2022;17(7):e0271439. doi: 10.1371/journal.pone.0271439.

IF: 3,752

- 35. 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\*, Randriananjantenaina I, Raharinirina MR, Velonirina HJ, Cardinale E, Raveloarijaona N, Cetre-Sossah C, Garros C, Girod R.  
*Med Vet Entomol.* 2022;36(1): 1-13. doi: 10.1111/mve.12544.  
IF: 2,479
- 36. *Mycoplasma genitalium* and Antimicrobial Resistance Among a Cohort of West African Men Who Have Sex With Men Using Preexposure Prophylaxis (CohMSM-PrEP ANRS 12369-Expertise France Study).**  
Baetselier ID, Vuylsteke B, Cuylaerts V, Cuer B, Yaya I, Mensah E, Dah E, Anoma C, Koné A, Diandé S, Dagnra A, Fayé-Ketté H, Yeo A, Smet H, den Bossche VD, Keita BD, Spire B, Laurent C, Crucitti T, for the CohMSM-PrEP Study Group.  
*Open Forum Infect Dis.* 2022;9(11):ofac615. doi: 10.1093/ofid/ofac615. eCollection 2022 Nov.  
IF: 4,423
- 37. Neonatal acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the community of a low-income country (NeoLIC): protocol for a household cohort study in Moramanga, Madagascar.**  
Harimanana A\*, Rakotondrasoa A\*, Rivoarilala LO, Criscuolo A, Opatowski L, Rakotomanana EFN, Herindrainy P, Collard JM, Crucitti T, Huynh BT, for the NeoLIC study group[Rasolon D, Gamana TM, Andriamarohasina L, Mattern C].  
*BMJ Open.* 2022;12(9):e061463. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061463.  
IF : 3,007
- 38. Plague in Tanzania : first report of sylvatic plague in Morogoro region, persistence in Mbulu focus, and going quiescence in Lushoto and Iringa foci.**  
Haikukutu L, Lyaku JR, Lyimo C, Kasanga CJ, Kandusi SE, Rahelinirina S, Rasoamalala F, Rajerison M, Makundi R.  
*IJID Reg.* 2022;4:105-110. doi: 10.1016/j.ijregi.2022.06.006.  
IF : 0
- 39. Plasma host protein signatures correlating with *Mycobacterium tuberculosis* activity prior to and during antituberculosis treatment.**  
Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana LT, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hoffmann J\*\*, Rakotosamimanana N\*\*.  
*Sci Rep.* 2022;12(1):20640. doi: 10.1038/s41598-022-25236-9.  
IF: 4,996
- 40. *Plasmodium falciparum* pfhrp2 and pfhrp3 Gene Deletions from Persons with Symptomatic Malaria Infection in Ethiopia, Kenya, Madagascar, and Rwanda.**  
Rogier E, McCaffery J N., Nace D, Souza Svigel S, Assefa A, Hwang J, Kariuki S, M. Samuels A, Westercamp N, Ratsimbaoa A, Randrianarivelojosia M, Uwimana A, Udhayakumar V, S. Halsey E.  
*Emerg Infect Dis.* 2022; 28(3): 608–616. doi: 10.3201/eid2803.211499.  
IF: 16,126
- 41. Presence of Recombinant Bat Coronavirus GCCDC1 in Cambodian Bats.**  
Zhu F\*, Duong V\*, Lim XF, Hul V, Chawla T, Keatts L, Goldstein T, Hassanin A, Tu VT, Buchy P, October M Sessions, Wang LF, Dussart P, Anderson DE.  
*Viruses.* 2022;14(2):176. doi: 10.3390/v14020176.  
IF: 5,818

- 42. Prevalence and factors associated with faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales among peripartum women in the community in Cambodia.**  
De Lauzanne A, Sreng N, Foucaud E, Sok T, Chon T, Yem C, Hak V, Heng S, Soda L, Gouali M, Nadimpalli M, Inghammar M, [Rabenandrasana MAN](#), [Collard JM](#), Vray M, Le Hello S, Kerleguer A, Piola P, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Huynh BT, Borand L, on behalf of the BIRDY study group [ [Andrianirina ZZ](#), [Diatta M](#), [Diouf JP](#), [Sarr FD](#), [Faye J](#), [Goyet S](#), [Herindrainy P](#), [Kermorvant-Duchemin E](#), [Lach S](#), [Ngo V](#), [Padget M](#), [Rakotoarimanana FMJ](#), [Raheliarivao BT](#), [Randrianirina F](#), [Seck A](#), [Tarantola A](#), and [Youssef AA](#)].  
*J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2658-2666. doi: 10.1093/jac/dkac224.  
**IF : 5,758**
- 43. Prevalence and factors associated with human *Taenia solium* taeniosis and cysticercosis in twelve remote villages of Ranomafana rainforest, Madagascar.**  
[Rahantamalala A](#), [Rakotoarison RL](#), [Rakotomalala E](#), [Rakotondrazaka M](#), Kiernan J, Castle PM, Hakami L, Choi K, [Rafalimanantsoa AS](#), [Harimanana A](#), Wright P, Lapierre SG, [Schoenhals M](#), Small PM, Marcos LA, [Vigan-Womas I](#).  
*PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(4):e0010265. doi: 10.1371/journal.pntd.0010265.  
**IF : 4,411**
- 44. Proactive community case management decreased malaria prevalence in rural Madagascar: results from a cluster randomized trial.**  
[Ratovoson R\\*](#), [Garchitorea A\\*](#), [Kassie D](#), [Ravelonarivo JA](#), [Andrianaranjaka V](#), [Razanatsiorimalala S](#), [Razafimandimby A](#), [Rakotomanana F](#), Ohlstein L, [Mangahasimbola R](#), [Randrianirisoa SAN](#), [Razafindrakoto J](#), [Dentinger CM](#), [Williamson J](#), [Kapesa L](#), [Piola P](#), [Randrianarivelojosia M](#), [Thwing J](#), [Steinhardt LC](#), [Baril L](#).  
*BMC Med.* 2022;20(1):322. doi: 10.1186/s12916-022-02530-x.  
**IF: 11,806**
- 45. Proteomic signatures of antimicrobial resistance in *Yersinia pestis* and *Francisella tularensis*.**  
Kaiser BLD\*, [Birdsell DN](#), [Hutchison JR](#), [Thelaus J](#), [Jenson SC](#), [Andrianaivoarimanana V](#), [Byström M](#), [Myrtenäs K](#), [McDonough R](#), [Nottingham RD](#), [Sahl JW](#), [Schweizer HP](#), [Rajerison M](#), [Forsman M](#), [Wunschel DS](#), [Wagner DM\\*](#).  
*Front Med (Lausanne).* 2022;9 :821071. doi: 10.3389/fmed.2022.821071.  
**IF : 5,058**
- 46. Putative biomarkers of environmental enteric disease fail to correlate in a cross-sectional study in two studies sites in Sub-Saharan Africa.**  
[Vonaesch P](#), [Winkel M](#), [Kapel N](#), [Nestoret A](#), [Barbot-Trystram L](#), [Pontoizeau C](#), [Barouki R](#), [Rakotondrainipiana M](#), [Kandou K](#), [Andriamanantena Z](#), [Andrianonimiadana L](#), [Habib A](#), [Rodriguez-Pozo A](#), [Hasan M](#), [Vigan-Womas I](#), [Collard JM](#), [Gody JC](#), [Djorie S](#), [Sansonet P](#), [Randremanana RV](#) and on behalf of the AfriBiota Investigators [[Bastaraud A](#), [Randriamparany RN](#), [Andriantsalama PV](#), [Randrianirina F](#)].  
*Nutrients.* 2022;14(16):3312. doi: 10.3390/nu14163312.  
**IF : 6,706**
- 47. Rapid generation of in-house serological assays is comparable to commercial kits critical for early response to pandemics : a case with SARS-CoV-2.**  
[Auerswald H](#), [Eng C](#), [Lay S](#), [In S](#), [Eng S](#), [Vo HTM](#), [Sith C](#), [Cheng S](#), [Delvallez G](#), [Mich V](#), [Meng N](#), [Sovann L](#), [Sidonn K](#), [Vanhomwegen J](#), [Cantaert T](#), [Dussart P](#), [Duong V](#), [Karlsson EA](#).

*Front Med (Lausanne)*. 2022;9:864972. doi: 10.3389/fmed.2022.864972.

IF : 5,058

- 48. Reply to Wagman et al.: Data-driven assessments should establish the landscape of what is "within reach" of malaria transmission control.**

Costantini C, Chandre F, Corbel V, Moiroux N, Simard F, Sangbakembi-Ngounou C, Ayala D.  
*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(38):e2211931119. doi: 10.1073/pnas.2211931119.

IF : 12,779

- 49. Reproduction, seasonal morphology, and juvenile growth in three Malagasy fruit bats**

Andrianiana A, Andry S, Gentles A, Guth S, Héraud JM, Ranaivoson HC, Ravelomanantsoa NAF, Treuer T, Brook CE  
*J Mammal*. 2022;103(6):1397–1408. doi: 10.1093/jmammal/gyac072.

IF : 2,291

- 50. Risk factors for intestinal parasite portage in an informal suburb on the West coast of Madagascar.**

Razafiarimanga ZN, Kouakou Yao YB, Rajerison M, Randriamampianina LV, Rahelinirina S, Rakotoarison R, Bastaraud A, Elisoa H, Handshumacher P, Jambou R.  
*Parasite Epidemiol Control*. 2022;19:e00267. doi: 10.1016/j.parepi.2022.e00267.

IF : 2,451

- 51. SARS-CoV-2 infection rate in Antananarivo frontline health care workers, Madagascar.**

Ratovoson R\*, Raberahona M\*, Razafimahatratra R\*, Randriamanantsoa L\*, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SE, Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, Dussart P, Heraud JM, Jean de Dieu de Randria M, Schoenhals M, Randremanana RV.  
*Influenza Other Respir Viruses*. 2022;16(6):994-1003. doi: 10.1111/irv.13022.

IF : 5,606

- 52. Strengthened surveillance revealed a rapid disappearance of the poliovirus serotype 2 vaccine strain in Madagascar after its removal from the oral polio vaccine.**

Razafindratsimandresy R\*, Joffret ML\*, Raharinantoanina J, Polston P, Andriamamonjy NS, Razanajatovo IM, Diop OM, Delpeyroux F, Héraud JM\*\*, Bessaud M\*\*.  
*J Med Virol*. 2022;94(12):5877-5884. doi: 10.1002/jmv.28071.

IF : 20,693

- 53. Stunted children display ectopic small intestinal colonization by oral bacteria, which cause lipid malabsorption in experimental models.**

Vonaesch P, Araújo JR, Gody J-C, Mbecko J-R, Sanke H, Andrianonimiadana L, Naharimanananirina T, Ningatoloum SN, Vondo SS, Gondje PB, Rodriguez-Pozo A, Rakotondrainipiana M, Kandou KJE, Nestoret A, Kapel N, Djorie SG, Finlay BB, Parfrey LW, Collard J-M, Randremanana RV, Sansonetti PJ, and the AfriBiota Investigators.

*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(41):e2209589119. doi: 10.1073/pnas.2209589119.

IF : 12,779

- 54. Surveillance of viral encephalitis in the context of COVID-19 : a one-year observational study among hospitalized patients in Dakar, Senegal.**

Kahwagi J, Seye AO, Mbodji AB, Diagne R, Mbengue EH, Fall M, Andriamandimby SE, Easton A, Faye M, Fall G, Dia N, Ndiaye B, Ndiaye MB, Gueye A, Mbacke SS, Kane F, Ghouriechy MIE, Basse A, Camara D, Cisse C, Cisse O, Dia D, Diagne NS, Dubrous P, Fall M, Fall SAA, Goudiaby D, Hama AH, Jouonang S, Mbaye R, Ndieguene FA, Sarr M, Sarr Sn Seck M, Senghor H, Sylla C, Thiam Y, Tonga M, Toure M, Tra M, Tsemo GM, Seck LB, Gaye NM, Sall AA, Ndiaye M, Faye O, Diop AG, Heraud JM.

*Viruses*. 2022;14 (5):871. doi: 10.3390/v14050871.

IF : 5,818

**55. Temporal patterns of functional anti-dengue antibodies in dengue infected individuals with different disease outcome or infection history.**

My Vo HT, Upasani V, Auerswald H, Lay S, Sann S, Vanderlinden A, Ken S, Sorn S, Ly S, Duong V, Dussart P, Cantaert T.

*Sci Rep*. 2022;12(1):17863. doi: 10.1038/s41598-022-21722-2.

IF : 4,996

**56. The 2021 WHO catalogue of *Mycobacterium tuberculosis* complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis.**

Walker TM, Miotto P, Köser CU, Fowler PW, Knaggs J, Iqbal Z, Hunt M, Chindelevitch L, Farhat M, Cirillo DM, Comas I, Posey J, Omar SV, Peto TE, Suresh A, Uplekar S, Laurent S, Colman RE, Nathanson CM, Zignol M, Walker AS, Crook DW, Ismail N, Rodwell TC and CRyPTIC Consortium [GrandJean LS, Rabodoarivelo MS, Rakotosamimanana N] the Seq&Treat Consortium.

*Lancet Microbe*. 2022;3(4):e265-e273. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00301-3.

IF : 86,208

**57. The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: Insights from rapidly expanding genomic surveillance.**

Tegally H\*, San JE, Cotten M, Moir M, Tegomoh B, Mboowa G, Martin DP, Baxter C, Lambisia AW, Diallo A, Amoako DG, Diagne MM, Sisay A, Zekri ARN, Gueye AS, Sangare AK, Ouedraogo AS, Sow A, Musa AO, Sesay AK, Abias AG, Elzagheid AI, Lagare A, Kemi A-S, Abar AE, Johnson AA, Fowotade A, Oluwapelumi AO, O Amuri AA, Juru A, Kandeil A, Mostafa A, Rebai A, Sayed A, Kazeem A, Balde A, Christoffels A, Trotter AJ, Campbell A, Keita AK, Kone A, Bouzid A, Souissi A, Agweyu A, Naguib A, Gutierrez AV, Nkeshimana A, Page AJ, Yadouleton A, Vinze A, Happi AN, Chouikha A, Iranzadeh A, Maharaj A, Batchi-Bouyou AL, Ismail A, Sylverken AA, Goba A, Femi A, Sijuwola AE, Marycelin B, Salako BL, Oderinde BS, Bolajoko B, Diarra B, Herring BL, Tsofa B, Lekana-Douki B, Mvula B, Njanpop-Lafourcade B-M, Marondera BT, Khaireh BA, Kouriba B, Adu B, Pool B, McInnis B, Brook C, Williamson C, Nduwimana C, Anscombe C, Pratt CB, Scheepers C, Akoua-Koffi CG, Agoti CN, Mapanguy CM, Loucoubar C, Onwuamah CK, Ihekweazu C, Malaka CN, Peyrefitte C, Grace C 44, Omoruyi CE, Rafai CD, Morang'a CM, Erameh C, Lule DB, Bridges DJ, Mukadi-Bamuleka D, Park D, Rasmussen DA, Baker D, Nokes DJ, Ssemwanga D, Tshiabuila D, Amuzu DSY, Goedhals D, Grant DS, Omuoyo DO, Maruapula D, Wanjohi DW, Foster-Nyarko E, Lusamaki EK, Simulundu E, Ong'era EM, Ngabana EN, Abworo EO, Otieno E, Shumba E, Barasa E, Ahmed EB, Ahmed EA, Lokilo E, Mukantwari E, Philomena E, Belarbi E, Simon-Lorier E, Anoh EA, Manuel E, Leendertz F, Taweh FM, Wasfi F, Abdelmoula F, Takawira FT, Derrar F, Ajogbasile FV, Treurnicht F, Onikepe F, Ntoui F, Muyembe FM, Ragomzingba FEZ, Dratibi FA, Iyanu F-A, Mbunsu GK, Thilliez G, Kay GL, Akpede GO, van Zyl GU, Awandare GA, Kpeli GS, Schubert G, Maphalala GP, Ranaivoson HC, Omunakwe HE, Onywera H, Abe H, Karray H, Nansumba H, Triki H, Kadjo HAA, Elgahzaly H, Gumbo H, Mathieu H, Kavunga-Membo H, Smeti I, Olawoye IB, Adetifa IMO, Odia I, Boubaker IBB, Muhammad IA, Ssewanyana I, Wurie I, Konstantinus IS, Halatoko JWA, Ayei J, Sonoo J, Makangara J-C C, Tamfum J-JM, Heraud JM, Shaffer JG, Giandhari J, Musyoki J, Nkurunziza J, Uwanibe JN, Bhiman JN, Yasuda J, Morais J, Kiconco J, Sandi JD, Huddleston J, Odoom JK, Morobe JM, Gyapong JO, Kayiwa JT, Okolie JC, Xavier JS, Gyamfi J, Wamala JF, Bonney JHK, Nyandwi J, Everatt J, Nakasegu J, Ngoi JM, Namulondo J, Oguzie JU, Andeko JC, Lutwama JJ, Mogga JH, O'Grady J, Siddle KJ, Victoir K, Adeyemi KT, Tumedi KA, Carvalho KS, Mohammed KS, Dellagi K, Musonda KG, Duedu KO, Fki-Berrajah L,

Singh L, Kepler LM, Biscornet L, Martins LO, Chabuka L, Olubayo L, Ojok LD, Deng LL, Ochola-Oyier LI, Tyers L, Mine M, Ramuth M, Mastouri M, ElHefnawi M, Mbanne M, Matsheka MI, Kebabonye M, Diop M, Momoh M, Mendonça MLL, Venter M, Paye MF, Faye M, Nyaga MM, Mareka M, Damaris MM, Mburu MW, Mpina MG, Owusu M, Wiley MR, Tاتفeng MY, Ayekaba MO, Abouelhoda MA, Beloufa MA, Seadawy MG, Khalifa MK, Matobo MM, Kane M, Salou M, Mbulawa MB, Mwenda M, Allam M, Phan MVT, Abid N, Rujeni N, Abuzaid N, Ismael N, Elguindy N, Top NM, Dia N, Mabunda N, Hsiao NY, Silochi NB, Francisco NM, Saasa N, Bbosa N, Murunga N, Gumede N, Wolter N, Sitharam N, Ndodo N, Ajayi NA, Tordo N, Mbhele N, Razanajatovo NH, Iguosadolo N, Mba N, Kingsley OC, Sylvanus O, Femi O, Adewumi OM, Testimony O, Ogunsanya OA, Fakayode O, Ogah OE, Oludayo OE, Faye O, Smith-Lawrence P, Ondoa P, Combe P, Nabisubi P, Semanda P, Oluniyi PE, Arnaldo P, Quashie PK, Okokhere PO, Bejon P, Dussart P, Bester PA, Mbala PK, Kaleebu P, Abechi P, El-Shesheny R, Joseph R, Aziz RK, Essomba RG, Ayivor-Djanie R, Njouom R, Phillips RO, Gorman R, Kingsley RA, Rodrigues RMDESAN, Audu RA, Carr RAA, Gargouri S, Masmoudi S, Bootsma S, Sankhe S, Mohamed SI, Femi S, Mhalla S, Hosch S, Kassim SK, Metha S, Trabelsi S, Agwa SH, Mwangi SW, Doumbia S, Makiala-Mandanda S, Aryeetey S, Ahmed SS, Ahmed SM, Elhamoumi S, Moyo S, Lutucuta S, Gaseitsiwe S, Jalloh S, Andriamandimby SF, Oguntope S, Grayo S, Lekana-Douki S, Prosolek S, Ouangraoua S, van Wyk S, Schaffner SF, Kanyerezi S, Ahuka-Mundeke S, Rudder S, Pillay S, Nabadda S, Behillil S, Budiaki SL, van der Werf S, Mashe T, Mohale T, Le-Viet T, Velavan TP, Schindler T, Maponga TG, Bedford T, Anyaneji UJ, Chinedu U, Ramphal U, George UE, Enouf V, Nene V, Gorova V, Roshdy WH, Karim WA, Ampofo WK, Preiser W, Choga WT, Ahmed YA, Ramphal Y, Bediako Y, Naidoo Y, Butera Y, de Laurent ZR; Africa Pathogen Genomics Initiative (Africa PGI)†; Ouma AEO, von Gottberg A, Githinji G, Moeti M, Tomori O, Sabeti PC, Sall AA, Oyola SO, Tebeje YK, Tessema SK, de Oliveira T, Christian H, Lessells R, Nkengasong J, Wilkinson E\*  
*Science*. 2022;378(6615):eabq5358. doi: 10.1126/science.abq5358.

IF : 63,714

**58. Tracking of Mammals and Their Fleas for Plague Surveillance in Madagascar, 2018-2019.**

Rahelinirina S\*, Harimalala M\*, Rakotoniaina J, Randriamanantsoa MG, Dentinger C, Zohdy S, Girod R\*\*, Rajerison M\*\*.

*Am J Trop Med Hyg*. 2022;106(6):1601-1609. doi: 10.4269/ajtmh.21-0974.

IF : 3,707

**59. Transmission of antimicrobial resistant *Yersinia pestis* during a pneumonic plague outbreak.**

Andrianaivoarimanana V\*, Wagner DM\*, Birdsell DN, Nikolay B, Rakotoarimanana F, Randriantseheho LN, Vogler AJ, Sahl JW, Hall CM, Somprasong N, Cauchemez S, Schweizer HP, Razafimandimby H, Rogier C, Rajerison M.

*Clin Infect Dis*. 2022;74(4):695-702. doi: 10.1093/cid/ciab606.

IF : 20,999

**60. Using a pupal exuvia to designate the undamaged neotype of a species belonging to a complex of sibling species – the case of *Aedes coluzzii* (Diptera, Culicidae).**

Berger A, Le Goff G, Boussès P, Rahola N, Ferré J-B, Ayala D, Robert V.

*Parasite*. 2022;29:19. doi: 10.1051/parasite/2022020.

IF : 3,020

**61. Vector competence of mediterranean Mosquitoes for Rift Valley Fever Virus : a meta-analysis.**

Drouin A, Chevalier V, Durand B, Balenghien T.

*Pathogens*. 2022;11(5):503. doi: 10.3390/pathogens11050503.

IF : 4,531



**62. Worryingly high prevalence of resistance-associated mutations to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium* among men who have sex with men with recurrent sexually transmitted infections.**

De Baetselier I, Vuylsteke B, Reyniers T, Smet H, Van den Bossche D, Kenyon C, Crucitti T.  
*Int J STD AIDS*. 2022;33(4):385-390. doi: 10.1177/09564624211070704.

IF : 1,456

\* equal contribution, first author

\*\* equal contribution, last author

## Communications orales

1. **Analyses immunologiques des épidémies de COVID-19 à Madagascar.** Schoenhals M. Le 9 février 2022. Centre Pasteur du Cameroun.
2. **Aspects cliniques, gravité, prise en charge et issue des maladies fébriles en Afrique Subsaharienne.** Harimnana A. 9<sup>ème</sup> journée de la Société de pathologie infectieuse de Madagascar. Le 28 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
3. **Assessing the variations of *M. tuberculosis*-induced interferon- $\gamma$  responses in HIV-negative pregnant women.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra MC, Ratovoson R, Rakotosamimanana N. The Union World Conference on Lung Health 2022. Du 8 au 11 novembre 2022. Virtual Event.
4. **Attentes et perceptions de la qualité des soins obstétricaux de base et d'urgence par les femmes.** Brazy-Nancy E, Mattern C. Conférence « Pause & Reflect ». Le 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
5. **Caractérisation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale à SARS-CoV-2 sur une population de donneurs de sang à Madagascar.** Razafimahatratra SL. MT 180 secondes, Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
6. **Characterization of Antimicrobial Resistance Determinants in *Neisseria gonorrhoeae* from Patients Attending at Medical Laboratory, Institut Pasteur Madagascar.** Rafetrarivony L. 23<sup>rd</sup> IUSTI World Congress. Le 5 septembre 2022. Zimbabwe.
7. **Characterizing a TB outbreak in captive wild animals in a zoo of Antananarivo by whole genome sequencing.** Rakotosamimanana N. Atelier final du projet FSPI. Les 14 et 15 novembre 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.
8. **Co-construction de projets à base communautaire dans les quartiers précaires des villes africaines : Premiers retours d'expérience du projet SCARIA.** Dobigny G. Pathways to Sustainability, Future Earth. Le 6 décembre 2022. Online.
9. **Défis, opportunités et applications du concept « Une seule santé » lors de l'épizootie de Fièvre de la Vallée du Rift, Madagascar, 2021.** Andriamandimby SF, Razafindrabe NH, Harimanana A, Tantely ML, Ranoaritiana DB, Tchuidjang J, Rafisandratantsoa JT, Rasoanarimalala H, Randrianasolo L, Ravalohery JP, Ankasitrahana MF, Fenezara SP, Rabenarivahiny R, Randremanana R, Girod R, Dussart P, Lacoste V. The inaugural Africa One Health Network (AfOHNet) workshop. Managing zoonotic infectious diseases in Africa: the key role of the One Health Approach. Du 3 au 7 octobre 2022. Accra, Ghana.
10. **Détecter et prendre en charge les personnes avec une infection tuberculeuse latente.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra MC, Ratovoson R, Rakotosamimanana N et l'équipe APRECIT.

- Congrès de la Société Pathologies Infectieuses de Madagascar (SPIM). Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
11. **Déterminants des connaissances vis-à-vis de la COVID-19 et impacts de la pandémie chez les femmes en âge de procréer en zones rurale et urbaine du district de Moramanga.** Rakotosamimanana S, Mangahasimbola RT, Norolalao P, Ratovoson R, Randremanana RV. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  12. **Développement et évaluation de tests diagnostiques innovants pour la tuberculose et étude de l'impact croisé de la pandémie de Sars-CoV-2.** Ndiaye MD. MT 180 secondes, Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  13. **Efficacité et faisabilité de la prise en charge communautaire du paludisme non-complicqué à tout âge (mCCM) : résultats d'un essai randomisé en grappes.** Garchitorea A. Conférence scientifique 2022 / santé de la mère, de l'enfant, et lutte contre le paludisme. Le 28 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  14. **Efficacité thérapeutique de l'artésunate + amodiaquine et de l'artéméther + luméfantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les enfants à Madagascar.** Randrianarivelojosia M. Projet RISE – Réunion à mi-parcours « Pause and reflect ». Le 14 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
  15. **Enquête sur les infections par COVID-19 chez les personnels de santé, Antananarivo.** Ratovoson R, Raberahona M, Razafimahatratra R, Randriamanantsoa L, Andriamasy EH, Herindrainy P, Razanajatovo N, Andriamandimby SF, Rakotonaivo A, Randrianarisaona F, Dussart P, Heraud JM, Randria MJD, Schoenhals M, Randremanana RV. Journées scientifiques de la Société de Pathologies Infectieuses de Madagascar. Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  16. **Entomological investigation of a Rift Valley Fever epizootic/epidemic reveals new aspects of the vectorial transmission of the virus in Madagascar.** Tantely ML, Andriamandimby SF, Ambinintsoa MF, Raharinirina MR, Rafisandratantsoa JT, Ravalohery JP, Harimanana A, Ranoelison NN, Irinantenaina J, Randrianasolo L, Randremanana RV, Lacoste V, Dussart P, Girod R. European Society of Vector Ecology Congress 2022. Du 11 au 14 octobre, 2022. Sofia, Bulgaria.
  17. **Estimating the TB prevalence in cattle for human consumption in abattoirs from Madagascar.** Ranaivomanana P. Atelier final du projet FSPI. November 14-15, 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.
  18. **Étude qualitative sur les conditions de réussite de pratique de la Méthode Mère Kangourou en milieu communautaire.** Brazy-Nancy E, Mattern C. Conférence « Pause and reflect ». Le 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
  19. **Évaluer les variations de la réponse immune induite par la tuberculose chez les femmes enceintes VIH séronégatives.** Ranaivomanana P, Razafimahatratra MC, Ratovoson R, Rakotosamimanana N. Congrès de la Société Pathologies Infectieuses de Madagascar (SPIM). Les 28 et 29 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  20. **First steps for virome analysis of mosquito populations combined to the quest for novel human arboviruses in Madagascar.** Bennouna A, Tantely ML, Temmam S, Ambinintsoa MF, Andriamandimby SF, Schoenhals M, Randremanana RV, Randrianasolo L, Pérot P, Regnault B, Bigot T, Chrétien D, Raharinosy V, Dussart P, Lacoste V, Girod R, Eloit M. Journées départementales de Virologie 2022 de l'Institut Pasteur. Du 16 au 18 mai 2022. Le Pouliguen, France.

21. **Fleas and their small mammal hosts in seaports of the Southwestern Indian Ocean.** Harimalala M, Rakotobe Harimanana R, Hamza AA, Doorgakant B, Girod R. Atelier Régional « Risque vectoriel, changement climatique et santé ». Du 21 au 24 juin 2022. Flic-en-Flac, Maurice.
22. **Heterogeneity of *Anopheles coustani* populations in Madagascar.** Andrianinarivomanana TM, Girod R, Bourgouin C, Dauga C. Society for Vector Ecology International Congress 2022. Du 19 au 23 septembre 2022. Honolulu, Hawaii, USA.
23. **Identification of host protein biomarker signatures for diagnosis and treatment monitoring of tuberculosis infection in Madagascar using a multiplex assay.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana T, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. 53<sup>ème</sup> Conférence Mondiale sur la santé pulmonaire (The Union). Du 8 au 11 novembre 2022. En distanciel.
24. **Improving prison health in Madagascar through knowledge translation: an innovative challenge.** Chevallier E, Mattern C, Razaf M, Rakotomanana E, Hot A, Dagenais C. The Global Health Network 2022. Les 24 et 25 novembre 2022. Cape Town, South Africa.
25. **Integrated surveillance of Respiratory Syncytial Virus into the SARI surveillance system in Madagascar.** Razanajatovo NH. WHO Meeting to review progress in phase-2 of the VRS surveillance based on GISRS. Du 29 novembre au 1<sup>er</sup> décembre 2022. Amman, Jordan.
26. **Integrated surveillance of SARS-CoV-2 into Influenza surveillance in Madagascar.** Razanajatovo NH. Demonstration Project-WHO Global Meeting WHO. Les 21 et 22 juin 2022. En ligne
27. **Investigation de l'épizootie/épidémie de fièvre de la Vallée du Rift dans le district sanitaire de Mananjary, avril-mai 2021.** Harimanana A, Tantely ML, Andriamandimby SF, Ranoaritiana DB, Randrianasolo L, Ankasitrahana MF, Irinanteniaina J, Ranoelison NM, Rasolonalona T, Rakotoarisoa TM, Raherinandrasana AH, Vololonaiaina MC, Randriatsarafara F, Lacoste V, Dussart P, Girod R, Randremanana RV. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Du 20 au 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
28. **L'urbanisation en Afrique et les risques zoonotiques associés aux rongeurs : l'exemple de la leptospirose à Cotonou, Bénin.** Dobigny G. Co-Savez-vous, IRD. Le 25 octobre 2022. Online.
29. **La prise en charge du VIH en milieu carcéral à Madagascar.** Chevallier E, Mattern C, Rakotomanana E, Andriamandimbo A. Colloque National du VIH. En juin 2022. Tamatave, Madagascar.
30. **Le paludisme dans le sud-ouest de Madagascar.** Randrianarivelojosia M. Jubilé du 120<sup>ème</sup> anniversaire de l'Akademia Malagasy. Le 9 septembre 2022. Toliara, Madagascar. Présentation invitée.
31. **Local surveillance of plague reservoirs in an endemic focus, Ankazobe, impact on public health.** Parany MNJ, Ramasindrazana B, Rasoamalala F, Rahajandraibe S, Andrianaivoarimanana V, Rasoamanarivo H, Gorgé O, Valade E, Stenseth NC, Rajerison M. The 14<sup>th</sup> International *Yersinia* Symposium. Du 26 au 28 septembre 2022. Saint Petersburg, Russia.
32. **Modélisation de la dynamique de population d'*Anopheles* vecteurs du paludisme à Madagascar.** Rakotoarison H A, Tantely L M, Guis H, Nepomichene T, Rakotoniaina S, Girod R, Rakotomanana F, Tran A. IX<sup>ème</sup> Congrès International d'Epidémiologie. Du 18 au 20 août 2022. Québec, Canada.
33. ***Mycobacterium tuberculosis* TB-drug Resistome in Madagascar; a Retrospective Study using Whole Genome Sequencing to characterize drug-resistance profiles.** Rakotosamimanana N. Atelier final du projet FSPI. Les 14 et 15 novembre 2022. Johannesburg, Afrique du Sud.

34. **Nanopore genomic sequencing for Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility testing in Madagascar.** Rakotosamimanana N. International Colloquium on Nanotechnology, NanoMADA 2022. Les 18 et 19 octobre 2022. Antananarivo, Madagascar.
35. **Navigating the challenges of competing epidemics in a randomised controlled trial. A case study of bubonic plague.** Raberahona M, Randremanana R on behalf of the IMASOY team. ISARIC Member Assembly. Le 18 novembre 2022 (Online presentation).
36. **Perceptions des femmes enceintes et allaitantes de l'utilisation des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques en milieu urbain à Majunga I, Madagascar.** Kassié D, Rakotosamimanana S, Harimanana A, Dreyfus A, Brazy-Nancy E, Noelson R, Rakotoharimanana F, Randriasamimanana JR, Ravololomihanta V, Raherinandrasana AH, Razafindrabesa THY, Mattern C. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
37. **Persistence of plague in rodents and fleas in foci with widespread anthropogenic land use in the Central Highlands of Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala M, Rasoamalala F, Randriamanantsoa MG, Girod R, Rajerison M. 71st Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
38. **Perte précoce de bio-efficacité des moustiquaires distribuées en masse à Madagascar : implications pour la stratégie de prévention et de lutte contre le paludisme.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Raharinjatovo J, Swamidoss I, Mapp C, Kapesa L, Razafindrakoto J, Bowen A, Belemvire A., Zodhy A, Poyer S, Girod R. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
39. **Perte rapide de la bio-efficacité des moustiquaires distribuées pour la lutte antipaludique lors de la campagne de distribution de masse organisée à Madagascar en 2018.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Mapp C, Swamidoss I, Raharinjatovo J, Girod R. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Du 20 au 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
40. **Pistes d'amélioration de la Surveillance Laboratoire de la Rage à Madagascar.** Volasoa MH, Andriamandimby SF, Razafindraibe NHP, Razafindramparany MH, Nomenjanahary LH, Guis H, Kassié D, Lacoste V, Dreyfus A. 3<sup>ème</sup> Congrès de Recherche en Santé de l'Océan Indien. Les 9 et 10 novembre 2022. La Réunion, France.
41. **Plague is a persisting modern threat of a biological nature: The situation in Madagascar.** Rajerison M. Symposium International de *Yersinia* "14<sup>ème</sup> *Yersinia Symposium*". Du 25 au 28 septembre 2022. Saint-Petersburg, Russie. « Présentation invitée ».
42. **Predicting urban adaptation of *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*, major malaria vectors, in Central Africa.** Ayala D, Longo-Pendy NM. 8th Pan-African Mosquito Control Association annual conference. Du 26 au 28 septembre 2022. Kigali, Rwanda.
43. **Predicting urban adaptation of *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*, major malaria vectors, in Central Africa.** Ayala D, Longo-Pendy NM. European Molecular Biology Organization Workshop: "Molecular and developmental biology of drosophila". Du 19 au 25 juin 2022. Kolymbari, Crete, Greece.
44. **Prévalence de la tuberculose et infection VIH en milieu carcéral, Antananarivo Madagascar.** Rakotomanana F, Dreyfus A, Raberahona M, Chevallier E, Randrianarisoa MM, Andrianasy H E, Bernardson B, Ranaivomanana P, Ralaitilanahasy F, Rasoamaharo M, Randrianirisoa SAN,

- Rakotosamimanana N, Baril L, Randremanana RV. Congrès EPITER-ADEL. Du 18 au 20 août 2022. Québec, Canada.
45. **Prevention of plague in Madagascar through animal-based surveillance.** Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Rakotosamimanana S, Rajerison M. 7<sup>th</sup> International Conference on Rodent Biology and Management (ICRBM). Du 5 au 8 juillet 2022. Arusha, Tanzanie.
  46. **Reconfiguration des pratiques des soignants face à la COVID-19 à Antananarivo, Madagascar.** Rafiringa S, Mattern C, Rakotomanana E. Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Du 15 au 17 juin. Marseille, France.
  47. **Renforcement des vulnérabilités des personnes détenues en temps de pandémie : le cas de quatre établissements pénitenciers à Madagascar.** Mattern C, Rakotomanana E, Andriamandimbisoa A, Chevallier E, Rakotomanana F. Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Les 15, 16 et 17 juin 2022. Marseille, France.
  48. **Souillure et organisation de l'espace à Antananarivo (Madagascar). Prévenir les risques de contamination par la matière fécale humaine,** Rakotomanana E. Journée de l'Ecole Doctorale Sociétés, politique, santé publique. Le 17 mai 2022. Bordeaux, France (intervention à distance).
  49. **Styding RSV genetic profile and circulation dynamics in Madagascar.** Randriambolamanantsoa TH, Razanajatovo NH, Ranaivoson C, Brook CE, Dussart P, Lacoste V. FSPI Final Seminar. Les 14 et 15 novembre 2022. En ligne.
  50. **Surveillance de la séroprévalence des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang de Madagascar.** Razafimahatratra SL, Schoenhals M. Académie Nationale de Médecine de Madagascar. Le 25 janvier 2022. Antananarivo, Madagascar.
  51. **Surveillance des moustiques vecteurs d'arbovirus à Madagascar : le projet M2Moka.** Tantely ML, Guis H, Garros C, Tran A, Cêtre Sossah C, Heraud JM, Andriamandimby SF, Lacoste V, Walker T, Girod R. Atelier régional "Risque vectoriel, Changement climatique et Santé". Du 21 au 24 juin 2022. Flic-en-Flac, Maurice.
  52. **Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs.** Rahelinirina S, Harimalala M, Randriamanantsoa MG, Girod R, Rajerison M. RISE Project Mid-Term meeting « Pause and reflect ». Du 20 au 21 avril 2022. Antananarivo, Madagascar.
  53. **Susceptibility of *Aedes albopictus* populations from Madagascar to insecticides.** Raharimalala FN, Epelboin Y, Rakotomanga MN, Vololoniaina AO, Cornélie S, Dusfour I, Girod R. Atelier régional "Risque vectoriel, Changement climatique et Santé". Du 21 au 24 juin 2022. Flic-en-Flac, Maurice.
  54. **The evolutionary history of *Anopheles coluzzii* in Gabon: Local adaptation in the face of strong gene flow.** Daron J, Fontaine M, Ayala D. Meeting on "Molecular and population biology of mosquitoes and other disease vectors". Du 24 au 28 juillet 2022. Kolybari, Crete, Greece.
  55. **Vers davantage de care dans la prise en charge du VIH ? Reconfiguration des collaborations entre patient.es, soignant.es, acteur.trices associatifs sous l'effet de la pandémie de Covid-19 à Antananarivo, Madagascar.** Pourette D, Rakotoarisoa O, Louault M, Rakotomanana E, Mattern C. Colloque international francophone multisite de l'AMADES. Du 15 au 17 juin 2022. Marseille, France.

## Communications affichées

1. ***Aedes albopictus*: a "sleeper" vector of arboviruses in Madagascar.** Tantely ML, Guis H, Walker T, Lacoste V, Raharirina MH, Miharisoa S, Nomenjanahary LA, Jeffries C, Ayala D, Tran A, Héraud JM,

- Fontenille D, Girod R. 5<sup>ème</sup> atelier international sur *Aedes albopictus*. Du 11 au 13 mai 2022. Montpellier, France.
- 2. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* among Patients Attending a Medical Laboratory, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo: A Retrospective Study (2014-2020).** Rafetrarivony L. 23<sup>rd</sup> IUSTI World Congress. Du 4 au 7 septembre 2022. Zimbabwe.
  - 3. Aperçu anthropologique de la pratique de la MMK dans les centres de santé de base (milieu communautaire) à Madagascar.** Brazy-Nancy E, Mattern C, Rakotonandrasana B, Rasoanandrasana V, Kapesa L, Norolalao P. Conférence scientifique 2022 / santé de la mère, de l'enfant, et lutte contre le paludisme. Le 28 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - 4. Bio-écologie et rôle vecteur d'*Aedes aegypti* dans la région septentrionale de Madagascar.** Raharinirina MR, Tantely ML, Paupy C, Ratsimbazafy J, Ayala D. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - 5. Caractérisation de l'historique d'immunisation de la population de donneurs de sang à Antananarivo par SARS-CoV-2 et ses VoCs.** Razafimahatratra SL. Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - 6. Contribution à la caractérisation génétique de *Yersinia pestis* à Madagascar.** Randriantseheno L, Birdsell D, Sahl J, Mas Fiol G, Rahajandraibe S, Gorgé O, Ramamiarisoa H, Randriamanantsoa M, Andrianaivoarimanana V, Valade E, Pizarro-Cerda J, Wagner D, Rajerison M. Journée des doctorants de l'IPM. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - 7. Deletions of *Plasmodium falciparum* *pfhrp2* and *pfhrp3* genes in specimens collected from participants in an antimalarial efficacy trial in Madagascar in 2020.** McCaffery J, Nace D, Rakotomanga T, Harimanana A, Irinantenaina J, Razanatsiorimalala S, Randriamiarinjatovo D, Ratsimbaoa A, Randrianarivehojosia M, Rogier E. Annual meeting, ASTMH. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, Washington, USA.
  - 8. Early bio-efficacy loss of nets mass distributed for malaria vector control in Madagascar: implications for malaria prevention strategy.** Nepomichene T, Randrenjarison R, Rahaivondrafahitra B, Raharinjatovo J, Swamidoss I, Mapp C, Kapesa L, Razafindrakoto J, Bowen A, Belemvire B, Zodhy S, Poyer S, Girod R. 71st Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
  - 9. Effets de la perception locale du lait maternel et de la structure familiale sur les pratiques alimentaires infantiles dans un quartier défavorisé à Antananarivo (Madagascar).** Rakotomanana E. Conférence scientifique internationale sur la santé de la mère, de l'enfant et la lutte contre le paludisme. Du 27 au 29 septembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - 10. Étude des mécanismes immunitaires suite à une infection à *Yersinia pestis*.** Bernaude N. Journée des doctorants à l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
  - 11. Évaluation of the impact of influenza, covid-19 and RSV through surveillance of mortality data in Antananarivo, Madagascar.** Rabarison J, Razanajatovo NH, Rasoanomenjanahary A, Randriambolamanantsoa TH, Lacoste V. Options for the Control of Influenza XI (OPTIONS XI). Du 26 au 29 septembre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
  - 12. High positivity of Diarrheagenic *Escherichia coli* as bacteria pathogens in children younger than 5 years with diarrhea in Madagascar – a one-year prospective study.** Rivoarilala LO, Razanajatovo I, Randrianasolo L, Tsiry Tahina Rasolofomana TT, Andrianonimiadana LM, Ranoelison NN, Raherinandrasana AH, Miamina Ankasitrahana F, Dussart P, Lacoste V, Heraud JM, Crucitti T. 3<sup>ème</sup> congrès de Recherche en Santé de l'Océan Indien. Les 9 et 10 novembre 2022. La Réunion, France.

13. **Impact of Covid-19 outbreak on the circulation pattern of seasonal influenza viruses in Madagascar.** Razanajatovo NH, Randriambolamanantsoa TH, Rabarison J, Ratsimbazafy A, Ankasitrahana MF, Raherinandrasana AH, Randrianasola L, Heraud JM, Dussart P, Lacoste V. Options for the Control of Influenza XI (OPTIONS XI). Du 26 au 29 septembre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
14. **Impact of Covid-19 pandemic on the circulation patterns of RSV in comparison to influenza in Madagascar, 2020-2022.** Razanajatovo NH, Randriambolamanantsoa TH, Rabarison J, Ratsimbazafy A, Ankasitrahana MF, Raherinandrasana AH, Randrianasola L, Heraud JM, Dussart P, Lacoste V. 12<sup>th</sup> International RSV Symposium (RSV2022). Du 29 septembre au 2 octobre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.
15. **Infections sexuellement transmissibles (IST) et vaginose bactérienne chez les femmes en âge de procréer à l'hôpital de Befelatanana à Antananarivo : Prévalence et facteurs de risque.** Fortas C. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
16. **Isolated Island or Nexus of International Travel? Insights from the Genomic Epidemiology of SARS-CoV-2 in Madagascar.** Ranaivoson HC, Andriamandimby SF, Razanajatovo NH, Raharinosy V, Randriambolamanantsoa TH, Ahyong V, Fahsbender L, Tato CM, DeRisi JL, Dia N, Diagne MM, Diallo A, Faye O, Loucoubar C, Sankhe S, Top NM, Behillil S, Enouf V, Simon-Lorière E, van der Werf S, Heraud JM, Dussart P, Lacoste V, Brook CE. Grand Challenges Annual meeting 2022. Du 24 au 26 octobre 2022. Bruxelles, Belgique.
17. **Larval performance, breeding habitat preference, and interspecific competition between *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in Madagascar.** Miharisoa S, Ravelomanana A, Rajaonarison RH, Rice B L, Girod R, Tantely ML. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre. Seattle, USA.
18. **Local surveillance of plague reservoirs in an endemic focus, Ankazobe, impact on public health.** Parany MNJ, Ramasindrazana B, Rasoamalala F, Rahajandraibe S, Andrianaivoarimanana V, Rasoamanarivo H, Gorgé O, Valade E, Stenseth NC, Rajerison M. The 14<sup>th</sup> International *Yersinia* Symposium, September 26-28, 2022. Saint Petersburg. Russia. Puis, lors de la Journée des doctorants de l'IPM. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
19. **Mécanisme et déterminisme de la compétence vectorielle de *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla brasiliensis* vis-à-vis de *Yersinia pestis*.** Rakotobe Harimanana R, Sebbane F, Girod R, Harimalala M. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
20. **Meta-analysis of *Plasmodium falciparum* neutral microsatellites used for molecular correction in therapeutic efficacy studies in Africa.** Zhou Z, Plucinski MM, Svigel SS, Lucchi NW, Abdallah RA, Ezema B, Dimbu PR, Adeothy A, Kpemasse A, Kahunu GM, Assefa A, Beavogui AH, Randrianarivelosia M, Rakotomanga TA, Nhacolo A, Uwimana A, Ishengoma DS, Mohamed A, Nsoby SL, Udhayakumar V, Halsey ES. Annual meeting, ASTMH. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, Washington, USA.
21. **Plasma host protein signatures correlating with *Mycobacterium tuberculosis* activity prior to and during antituberculosis treatment.** Ndiaye MDB, Ranaivomanana P, Rasoloharimanana LT, Rasolofo V, Ratovoson R, Herindrainy P, Rakotonirina J, Schoenhals M, Hofmann J, Rakotosamimanana N. EMBO Workshop sur la Tuberculose 2022. Du 12 au 16 septembre 2022. Institut Pasteur Paris, France.

- 22. *Plasmodium falciparum* multidrug resistance 1 gene polymorphisms influence outcomes after antimalarial treatment.** Laird VR, Plucinski MM, Venkatesan MM, Rondini KA, Lucchi NW, Souza SS, Zhou Z, [Randrianariveლოსია M](#), Andriamananjara MN, Hawela M, Ishengoma DS, Arlindo, Chidimatembue, Dimbu PR, Adeothy AL, Beavogui AH, Kariuki S, Kanya MR, Aline, Kahunu UGM, Assefa A, Koita OA, Udhayakumar V, Halsey ES. Annual meeting, ASTMH. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, Washington, USA.
- 23. Resistance in a heterogeneous vector and prevalence landscape: Leveraging the CRS-Princeton cohort study in southeastern Madagascar.** [Miharisoa S](#), Rice B, Rebalaha M, [Girod R](#), [Tantely ML](#). Annual Meeting of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene: « Tropical issues in malaria and resistance ». Les 11 et 12 octobre, 2022. Liverpool, UK.
- 24. Rodents and public health global action network: a new initiative to achieve reduction of the public health threats caused by rodent infestations.** Bertherat E, Riviere-Cinamond A, Belmain S, Munoz-Zanzi C, Costa F, [Dobigny G](#). International Conference on Rodent Biology and Management, 7<sup>th</sup> edition. Du 5 au 8 juillet 2022. Arusha, Tanzania.
- 25. Se soigner en milieu carcéral : la "démédicalisation contrainte" du VIH à Madagascar.** [Chevallier E](#), [Mattern C](#), [Rakotomanana E](#), [Andriamandimbisoa C](#), [Rakotomanana F](#). AFRAVIH. En avril 2022. Marseille, France.
- 26. Socio-ecological risk factors associated with rural household flea infestations in the plague endemic area of Madagascar.** [Raveloson AO](#), Mugel SG, An N, Andriamiadanarivo A, [Girod R](#), Gillespie TR, Miarinjara A. 71<sup>st</sup> Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 30 octobre au 3 novembre 2022. Seattle, USA.
- 27. Surveillance des puces de petits mammifères à Ankazobe, Madagascar : implication dans l'épidémiologie de la peste.** Rasoamalala F, Rajerison M, Parany M, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Gorgé O, Valade E, Rasolofo V, Gostic K, [Harimalala M](#), Ramasindrazana B. Journée des doctorants de l'Institut Pasteur de Madagascar. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- 28. Surveillance of fleas of small mammals in Ankazobe district, Madagascar: implication in plague epidemiology.** Rasoamalala F, Rajerison M, Parany MJ, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Rasoamanarivo H, Gorgé O, Valade E, Rasolofo V, [Harimalala M](#), Ramasindrazana B. 14<sup>th</sup> International *Yersinia* Symposium. Du 25 au 28 septembre 2022. St. Petersburg, Russia.
- 29. Surveillance of fleas of small mammals in Ankazobe, Madagascar: implication in plague epidemiology.** [Rasoamalala F](#), Rajerison M, Parany M, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Gorgé O, Valade E, Rasolofo V, Gostic K, Harimalala M, Ramasindrazana B. 14<sup>th</sup> International *Yersinia* Symposium. 25 au 28 septembre 2022, Saint-Pétersbourg, Russie. Puis, lors de la Journée des doctorants de l'IPM. Le 4 novembre 2022. Antananarivo, Madagascar.
- 30. Taux élevés de paludisme autochtone en milieu urbain à Toliara, dans la zone subaride du sud-ouest de Madagascar.** [Randriamiarinjatovo D](#), Alpha, Razafindravao V, Nomenjanahary R, [Razanatsiorimalala S](#), [Randrianariveლოსია M](#). Actualités de Pharo. Du 5 au 7 octobre 2022. Marseille, France.
- 31. Unraveling the circulation dynamics of RSV based on 12 years of ARI surveillance in Madagascar (2011-2022).** [Randriambolamanantsoa TH](#), [Razanajatovo NH](#), [Ranaivoson C](#), Randrianasolo L, [Rabarison J](#), [Rabemananjara HA](#), [Ratsimbazafy A](#), [Dussart P](#), [Heraud JM](#), [Lacoste V](#). 12<sup>th</sup> International RSV Symposium (RSV2022). Du 29 septembre au 2 octobre 2022. Ireland du Nord, Royaume-Uni.





---

**PASTEUR NETWORK**

**Institut Pasteur de Madagascar**  
B.P.1274, Ambatofotsikely Avaradoha  
101 Antananarivo, Madagascar  
Téléphone : (+261 20) 22 412 72  
(+261 20) 22 401 64  
Email : [ipm@pasteur.mg](mailto:ipm@pasteur.mg)  
Site web : [www.pasteur.mg](http://www.pasteur.mg)