



**INSTITUT
PASTEUR**
de Madagascar

PASTEUR NETWORK

125
ans
1898
2023



Rapport Annuel 2023

Rapport d'activités 2023

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Sommaire | 2 |
| Mot du Directeur | 7 |
| Direction Scientifique | 10 |
| Direction Administrative et Financière | 19 |
| Evènements marquants de l'année 2023 | 25 |
| | 26 |
| Organigramme | 28 |
| 1. Présentation des entités | 29 |
| Unité de Bactériologie Expérimentale | 30 |
| Unité d'Entomologie Médicale | 33 |
| Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique | 37 |
| Unité Génétique et Biologie des Plasmodies | 41 |
| Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses | 44 |
| Unité des Mycobactéries | 47 |
| Unité de Parasitologie | 50 |
| Unité Peste | 52 |
| Unité de Virologie | 55 |
| Centre de Ressources Biologiques | 61 |
| Cellule Laboratoire Mobile | 63 |
| Centre de Biologie Clinique | 65 |
| Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement | 67 |
| Service Médical | 70 |
| Service Hygiène, Sécurité, Qualité et Environnement | 72 |
| Service Audit Interne | 74 |
| 2. Activités de recherche | 76 |
| Entomo-aedes-OI | 77 |
| Entomo-ANOSPP | 79 |
| Entomo-BioCompet | 81 |
| Entomo-Emerge | 83 |
| Entomo-M2Moka | 85 |
| Entomo-Puce-Res | 87 |
| Entomo-Pulex | 89 |

| | |
|-------------------------|-----|
| EPI-RC-ASA | 91 |
| EPI-RC-CoVIH-OI | 93 |
| EPI-RC-DRUGMIS | 95 |
| EPI-RC-HFS | 98 |
| EPI-RC-IMASOY | 100 |
| EPI-RC-Malaria Modeling | 102 |
| EPI-RC-mCCM | 104 |
| EPI-RC-MHURAM | 106 |
| EPI-RC-MIARINA | 108 |
| EPI-RC-MRP | 111 |
| EPI-RC-PvSTATEM | 113 |
| EPI-RC-Rage CTAR | 115 |
| EPI-RC-VACC | 119 |
| GBP-SH-PV | 121 |
| GBP-TES-OMS | 123 |
| IMI-CRTS-UNICEF | 125 |
| IMI-Peste-PLAGMAB | 128 |
| IMI-Peste-VACCIN-DTRA | 130 |
| IMI-PIU | 132 |
| IMI-SAYIHOPE | 134 |
| IMI-VIPERS | 136 |
| Peste-AFRICAM | 138 |
| Peste-GenDiv | 140 |
| Peste-HTC-Surv | 142 |
| Peste-IRBA | 144 |
| Peste-LeptOneHealth | 146 |
| Peste-ORACAN | 148 |
| Peste-REDROZ | 150 |
| Peste-SCARIA | 153 |
| Peste-SWM | 156 |
| RISE-Program | 158 |
| TB-APRECIT | 165 |
| TB-APRECIT-BIS | 168 |
| TB-EDCTP-INTENSE | 170 |

| | |
|---------------------------------------|------------|
| TB-EDCTP-MTBVACN3 | 173 |
| TB-WGS-cRCT | 175 |
| UBE-CIRCUS | 177 |
| UBE-Cowdriose | 179 |
| UBE-GIFT | 181 |
| UBE-MG-PrevISTana | 185 |
| UBE-NeoLIC | 187 |
| UBE-PERILIC | 189 |
| UBE-SARA | 193 |
| UP-Bilharziose | 197 |
| UP-mRDT | 200 |
| UP-PALU-TET | 203 |
| UP-PFHRP2/3 | 205 |
| Viro-AfriCAM | 207 |
| Viro-AFROSCREEN-MADA | 209 |
| Viro-EVinCA&M | 212 |
| Viro-SPILLOVER-MADA | 215 |
| Viro-ViReSy | 218 |
| 3. Activités de Santé Publique | 220 |
| CBNR-RAM | 221 |
| Entomo-ASurv-puce | 225 |
| Entomo-HTC-Surv-puce | 227 |
| Entomo-LLIN | 229 |
| Entomo-SurvAno | 231 |
| EPI-RC-SENTI-BIO | 233 |
| Peste-CCOMS | 236 |
| Peste-EpiRC-Surveillance | 238 |
| Peste-RISE-Asurv | 242 |
| SM-CTAR | 244 |
| TB-CNRM | 246 |
| TB-DRS | 250 |
| TB-MR | 252 |
| UP-MICROSCOPIE | 255 |
| Viro-CORAMAD | 259 |

| | |
|--|------------|
| Viro-Surv-Arbo | 261 |
| Viro-Surv-COVID | 263 |
| Viro-Surv-DCDIRA | 265 |
| Viro-Surv-Diarrhées | 267 |
| Viro-Surv-GIR | 270 |
| Viro-Surv-GripAvi | 274 |
| Viro-Surv-MR | 276 |
| Viro-Surv-Polio-Env | 279 |
| Viro-Surv-Polio-PFA | 283 |
| Viro-Surv-Rage | 288 |
| Viro-Surv-SARI-RSV | 291 |
| Viro-UCP-Rage | 293 |
| 4. Laboratoires de services et CVI | 295 |
| CBC | 296 |
| LHAE | 302 |
| SM-CVI | 304 |
| 5. Services Support | 305 |
| CRB-IPM | 306 |
| HSQE-HSE | 308 |
| HSQE-MET | 310 |
| HSQE-QUAL | 312 |
| SM-DISP | 313 |
| 6. Formation et expertises | 314 |
| Thèse de science | 315 |
| Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentaire) | 316 |
| Master 2, Master pro, DEA et équivalents | 317 |
| Internat qualifiant | 319 |
| Autres stages | 320 |
| Formations données | 321 |
| Formations reçues | 324 |
| Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux | 333 |
| Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux | 334 |
| 7. Missions scientifiques et conférences | 336 |
| Missionnaires et délégations étrangères | 337 |

Conférences de l'IPM en 2023 340

8. Productions scientifiques 2023 341

Publications 342

Communications orales 352

Communications affichées 358

Mot du Directeur

L'Institut Pasteur de Madagascar

Présent à Madagascar depuis 1898, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est membre du Pasteur Network, qui rassemble plus de 30 membres établis dans plus de 20 pays qui contribuent ensemble à l'amélioration de la santé mondiale. L'IPM est un établissement scientifique privé malagasy à but non lucratif reconnu d'utilité publique dont le fonctionnement est régi depuis 1961 par une convention signée entre l'Etat malgache et l'Institut Pasteur : il est le fruit d'une volonté commune de créer un institut malgache au bénéfice de la population.

L'Institut comptait au 31 décembre 2023 un effectif de plus de 750 personnels dont 96% de nationalité malgache. Parmi eux, 18 sont des chercheurs statutaires nationaux, et 43 sont des médecins, pharmaciens, vétérinaires ou ingénieurs ayant une activité dans le domaine de la recherche. Six personnes étaient détachées du Ministère de la Santé Publique (MinSanP). 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'Institut Pasteur de Madagascar contribue significativement à la prévention et au traitement des maladies infectieuses à Madagascar ainsi qu'au développement économique par des activités de recherche, de formation et de santé publique. **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 2023, les activités de recherche ont été valorisées par 71 articles, dont 36 publiés par des scientifiques affiliés à l'IPM en tant que premier et/ou dernier auteur, dans des revues internationales référencées à comité de lecture.

L'Institut héberge **neuf unités de recherche, deux laboratoires de service** – le Centre de Biologie Clinique ouvert 7j/7 et 24h/24, accrédité selon la norme ISO 15189 ; le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement, accrédité selon la norme ISO 17025 – **un centre de traitement antirabique et un centre de vaccinations internationales**. Au-delà des laboratoires de recherche et de santé publique, son organisation comprend des services généraux et administratifs ainsi que des services supports.

Pour mener à bien ses **activités de santé publique**, les unités de recherche de l'Institut abritent plusieurs Centres Nationaux de Référence (CNR) et Laboratoires Nationaux de Référence (LNR) reconnus pour leurs compétences en matière de diagnostic et de surveillance pour des maladies infectieuses d'intérêt local et régional (peste, arboviroses et fièvres hémorragiques, grippe, rage, poliomyélite, rougeole, ...) et dont certains sont également reconnus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

L'Institut 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 2023 un cours du Pasteur

Network portant sur « Les dimensions sociales des épidémies », deux formations régionales destinées aux pays de la zone Océan Indien « Bases de la biologie moléculaire et de la PCR » et « Arthropodes vecteurs d'intérêt médical et vétérinaire dans la région Sud-Ouest de l'Océan Indien », une formation OMS « Détection directe de poliovirus par la technique de séquençage par Nanopore », une série de formation visant au « Renforcement des capacités du personnel impliqué dans la lutte contre la rage ». Enfin, 2 postdoctorants et 138 étudiants (thèse de sciences, master 2, licence, internat qualifiant et thèse d'exercice, observation et formation) ont été accueillis à l'IPM dont 127 étaient de nationalité malgache.

Faits marquants de l'année 2023

Célébration du 125^{ème} anniversaire de l'Institut Pasteur de Madagascar

Créé en 1898, l'Institut vaccinogène et antirabique de Tananarive est devenu l'Institut Pasteur de Madagascar en 1927, fêtant ainsi ses 125 ans en 2023. A cette occasion, des journées scientifiques portant sur la « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » ont été organisées à l'IPM les 19 et 20 octobre 2023. Ces deux journées d'échanges comportaient quatre sessions de communications orales autour de la bactériologie, la parasitologie, la virologie et les investigations épidémiques. Des chercheurs de l'IPM et des scientifiques provenant d'institutions partenaires, ont animé ces deux journées. De plus, une session de posters a également été l'occasion pour les doctorants et les jeunes chercheurs de l'IPM de présenter leurs travaux.

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

L'Agence Française de Développement (AFD) apporte son soutien à l'IPM à travers différentes subventions depuis 2020 afin d'appuyer ses activités initialement dans la lutte contre l'épidémie de la COVID-19, puis dans un contexte international tendu et des difficultés d'approvisionnement grandissantes afin de renforcer les moyens de riposte de l'Institut contre les épidémies et soutenir ses activités essentielles de recherche et de santé publique sur les maladies infectieuses endémiques à Madagascar.

En 2023, cet appui a permis le renforcement de différentes capacités de l'Institut :

- Filière d'élimination des déchets : installation et mise en service d'un nouvel incinérateur ;
- Sécurisation électrique avec la mise en service 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 se sont achevés début 2024.

L'IPM doit encore réaliser d'importants investissements sur la période 2023-2025 notamment de nouvelles constructions (nouveau bâtiment pour l'unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique : démarrage du chantier envisagé au second semestre 2024), la réhabilitation des locaux administratifs existants, la réhabilitation d'une animalerie, du centre de traitement antirabique et du centre de vaccinations internationales (démarrage du chantier en avril 2024), le renforcement de la sécurité des usagers et du site 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 8 juin 2023. Il a été présidé par le Pr. Fidiniaina Mamy RANDRIATSARAFARA, Directeur Général de la Médecine Préventive du MinSanP. L'Institut Pasteur (IP) à Paris, membre de droit de ce conseil était représenté par le Pr Fernando AREZANA-SEISDEDOS, Directeur

International par intérim de l'IP. Les activités de l'IPM, notamment celles réalisées dans le domaine de la santé publique, y ont été présentées.

Vaccination antirabique post-exposition à Madagascar

La rage est endémique à Madagascar et serait à l'origine de près de 800 décès chaque année dans le pays. On estime à 15 000 le nombre de personnes traitées annuellement dans les 32 Centres de Traitement Antirabique (CTAR) de Madagascar, coordonnés par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) à travers la convention de 1961 encadrant son fonctionnement. Actuellement, 40% de personnes exposées sont traitées par le CTAR de l'IPM.

En regard du nombre croissant de personnes exposées, la rage a été identifiée comme zoonose prioritaire par les acteurs de la Santé Humaine et Animale de Madagascar pendant l'atelier « One Health » organisé en mai 2022 à Antananarivo par la Commission de l'Océan Indien conduisant le MinSanP à intégrer le vaccin antirabique dans le portefeuille de vaccins fournis par l'Alliance du Vaccin (Gavi) à Madagascar.

Un Plan National Stratégique a été validé en juillet 2023 par le MinSanP et le ministère de l'Agriculture et de l'Élevage, qui appuie la transition de la gestion des vaccins antirabiques entre l'IPM et le MinSanP. Pour ce faire, la Banque Mondiale a financé cette période de transferts des compétences, par la formation des personnels des deux ministères impliqués dans la lutte contre la rage et l'achat de vaccins couvrant la période 2023-2024.

A partir de mi-2024, Gavi lancera un programme de soutien pour ce vaccin et les pays qui le souhaitent, dont Madagascar, auront l'opportunité de soumettre une demande de soutien à Gavi pour disposer des vaccins antirabiques à compter de 2025. Cette initiative devrait à terme permettre à l'IPM de ne plus avoir à supporter l'achat des vaccins antirabiques pour l'ensemble du pays.

Pour conclure

L'Institut Pasteur de Madagascar a en 2023, comme les années précédentes, prouvé son engagement et son efficacité dans la lutte contre les maladies infectieuses au profit de la population Malagasy comme rapporté dans ce rapport.

De plus, l'appui financier octroyé par l'AFD rend possible l'acquisition de gros équipements et la réalisation ou la rénovation d'infrastructures particulièrement importantes pour l'Institut sur la période 2023-2025. Enfin, l'Institut Pasteur de Madagascar a pu initier en parallèle en 2023 les travaux de réhabilitation du bâtiment Laveran hébergeant les unités de Parasitologie et de Génétique et Biologie des Plasmodies sur fonds propres.



Dr Philippe DUSSART

Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar

Direction Scientifique

La Direction scientifique a en charge la réflexion sur l'orientation stratégique de la recherche à l'IPM, l'animation scientifique, l'évaluation et la formation scientifique, la valorisation scientifique, la relation avec les partenaires scientifiques malgaches et internationaux, ainsi que, depuis 2022, la communication externe et interne de l'IPM. La directrice scientifique de l'IPM est assistée dans ses fonctions par des chargés de missions et de communication.

I. Accompagnement de la recherche

Le **Comité Projet de l'IPM** a examiné 4 projets de recherche dont 2 projets de thèse.

Un mécanisme de financement existe à l'IPM pour soutenir des projets en démarrage notamment par les chercheurs juniors (projet interne). En 2023, une proposition de projet interne 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.

Aucun projet n'a été examiné par le **Comité d'éthique animale** en 2023.

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.

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 est assurée par Mme Marie Chrystine SOLOFOHARIVELO, coordinatrice scientifique et de recherche du projet RISE (CSR).

II. Formation scientifique

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 2023, l'IPM a accueilli 62 étudiants provenant d'institutions supérieures malgaches ou étrangères (tableau 1), dont 10 préparant une thèse de sciences. De plus, 14 salariés de l'IPM sont inscrits en doctorat de sciences (PhD) : 10 à la faculté des sciences d'Antananarivo et 4 dans des universités étrangères. L'IPM a accueilli également 2 chercheurs post-doctorants au sein de l'Unité d'Epidémiologie et Recherche Clinique et de l'Unité de Génétique et Biologie des Plasmodies.

La Direction scientifique organise **la sélection et le suivi des stagiaires** provenant des universités nationales. En février et en juin 2023, la direction scientifique a organisé des sélections pour les propositions de stages faites par les chercheurs de l'IPM. Lors de la 1^{ère} session de sélection, sur 47 candidats, 9 étudiants stagiaires ont été retenus dont 4 en préparation d'une thèse d'exercice à la faculté de médecine d'Antananarivo (2 en médecine humaine et 2 en médecine vétérinaire) et 5 étudiants en préparation de leur mémoire de Master 2 (4 de l'Université d'Antananarivo et 1 de l'Université de Fianarantsoa). Lors de la 2^{ème} session de sélection,

sur 43 candidats, 7 candidats ont été retenus dont 5 étudiants en Master 2 de l'Université d'Antananarivo, 1 en préparation d'une thèse de médecine vétérinaire et 1 d'une thèse de médecine humaine 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 2023, 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.

Au cours de l'année 2023, un personnel de l'Unité de Virologie de l'IPM a obtenu le diplôme d'Habilitation à diriger des recherches (HDR). Deux salariés de l'Unité Epidémiologie et de Recherche Clinique et un étudiant stagiaire de l'Unité des Mycobactéries ont soutenu leur doctorat en sciences (PhD).

Tableau 1 : Post-doctorants, étudiants et divers stagiaires en accueil à l'IPM en 2023.

| Types de stage | | Malgache | Non-malgache | Total ² | Bourses ¹ |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------|--------------|--------------------|-------------------------------------|
| Post-doctorant | | 0 | 2 | 2 | |
| Thèse de sciences (PhD) | Etudiants | 6 | 2 | 8 | 2 BG, 1 FM, 1 IRD, 1 EDCTP, 1 CIRAD |
| | Salariés IPM | 14 | 0 | 14 | |
| | Salariés d'autres institutions | 2 | | 2 | |
| Master 2 | Etudiants | 21 | 1 | 22 | 21 M2, 1 CIRAD |
| Thèse d'exercice | | 9 | 0 | 9 | 8 M2, 1 CIRAD |
| Internes qualifiants | | 3 | 0 | 3 | |
| Licence | | 18 | 0 | 18 | |
| | | | | 78 | |
| Stage d'observation 3 ^{ème} | | 24 | 7 | 31 | |
| Formations diverses | | 31 | 0 | 31 | |
| | | | | 62 | |
| Total² | | 127 | 13 | 140 | |

¹BG : bourse Girard ; M2 : bourse de Master 2 et de thèse d'exercice ; FM : bourse Fondation Mérieux ; IRD : Institut pour le Recherche et le Développement ; CIRAD : Centre de coopération Internationale en Recherche Agronomique pour le Développement ; EDCTP : European and Developing Countries Clinical Trials Partnership.

Dans le cadre de la célébration des 125 ans de l'IPM, deux journées scientifiques ont été organisées les 19 et 20 octobre 2023 à l'IPM, sur le thème « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar ». Des communications orales ont été présentées par des chercheurs de l'IPM et des scientifiques provenant d'institutions partenaires de l'IPM autour de quatre sous-thématiques : « Bactériologie », « Parasitologie », « Virologie » et « Epidémiologie et investigations épidémiques ». Une session de posters scientifiques présentant les travaux des doctorants et de jeunes chercheurs de l'IPM a fait l'objet d'un concours, à l'issue duquel le prix du meilleur poster a été décerné à Madame Olifara ANDRIANTEFY (Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses), le deuxième prix à Madame Tsaraso Malala ANDRIANINARIVOMANANA (Unité

d'Entomologie Médicale) et le troisième prix à Madame Ravo Niaina RAKOTOBE HARIMANANA (Unité d'Entomologie Médicale).

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 2023, 30 parlures ont été faites par 13 doctorants en sciences pour la présentation de l'avancement de leurs travaux de thèse, 11 étudiants en Master 2 et 5 étudiants en thèse d'exercice à la fin de leur stage, et 1 co-investigateur de projet. 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 2023, 13 conférences ont été organisées avec la participation de 10 scientifiques internationaux et 3 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 2023, les chercheurs de l'IPM ont publié 71 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture dont 48 ayant un Impact Factor IF>3 et 36 publiés par les chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteur (tableau 2). Par rapport à l'année 2022, la production scientifique par les chercheurs de l'IPM a augmenté en quantité, de même que la proportion d'articles publiés par les chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteur ; ce qui montre l'implication et le leadership des chercheurs de l'IPM dans la conduite des projets de recherche.

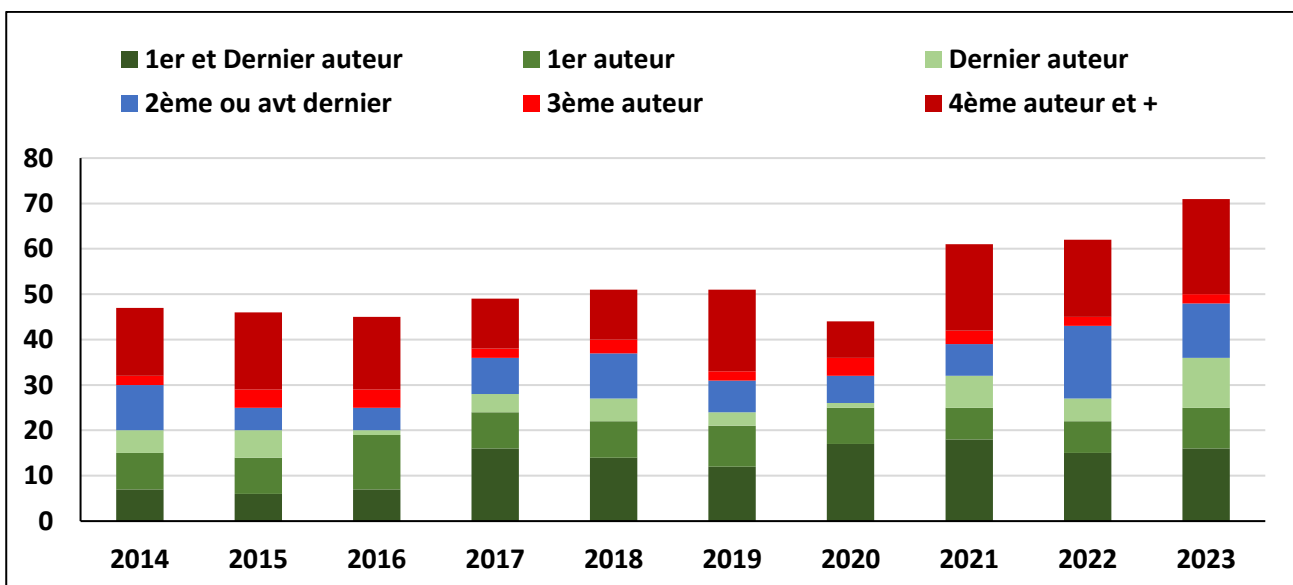


Figure 1 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2023) et du rang d'auteur.

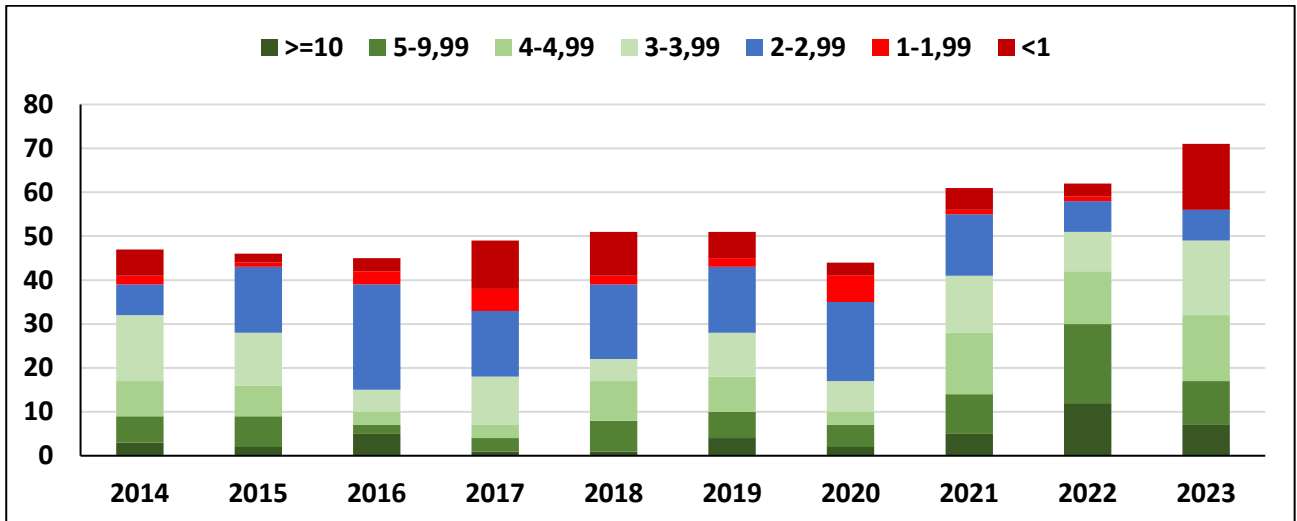


Figure 2 : Distribution des articles publiés par les chercheurs de l'IPM en fonction de l'année (2014-2023) et de l'Impact Factor de la revue.

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 2023.

| Année | IF>3 | 1 ^{er} 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%) |
| 2023 | 48/71 (67,6 %) | 36/71 (50,7%) |

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 4).

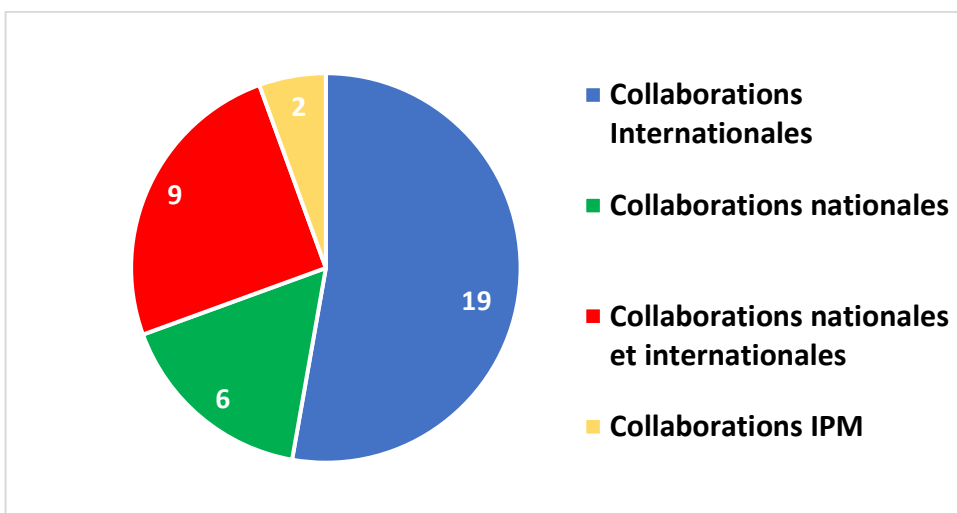


Figure 3 : Nombre de publications de chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteurs en fonction du type de collaboration en 2023.

Tableau 3 : Nombre de publications de chercheurs de l'IPM en premier et/ou dernier auteurs associant des auteurs provenant d'institutions nationales en 2023.

| Institutions | Nombre de publications | Nombre de co-auteurs nationaux hors IPM |
|--|------------------------|---|
| Universités | 4 | 2 |
| Ministère de la Santé Publique | 8 | 12 |
| Ministère de l'Agriculture et de l'Elevage | 4 | 6 |
| Centre National de la Recherche en Environnement | 2 | 2 |
| Service de santé de district | 1 | 1 |
| Centre régional de transfusion sanguine d'Analamanga | 1 | 1 |
| USAID | 3 | 5 |
| Centre ValBio Ranomafana, Ifanadiana | 1 | 3 |
| Organisation non gouvernemental (ONG) Pivot | 1 | 6 |
| Institut National de la Statistique | 1 | 2 |
| Mahaliana Labs SARL | 1 | 1 |
| BMH, CUA | 1 | 1 |
| CIRAD | 1 | 0 |
| Services de secours catholiques, Antananarivo | 1 | 1 |

Tableau 4 : Principales institutions internationales associées à des publications pour lesquelles les chercheurs de l'IPM sont en premier et/ou dernier auteurs en 2023.

| Institutions | Nombre de publications |
|--|------------------------|
| Institut Pasteur Paris, France | 3 |
| Institut Pasteur Dakar, Sénégal | 3 |
| Institut Pasteur Cambodge, Vietnam | 1 |
| Institut Pasteur Nouvelle-Calédonie | 1 |
| IRD | 8 |
| CIRAD | 6 |
| CNRS France | 2 |
| Universités/Institutions françaises | 20 |
| Universités/Institutions en Europe (hors France) | 10 |
| Universités/Institutions en Afrique | 15 |
| Universités/Institutions au Canada | 6 |
| Universités/Institutions aux Etats Unis | 5 |
| Université en Australie | 1 |
| Foundation for Medical Research (Inde) | 1 |

Par ailleurs, 88 communications orales et 33 communications affichées ont été présentées à des conférences nationales ou internationales (cf. liste productions scientifiques).

IV. Activités de communication

L'objectif principal des activités de communication est d'améliorer la visibilité de l'institut et de ses activités au niveau national et international.

Après deux années marquées par la pandémie de COVID-19 et depuis 2022, les activités de communication ont continué à s'accroître en 2023 notamment grâce à la reprise d'événements au sein de l'IPM.

Les activités de communication comportent (tableau 5) :

- Un appui à l'**organisation d'événements** de la Direction et/ou des Unités/Services de l'IPM : en 2023, plus de 40 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 de visite, la plaquette de présentation de l'IPM, les vidéos de projets et les visuels signalétiques de l'institut.
- 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 2023.

| Types d'activités de la communication | Nombre d'activités en 2023 |
|--|----------------------------|
| Événements organisés par la Direction | 10 |
| Événements organisés par les Unités et/ou les Services | >40 |
| Matériels et visuels de communication | >30 |
| Conception de vidéos | 17 |
| Posts réseaux sociaux Facebook | 201 |
| Posts réseaux sociaux LinkedIn | 172 |
| Posts réseaux sociaux Twitter | 97 |
| Insertions sur site IPM | 71 |
| Couverture médiatique et missions sur terrain | >50 |
| Revue de presse quotidienne (jusqu'en octobre) | 111 |
| Newsletter interne mensuelle | 11 |

En 2023, 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), offrant ainsi une plus grande visibilité aux missions et événements de l'IPM.

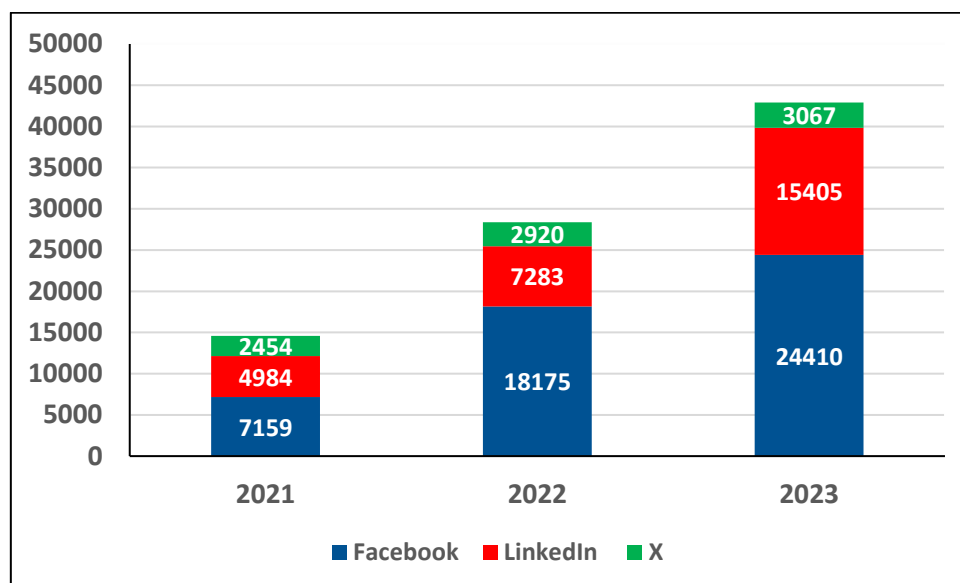


Figure 4 : Nombre de « followers » par type de réseau social de 2021 à 2023.

V. Faits marquants en communication

Célébration des 125 ans de la création de l'IPM

L'année 2023 a été marquée par la célébration des 125 ans de l'IPM à travers différentes activités et événements impliquant la communication telles que :

- La création d'un nouveau logo des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar qui a été utilisé dans l'ensemble des visuels et documents de l'institut en 2023.
- La conception de 2 bâches sur le bâtiment principal et de 13 kakemonos dans l'allée d'entrée de l'IPM, rappelant les quatre missions de l'institut.
- La participation à l'organisation des journées scientifiques (visuels, actions de communication, réalisation de vidéo « retour sur l'évènement »).
- La réalisation d'une vidéo institutionnelle retraçant l'histoire, les réalisations et les missions de l'IPM depuis sa création à ce jour : vidéo diffusée lors des journées scientifiques de l'IPM, sur le site et les réseaux sociaux de l'IPM, relayée par le Pasteur Network (newsletter) et certains partenaires.

Poursuite de la mise à jour des visuels institutionnels et des supports de communication suite au 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 en 2022 et poursuivie en 2023, au niveau des services et unités de l'IPM et de ses infrastructures.

Exposition itinérante : « Louis Pasteur et son héritage à Madagascar »

Fort de son succès, l'exposition « Bicentenaire de Louis Pasteur et son héritage à Madagascar » a été sollicitée par les Alliances Françaises (AF) de Madagascar. Suite à certaines modifications, l'exposition désormais intitulée « Louis Pasteur et son héritage à Madagascar » a été présentée dans cinq AF en 2023. La circulation de l'exposition se poursuivra en 2024. Au total 9 AF auront accueilli cette exposition d'ici mai 2024.

A travers une dizaine de panneaux, l'objectif de l'exposition est de mettre en lumière les œuvres de Louis Pasteur et son héritage scientifique et universel, en particulier à Madagascar tout en suscitant les intérêts des jeunes et des moins jeunes pour la science et en valorisant le travail des scientifiques et des chercheurs. Ouvert au grand public, l'événement a reçu plus de 4700 visiteurs.

Activités de communication et de sensibilisation contre la rage, projets CORAMAD et UCP

La communication a été fortement impliquée dans différentes composantes des projets CORAMAD et UCP rage, à travers des activités telles que :

- L'appui à l'organisation des formations « Renforcement des capacités du personnel impliqué dans la lutte contre la rage » (conception de visuels pour livret et affiche).
- La conception d'affiches et d'une vidéo (vidéo motion design) de sensibilisation sur la lutte contre la rage pour tout public.
- La réalisation d'un reportage vidéo pour la sensibilisation des acteurs de lutte contre la rage.
- L'appui à l'organisation d'événements de sensibilisation des enfants (ex : Journée Mondiale contre la rage 2023).

Refonte et réorganisation du site internet de l'IPM

Pour une meilleure visibilité et valorisation des activités et des missions de l'IPM, une refonte et réorganisation du site internet a été lancée en 2023 avec des modifications de fond sur l'aspect visuel, technique et structurel du site. Cette rénovation se poursuivra en 2024.

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 missions de l'institut.

La Direction scientifique a organisé une formation en expérimentation animale intitulée « Application et réalisation de procédures expérimentales », portant sur la réglementation et les aspects éthiques et légaux relatifs à l'utilisation des animaux pour des recherches scientifiques. Pour la partie théorique faite du 4 au 8 décembre 2023 (en visioconférence) par 3 intervenants du GIP-CYROI de La Réunion, 15 participants comprenant des techniciens et des chercheurs de l'IPM ont été formés.

L'équipe de coordination du projet RISE a organisé, le 22 juin 2023, une journée de réflexion sur la suite du projet RISE qui est prévu s'achever le 31 décembre 2024.

VII. Perspectives pour 2024

- La partie pratique de la formation en expérimentation animale sera organisée à l'IPM en 2024 (session du 19/02/24 au 20/02/24 et session du 26/02/24 au 01/03/24).
- Organisation d'un symposium sur les maladies zoonotiques dans le cadre du projet RISE.

En termes de communication

- Poursuite des réalisations de vidéo de sensibilisation (peste, rage, paludisme, antibiorésistance...).

- Développement de la communication en tant qu'axe ou composante importante dans les projets de l'IPM
- Poursuite de la refonte et réorganisation du site internet pour augmenter la visibilité des missions et actualités de l'IPM au niveau national et international.
- Amélioration du format et du contenu de la revue de presse interne pour une meilleure diffusion.
- Diversification des formes et des 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
- 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

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, 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 Mr Pierre-Arnaud LEMOINE, la DAF regroupe les neuf services et cellules 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 bailleurs et les project managers des unités de recherche.
- **Service Achats (SAC)**, 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 politique d'achats.
- **Service Approvisionnements (SAP)**, 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 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 des outils de pilotage ;
 - o Le contrôle financier et l'analyse de gestion en participant à la modélisation de la gestion de l'information économique, au suivi des dépenses et recettes avec des tableaux de bord dynamiques.
- **Service Informatique (SI)**, qui assure le bon fonctionnement et coordonne la maintenance des infrastructures des systèmes d'information : réseau, système, logiciels, stockage des données, sécurisation et sauvegarde. Le SI assure la sécurité informatique, fournit le support technique, assure la veille technologique et l'administration des applications spécifiques. En renforcement, le service intègre un volet développement d'application de gestion spécifique à l'IPM à travers une plateforme interne.
- **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, lingerie, gestion de l'espace restauration, gestion des véhicules. Il joue un rôle important dans la concrétisation des projets de construction et de rénovation. Un coordonnateur de sécurité incendie appuie le service.

- **Cellule Sécurité et Sureté (CSS)**, qui assure la sécurité et la sûreté de l'Institut en déployant les moyens et mesures nécessaires pour protéger les biens et le personnel. La mise aux normes des systèmes de sureté et sécurité fait partie de sa mission. L'équipe d'accueil et du standard relève de cette cellule.

I.2. Missions

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

- Veiller à la bonne gestion administrative et financière de l'Institut en respectant les normes juridiques, comptables et fiscales en vigueur ; les règles et décisions définies par le statut ou transmises par les autorités de tutelle ; les règles définies par les bailleurs.
- Assurer la transparence des comptes et d'optimiser les ressources de l'Institut.
- Assurer à l'ensemble des laboratoires et des unités de recherche ou de services les prestations et le soutien nécessaires dont ils ont besoin pour mener à bien leurs missions.

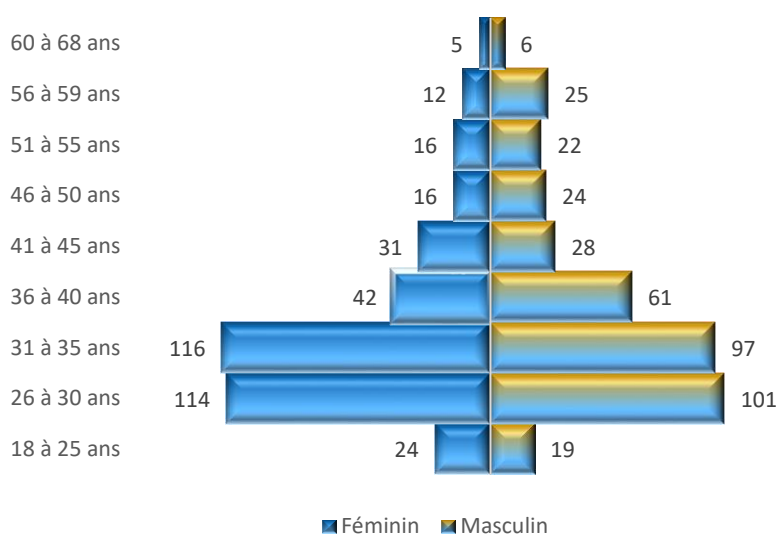
II. Faits marquants de l'année 2023

II.1. Ressources humaines : effectifs au 31 décembre 2023

| Au 31/12/2023 | Nombre | % |
|---|------------|-------------|
| Personnels scientifiques et techniques | 485 | 64% |
| Chercheurs | 39 | 5% |
| Personnels des laboratoires | 144 | 19% |
| Personnels techniques | 280 | 37% |
| Médecins | 22 | 3% |
| Fonctions support | 274 | 36% |
| TOTAL | 759 | 100% |

Au 31 décembre 2023, les effectifs de l'IPM étaient constitués de :

- 64% de personnels scientifiques et techniques ;
- 36% de personnels appartenant aux fonctions support dont la Direction.



Au 31 décembre 2023, l'IPM comprenait 50,5% de personnels masculins et 49,5% de personnels féminins.

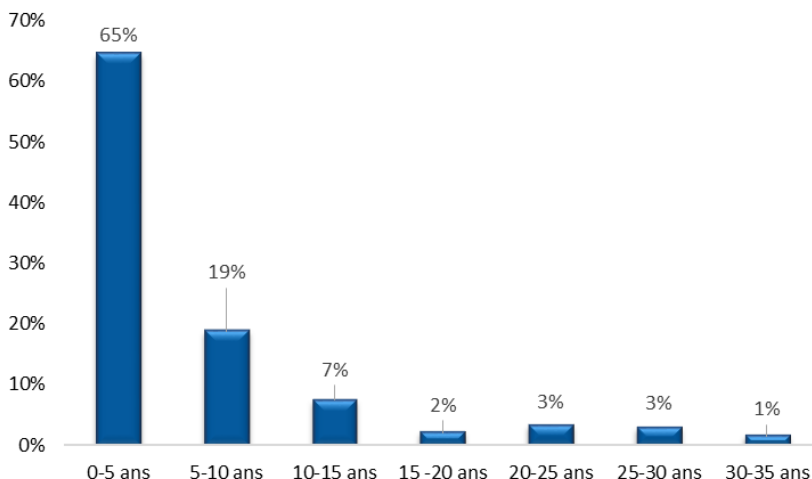
L'âge moyen des personnels était de 36 ans, tous statuts confondus :

- 62% âgés de moins de 36 ans ;
- 32% âgés de 36 à 55 ans ;
- 6% âgés de plus de 55 ans.

Au 31 décembre 2023, 96% des effectifs étaient de nationalité malagasy.

II.2. Ancienneté et formations

Ancienneté



Parmi les personnels salariés de l'IPM, au 31 décembre 2023 :

- **64,6%** avaient une ancienneté de service **inférieure à 6 ans** ;
- **18,7%** avaient une ancienneté comprise **entre 6 et 10 ans** ;
- **16,7%** avaient **plus de 10 ans d'ancienneté**.

Formations et évolution des carrières

| Catégorie de formation | Nombres de personnes | Coût (€) |
|------------------------|----------------------|------------------|
| Certifiante | 125 | 25 465 € |
| Diplômante | 7 | 32 106 € |
| Professionnelle | 262 | 46 340 € |
| Total général | 394 | 103 911 € |

Au cours de l'année 2023, 394 personnels de l'IPM ont bénéficié d'une formation pour un coût total de 104 k€ dont :

- 49% (194) de formation par correspondance ;
- 29% (113) de formation en interne ;
- 13% (53) de formation à Madagascar ;
- 8% (31) de formation à l'étranger ;
- 1% (3) de formation au sein d'une université.

III. Faits marquants

L'année 2023 a été marquée par :

- La digitalisation des activités du Service des Ressources Humaines (10 applications à travers la plateforme WAPPI : demande d'avance sur salaire, demande de congés, planning de permanences, paiement des permanences, demande de paiement d'heures supplémentaires, demande de modification d'informations personnelles, réclamation erreur sur salaire, suivi des congés, congé de maternité et droit d'allaitement) ;
- La mise en place d'une nouvelle base de données des effectifs ;
- La formation du personnel du SRH : droit du travail ; formation sur les prestations sociales dispensées par la CNaPs ;
- La révision de l'accord d'établissement (en cours de finalisation au premier semestre 2024) ;

- Le Lancement d'achats groupés pour une optimisation des coûts et l'obtention d'un meilleur rapport qualité prix pour les matériels et équipements de laboratoires ainsi que pour les matériels informatiques ;
- Le renouvellement du dossier d'agrément en transit-maison de l'IPM accordé par la Direction Générale de la Douane. Ceci permet à l'IPM d'effectuer lui-même le dédouanement des arrivages aériens à l'aéroport d'Ivato Antananarivo ;
- La PAD (Procédure Accélérée de Dédouanement) a été maintenue au titre de l'année 2023 ;
- La maximisation des réapprovisionnements à l'importation par voie maritime, réalisée tout au long de l'année 2023 afin de réduire les coûts liés au transport ;
- La mise en place et le suivi auprès des différents secteurs des différents indicateurs clé de performance du service des approvisionnements : délai de traitement de commande, délai de traitement de facture, délai de traitement de perception E-boutik ;
- La centralisation des imprimantes et le renouvellement du parc d'ordinateurs ;
- La mise en place de logiciel de Consultation du Service médical ;
- La migration des logiciels SAGE 100C vers SAGE 100 Entreprise ;
- La création de la Cellule Sécurité et Sureté (CSS) ;
- Le regroupement et le renforcement des gestionnaires de projets au niveau du Service Gestion des Programmes ;
- La rénovation des habitations du village ;
- La rénovation des insectariums de l'Unité d'Entomologie Médicale ;
- La mise en service d'un nouvel incinérateur et d'un nouveau groupe électrogène ;
- La construction d'un laboratoire P2 ;
- L'inventaire botanique du parc sur le campus par le Laboratoire de Recherches Appliquées de l'Ecole Supérieure des Sciences Agronomiques de l'université d'Antananarivo.

IV. Perspectives 2024

- **Ressources humaines :**
 - ✓ Finalisation de la révision de l'accord d'établissement ;
 - ✓ Révision du règlement intérieur ;
 - ✓ Distinction honorifique du personnel (conditionné) ;
 - ✓ Finalisation de la mise en place de l'intranet RH : Heures supplémentaires, édition et distribution du fiche de paie en ligne via Wappi, divers fichiers imprimés RH : contrat, avenant, justification des services faits ;
 - ✓ Mise à jour de la procédure d'accueil des stagiaires et simplification des procédures internes du service ;
 - ✓ Validation et mise en place du livret d'accueil.
- **Approvisionnements :**
 - ✓ Mise en place du magasin centralisé :
 - Gestion et stock centralisé au niveau du magasin centralisé ;
 - Rationalisation de la gestion des stocks et uniformisation des références de consommables au sein de l'IPM.
 - ✓ Application de la procédure de groupage de commande dans tout l'institut ;
 - ✓ Assainissement de la base de données « Articles » sur le logiciel SAGE GESCOM ;

- ✓ Amélioration des indicateurs clés de performance, mise en place dans les différents secteurs du Service Approvisionnements ;
- ✓ Maintien de la procédure accélérée de dédouanement : prendre les mesures nécessaires pour assurer les évaluations mensuelles de performance réalisées par l'Administration Douanière.
- **Achats :**
 - ✓ Etude et analyse des besoins pour mieux rationaliser les achats ;
 - ✓ Digitalisation du suivi achat dès l'expression des besoins à la livraison en collaboration avec les entités concernées ;
 - ✓ Réalisation d'achats groupés pour les moyens généraux et autres unités.
- **Moyens Généraux :**
 - ✓ Evacuation 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.
- **Contrôle :**
 - ✓ Fiabilité des informations, des données financières et des consommations pour améliorer le pilotage de l'activité ;
 - ✓ Evolution des outils de pilotage et respect des deadlines ;
 - ✓ Amélioration en continue des outils de collecte des données pour l'élaboration du budget annuel et les tableaux de bord ;
 - ✓ Analyse et optimisation des dépenses ;
 - ✓ Mise en place d'un système de validations électroniques de l'engagement de dépenses à la comptabilisation des achats.
- **Gestion des programmes :**
 - ✓ Formalisation des procédures liées à la gestion de projet ;
 - ✓ Mise en place d'outils communs de gestion de projet ;
 - ✓ Renforcement de capacité dans la coordination de projet multicentrique ;
 - ✓ Renforcement de la communication interne concernant le rôle du Gestionnaire de projet ;
 - ✓ Renforcement des liens avec les Unités de recherche et les Services supports.
- **Finances et Comptabilité :**
 - ✓ Intégrer des technologies afin d'automatiser les processus et analyser les données pour accroître l'efficacité et la précision des opérations financières ;
 - ✓ Se former sur les évolutions réglementaires et technologiques pour maintenir le service à la pointe de l'efficacité et de la compétitivité.
- **Système d'information et applications de gestion :**
 - ✓ Mise à jour et modernisation des infrastructures informatiques de l'IPM pour garantir la conformité aux dernières normes de sécurité et de performance ;
 - ✓ Assurance de la conformité réglementaire en matière de protection des données et de sécurité ;

- ✓ Investissement dans la formation et le développement des compétences du personnel informatique pour maintenir une équipe qualifiée afin d'assurer la gestion des défis technologiques à venir.

V. Personnels de la DAF

Au 31 décembre 2023, la Direction Administrative et Financière était composée de 148 personnels répartis en huit services et une cellule qui contribuent au bon fonctionnement de l'Institut.

| Services et cellule de la DAF | Nombre |
|-------------------------------|------------|
| Directeur | 1 |
| Coordination RISE | 2 |
| Ressources humaines | 11 |
| Achats | 3 |
| Approvisionnements | 13 |
| Finances - Comptabilité | 13 |
| Informatique | 6 |
| Moyens généraux | 53 |
| Contrôle | 3 |
| Gestion de programmes | 8 |
| Sécurité et sureté | 35 |
| Total | 148 |



Evènements marquants de l'année 2023



11 et 18 janvier
Visites scolaires de l'exposition
« Bicentenaire de Louis Pasteur et
son héritage à Madagascar » à l'IFM



12 janvier
Restitution de l'activité WASH QUALITY
et visite inaugurale de deux nouvelles
machines (RISE)



26 et 27 janvier
Atelier de restitution du projet MIARINA



17 au 21 avril
Cours du Pasteur Network : « Les
dimensions sociales des épidémies »



25 et 26 avril
Atelier national des parties prenantes
du projet REDROZ



27 avril
Visite de Madame Valérie Verdier, PDG
de l'IRD



9 au 26 mai
Exposition « Louis Pasteur et son héritage
à Madagascar » à l'Alliance Française
d'Antananarivo



19 mai
Participation à la 1ère édition de
l'Alumni-Day à l'IFM



2 juin
Restitution des projets mCCM et MRP
(RISE)



8 juin
Conseil de perfectionnement



12 au 21 juin
Formation « Arthropodes vecteurs
d'intérêt médical et vétérinaire dans la
région Sud-Ouest de l'océan Indien »
(COI)



29 et 30 juin
Participation au sixième Forum de la
recherche "One Health" à Fianarantsoa



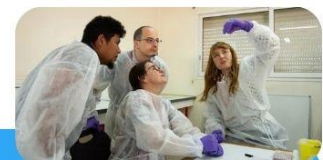
5 au 9 juin
Formation « Bases de la biologie
moléculaire et de la PCR » (COI)



12 et 13 juin
Lancement des formations
« Renforcement des capacités du
personnel impliqué dans la lutte contre
la rage »



14 juin
Lancement du projet CORAMAD



24 au 28 juillet
Formation « Détection directe de
poliovirus par la technique de
séquençage par Nanopore » (OMS)



26 juillet
Lancement du plan de lutte contre les maladies tropicales négligées 2023-2027 et du Plan National Stratégique de Lutte contre la rage



13 septembre
Restitution du projet DRUGMIS (RISE)



28 septembre
Sensibilisation des enfants à l'occasion de la Journée Mondiale contre la Rage



3 au 7 octobre
Lancement officiel du projet Alliance SHS Afrique

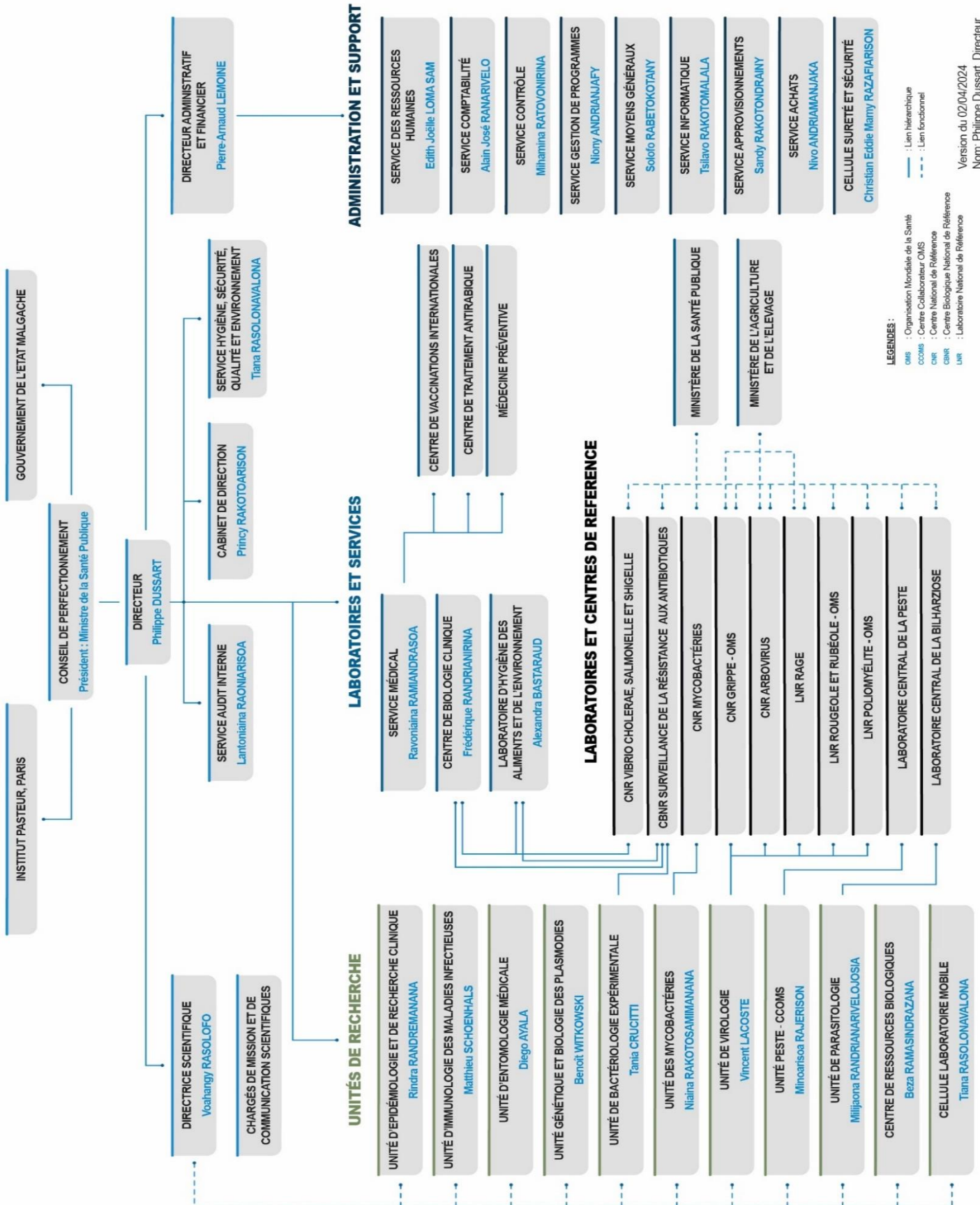


6 octobre
Lancement du projet MTBVACN3



19 et 20 octobre
Journées scientifiques 125 ans
« Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar »

Organigramme



1. Présentation des entités

Unité de Bactériologie Expérimentale

Introduction

L'Unité de Bactériologie expérimentale (UBE) mène des travaux de recherche sur le microbiote humain et les résistances des bactéries aux antibiotiques et leurs mécanismes. Elle travaille également sur le diagnostic et l'épidémiologie moléculaire des bactéries isolées chez l'homme, l'animal et dans l'environnement, ainsi que sur les bactéries responsables de maladies sexuellement transmissibles comme le gonocoque, et les maladies chez l'enfant comme la coqueluche ou encore 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

- 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'Antibiorésistance en Afrique : fiche **UBE-SARA**
- « Pertussis Immunization programs in Low-Income Countries » : fiche **UBE-PERIC**
- « Prévalence de gènes associés à la résistance aux antibiotiques de Mycoplasma genitalium chez les femmes en âge de procréer à Antananarivo, Madagascar » : fiche **UBE-MG-PrevISTana**
- « Circulation des entérobactéries multirésistantes (EMR) chez les humains, les animaux et dans l'environnement dans les zones rurales, périurbaines et urbaines des pays en développement : une approche « one health » CIRCUS : fiche **UBE-CIRCUS**.

I.2. Activités de santé publique/services

- Membre du Centre Biologique National de Référence de la surveillance de la résistance aux antibiotiques : fiche **CBNR-RAM**
- Participation en tant que cadre scientifique au Centre de Ressources Biologiques : fiche **CRB-IPM**
- Participation aux analyses qPCR pour les cibles bactériennes et parasitaires dans le projet diarrhées du programme RISE : fiche **EPI-RC-SENTI-BIO**.

II. Faits marquants de l'année 2023

- Acquisition du nouveau matériel de laboratoire MALDI-TOF SIRIUS le 23 octobre 2023 ;
- Départ de l'adjointe au Chef d'Unité, Lalaina Odile RIVOARILALA ;
- Départ du gestionnaire de projet, Kanto RAZANAKOLONA ;
- Soutenance de mémoire de fin d'étude pour l'obtention d'un diplôme d'ingénieur en Management d'Entreprise et Organisation le 27 novembre 2023 à Institut Supérieur Technologie d'Antsirana, Sonya RAMANGATAHIANA ;
- Démarrage effectif des collectes des données du projet GIFT et finalisation en novembre 2023 ;

- Démarrage effectif des collectes des données du composant One Health du projet SARA et finalisation du projet en décembre 2023 ;
- Poursuite des activités de laboratoire du projet NeoLIC ;
- Validation d'une qPCR pour la détection de la cowdriose ;
- Finalisation du projet PERILIC ;
- Kick off meeting du projet CIRCUS ;
- Mise en place d'une méthodologie pour la détection des mutations associées à la résistance aux quinolones et azithromycine de *Mycoplasma genitalium* ;
- Publication de cinq articles dans les journaux internationaux à comité de lecture, une communication orale et deux communications affichées lors d'un congrès scientifique internationale.

III. Perspectives pour 2024

- Démarrage du projet CIRCUS en collaboration avec CHUB, le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) et le DMV, et collectes des données jusqu'à décembre 2024, fin du projet ;
- Finalisation du projet GIFT et analyses des données, décembre 2024, fin du projet ;
- Soutenance de 3 stagiaires en Master 2 ;
- Soutenance d'au moins une thèse doctorale (PhD) ;
- Encadrement d'un nouvel étudiant en thèse, inscrit à l'université de Tuléar ;
- Préparation de 2 projets de thèse et recherche de fonds ;
- Préparation et soumission de nouveaux projets concernant la circulation des IST chez des populations vulnérables à Madagascar, étude pilot d'une mise en place de la surveillance de *Neisseria gonorrhoeae* et sa susceptibilité aux antibiotiques, l'étude sur le portage des shigelles chez des enfants asymptomatiques et moins de 5 ans ;
- Mise en place d'un projet pilot sur la surveillance de la résistance aux antibiotiques des bactéries causant des diarrhées chez des enfants de moins de 5 ans.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Tania CRUCITI, Pharm. Clin Biol, PhD, Chef d'Unité
- Lala RAFETRARIVONY, Vétérinaire, Coordinatrice de laboratoire
- Noah RABENANDRASANA, Msc - étudiant en thèse, Chercheur

Le personnel permanent

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

Le personnel non permanent

- Post-Doctorant : 1
- Assistant administratif : 1
- Techniciens : 2
- Coordinateur de projet : 1

Les stagiaires

- Doctorant : 1
- Master 2 : 2

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

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. Plusieurs axes de recherche sont ainsi déclinés. Ils s'attachent d'une part, à l'étude de la taxonomie, de la bio-écologie, de la génétique 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

- 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**
- Application d'une méthode de séquençage ciblé pour la surveillance des vecteurs du paludisme à Madagascar : fiche **Entomo-ANOSPP**
- Caractérisation complète des populations du moustique vecteur *Aedes aegypti* dans les îles du Sud-Ouest de l'océan Indien : fiche **Entomo-aedes-OI**
- Rôle de la puce de l'homme, *Pulex irritans*, dans la transmission de la peste à Madagascar : fiche **Entomo-Pulex**
- Analyse de l'impact des pressions de sélection sur la distribution des mécanismes de résistance chez les populations de puces : fiche **Entomo-Puce-Res**
- 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**

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- Etude de la circulation de la peste dans le Parc naturel de Makira : fiche **Peste-SWM**.

I.2. Activités de santé publique/services

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

- Surveillance de l'introduction d'*Anopheles stephensi* à Madagascar : fiche **Entomo-SurvAno**
- Surveillance des indicateurs entomologiques du risque pesteux dans dix districts de Madagascar : fiche **Entomo-ASurv-puce**
- Investigation des indicateurs entomologiques de la persistance de la peste dans les Hautes Terres Centrales : fiche **Entomo-HTC-Surv-puce**.

II. Faits marquants de l'année 2023

- Implication soutenue dans les réunions/ateliers organisés par les partenaires techniques et financiers de santé publique (MSP, USAID-PMI, PSI Madagascar, VectorLink ...), notamment, réunions sur la préparation de l'investigation suite à l'augmentation de cas de paludisme, atelier sur « Malaria Operational Plan », réunion hebdomadaire du Roll Back Malaria Madagascar, réunions sur la validation du protocole de surveillance de l'introduction d'*Anopheles stephensi* à Madagascar.
- Continuité des travaux soutenus par USAID-PMI dans le cadre du projet RISE : évaluation de la bioefficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action.
- Réalisation d'un cours d'entomologie médicale prévu dans le cadre du projet RISE en appui aux partenaires de santé publique et de recherche à Madagascar.
- Participation à l'investigation entomologique suite à l'augmentation de cas de paludisme dans le district de Vangaindrano.
- Participation à l'atelier de formation "Arthropodes vecteurs d'intérêt médical et vétérinaire dans la région sud-ouest de l'Océan Indien".
- Continuité des travaux soutenus par WellCome Trust :
 - o Démarrage des travaux d'arbovirologie du projet M2Moka ;
 - o Suite des analyses statistiques et modélisation sur les deux années de collectes.
- Deuxième session du cours d'entomologie médicale « Insectes et maladies à transmission vectorielle à Madagascar », prévue dans le cadre du projet RISE en appui aux partenaires de santé publique et de recherche à Madagascar.
- Atelier de formation aux techniques de collecte et d'identification des arthropodes vecteurs d'intérêt vétérinaire dans la région sud-ouest de l'Océan Indien financé par la COI.
- Co-constitution d'un consortium de recherche entre les pays et les îles du sud-ouest de l'Océan Indien sur Changements Climatiques et Risques Infectieux émergents dans l'Océan indien (CC-RIO).
- Deux voyages de partenariat et de renforcement des capacités avec la Réunion et Mayotte dans le cadre du projet NIH « Comprehensive caractérisation of ancestral population of vector *Aedes aegypti* in Indian Ocean Islands ».
- Accueil de Marc F Ngangue, technicien CIRMF (Gabon), avril-mai 2023. Formation méthodes de collecte et stockage du matériel biologique. Formation capture sur animal. Participation dans le projet GATES et NIH.
- Accueil d'Olivier Roux, CR IRD (France), octobre-décembre 2023. Participation dans le projet GATES en réalisant un transect altitudinal afin de mieux comprendre l'adaptation des Anophèles au climat.
- Accueil de Lemonde Bouafou, doctorant IRD (France/Gabon), mars – décembre 2023. Participation aux analyses du projet GATES.
- Participation au congrès PAMCA 2023 à Addis Abeba, Ethiopie.
- Accueil Adélaïde Miarinjara, PhD, Associate Academic Research Scientist, Department of Environmental Sciences, Emory University, 28 août au 7 octobre 2023.

- Poursuite de l'encadrement d'une étudiante en thèse sur la compétence vectorielle des puces à transmettre le bacille pesteux.
- Démarrage de l'encadrement d'une étudiante en thèse sur la résistance des puces aux insecticides
- Continuité des travaux soutenus par USAID dans le cadre du projet RISE et par l'OMS : recueil des indicateurs entomologiques du risque pesteux en zones d'endémie.
- Investigations entomologiques en cas d'épidémie de peste avec l'appui de l'USAID et de l'OMS.
- Poursuite et finalisation 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 du projet ACIP « Fleuve ».
- Continuité des activités de recherche sur les puces et la peste dans le cadre de l'Unité Mixte de Recherche PIU-Plague.
- Valorisation scientifique de données dérivées des différents projets de recherche et de santé publique sur la transmission vectorielle de la peste.
- Départ du Dr Romain Girod chef de l'Unité.

III. Perspectives pour 2024

- Arrivée du Dr. Diego Ayala (IRD) comme nouveau responsable de l'Unité.
- Accueil de la chercheuse, Antsa Rakotonirina, en août 2024 pour développer un axe de recherche sur les maladies transmises par les tiques.
- Contacts des industriels intéressés à l'évaluation des outils et méthodes de lutte antivectorielle en cases pièges expérimentales à Moramanga.
- Proposition de nouveaux axes d'études entomologiques dans la continuité du projet RISE soutenu par USAID.
- Propositions de projets de recherche pour financement dans "ACIP : Inter-Pasteurian Concerted Actions" session 2024.
- Valorisation en article scientifique des données non publiées et des données réalisées, et préparation d'articles.
- Soumission d'un projet de recherche collective (projet Belmont forum) issu et construits par le consortium de Recherche (CC-ROI).
- Accueil d'Olivier Roux, CR IRD (France), février 2024 et octobre-novembre 2024. Participation dans le projet GATES en réalisant un transect altitudinal afin de mieux comprendre l'adaptation des Anophèles au climat.
- Accueil de Lemonde Bouafou, post-doc IPM (Madagascar), mars-juillet 2024. Participation aux analyses du projet GATES.
- Accueil de Marilou Boddé, post-doc (Allemagne/Madagascar), février-mai 2024, octobre-décembre 2024. Participation aux analyses du projet GATES.
- Visite de Mara Lawniczak (Sanger, RU), en avril 2024 pour discussion et projections du projet GATES.
- Accueil d'Adélaïde Miarinjara, PhD, Associate Academic Research Scientist, Department of Environmental Sciences, Emory University, juin 2023.
- Proposition de nouveaux stages de Master 2 sur les activités liées à la transmission vectorielle
- Démarrage d'un projet de surveillance de la résistance des puces aux insecticides, appuyé par USAID à travers le projet RISE
- Poursuite des activités de santé publique sur la surveillance entomologique de la peste.
- Participation aux investigations épidémiques de la peste.

IV. Personnel de l'entité



© Institut Pasteur de Madagascar

Les cadres scientifiques

- Romain GIROD, Chef d'Unité, PhD
- Mireille HARIMALALA, Chargée de recherche, Adjointe au Chef d'Unité, PhD
- Michael Luciano TANTELY, Chargé de recherche, PhD
- Diego AYALA, Chargé de Recherche, IRD, PhD
- Thierry Nirina JEAN JOSE NEPOMICHENE, Chargé d'études, PhD

Le personnel permanent

- Project Manager: 1
- Assistante Administrative: 1
- Surveillant : 1
- Techniciens : 8
- Aides techniciens : 2
- Agent d'entretien : 1

Le personnel non permanent

- Prestataires: 7
- Assistant administratif: 1
- Agent cartographe:1
- Techniciens: 4

Les stagiaires

- Thèse de sciences : 4
- Master 2 : 2

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

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) 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) modélisations spatio-temporelles utilisant des Systèmes d'Information Géographique (SIG) ainsi que les données de télédétection appliquée à la santé pour mieux comprendre les écosystèmes ; iii) socio-anthropologie de la santé permettant des études qualitatives enrichissant la connaissance des résultats de nos problématiques de recherche ; iv) approche une seule santé (« One Health ») intégrant santé humaine et animale ainsi que l'ensemble des composantes environnementales ; v) la surveillance biologique renforcée mené en partenariat avec le Ministère de la Santé Publique (MinSanP) ; 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'IPP, l'IRD, l'Université d'Oxford, le London School of Hygiene and Tropical Medicine 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 portent sur 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'IPM. L'unité coordonne plusieurs projets qui impliquent d'autres unités de l'IPM.

Activités coordonnées par l'entité

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

- 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** ;
- Évaluation du système de santé et étude de la diversité génétique plasmodiale sur la prise en charge des cas de paludisme à Madagascar : fiche **EPI-RC-HFS** ;
- Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar : fiche **EPI-RC-MIARINA** ;
- 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** ;
- 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** ;
- Analyses des données sur la surveillance et la prophylaxie de la rage humaine à Madagascar : fiche **EPI-RC-Rage-CTAR** ;
- 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-DRUGMIS** ;
- Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas in Madagascar : fiche **EPI-RC-MHURAM** ;
- 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**.

Nous avons commencé un projet dans le domaine des Sciences Humaines et Sociales en 2023 :

- Améliorer la capacité de réponse des Instituts de santé Africains face aux crises épidémiques : fiche **EPI-RC-ASA**.

Projets auxquels participe l'unité et dont le correspondant appartient à une autre entité de l'IPM :

- Unité des mycobactéries : fiche **TB-APRECIT**, fiche **TB-EDCTP-MTBVAC3**, fiche **TB-MR** et fiche **TB-WGS-cRCT** ;
- Unité de Bactériologie Expérimentale : fiche **UBE-GIFT** ;
- Unité de virologie : fiche **Viro-AFROSCREEN-MADA** ;
- Unité Peste : surveillance de la peste à Madagascar fiche **Peste-EpiRC-Surveillance** et fiche **Peste-REDROZ**.

I.2. Activités de santé publique/services

- Réseau de surveillance biologique référent (CSB_R) à Madagascar : fiche **EPI-RC-SENTI-BIO**.

II. Faits marquants de l'année 2023

- Début de collecte de données suite au démarrage de différents projets ;
- Soumission de projets de recherche à des appels d'offres avec des collaborateurs nationaux et internationaux : INITIATIVE 5%, INTERREG.

III. Perspectives pour 2024

- Poursuivre 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, socio-anthropologie par la poursuite des formations : Diplôme universitaire, Master et Thèse ;
- Poursuivre l'appui aux autres unités de l'IPM (collecte de données, méthodologie et analyse statistique) ;
- Poursuivre 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)
- Aina HARIMANANA, MD, PhD, chargée de recherche (PSRL)
- Rila RATOVOSON, Md, PhD, chargée de recherche (PSRL)
- Véronique CHEVALIER, DVM, PhD, Vétérinaire, Épidémiologiste, ASTRE, CIRAD
- Daouda KASSIE, PhD, Géographe de la Santé, ASTRE, CIRAD
- Chiarella MATTERN, PhD, socio-anthropologue
- Andres GARCHITORENA, PhD, DVM, Modélisation mathématique, MIVEGEC, IRD

Le personnel permanent : 20

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| - PSRL : 4 | - Ingénieur Géomatique : 1 |
| - Coordinateur d'étude clinique : 5 | - Data Manager : 3 |
| - Anthropologue : 1 | - Infirmier de recherche clinique : 2 |
| - Project Manager : 2 | - Agent d'entretien : 2 |

Le personnel non permanent : 276

- | | |
|---|---|
| - Coordinateur d'étude clinique : 18 | - Assistant administratif : 2 |
| - Socio-anthropologue : 1 | - Logisticien : 2 |
| - Chargée de capitalisation : 1 | - Co-investigateur de projet : 1 |
| - Coordinateur opérationnel de projet : 1 | - Assistant de recherche clinique : 10 |
| - Ingénieur d'étude : 1 | - Infirmier de recherche clinique : 111 |
| - Chercheur accueilli : 3 | - Technicien d'étude clinique : 11 |
| - Chauffeur : 1 | - Gestionnaire de site : 1 |
| - Anthropologue : 1 | - Enquêteur – Interprète : 10 |
| - Project manager : 2 | - Traductrice : 1 |
| - Responsable caisse : 1 | - Enquêteurs : 34 |

- Coordinateur d'étude qualitative : 5
- Attaché de recherche clinique : 18
- Modélisateur : 1
- Biostatisticien : 1
- Data Manager : 6
- Développeur Info. : 1
- Technicien Géomatique : 2
- Assistant de coordination : 12
- Les stagiaires
 - Master 2 : 2
 - Thèse de Vétérinaire : 1
 - DEA : 1
- Agent de saisie : 4
- Agent de santé : 1
- Superviseurs : 6
- Post-doctorant : 1

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

Unité Génétique et Biologie des Plasmodies

Introduction

L'Unité de Génétique et Biologie des Plasmodies a été créée en septembre 2022 avec la perspective de développer des thématiques de recherche transversales et fondamentales en malariologie. Notre unité s'intéresse notamment aux évolutions génétiques et phénotypiques du parasite en réponse aux différentes interventions mises en place pour réduire l'incidence du paludisme. Par ailleurs notre thématique de recherche s'intéresse également à l'interaction hôte(s)-parasite. L'objectif est bien entendu de développer ces thématiques de recherche en adéquation avec les spécificités de la santé publique à Madagascar mais également d'une façon plus globale afin de pouvoir apporter des éléments utiles à la réduction du paludisme en Afrique. L'unité est constituée, au jour de rédaction de ce rapport, de 10 membres dont trois chercheurs postdoctorants et subdivisé en trois groupes de recherche centrés sur des thématiques propre : « stade sanguin *falciparum* », « stade sanguin *vivax* » et « stade hépatique et intra-vectoriel ». Par ailleurs, depuis 2023 nos perspectives de recherche sont renforcées par la participation à une initiative d'unité de recherche internationale (coordinateur Benoit Witkowski), incluant l'Institut Pasteur et l'Institut Pasteur du Cambodge, axée sur l'évolution de de *Plasmodium vivax*.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'entité

- Analyse moléculaire de la résistance des parasites aux antipaludiques en Afrique. Fiche **GBP-TES-OMS**
- Etude du stade Hépatique de *Plasmodium vivax*. Fiche **GBP-SH-PV**.

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

Approche SeroTAT pour le contrôle de *P. vivax*. La biologie particulière de *P. vivax* conduit à des infections chroniques latentes chez l'homme qui au cours des phases de réveil du parasite conduisent à la survenue de symptômes (ou crise palustre) et à la transmission du parasite. La détection de ces infections latentes représente aujourd'hui un challenge majeur tant au niveau individuel pour administrer un traitement qu'au niveau populationnel pour réduire la circulation du parasite. Aujourd'hui aucun test diagnostique commercial n'existe ; pour pallier à cette nécessité une nouvelle approche a été récemment développée par le Walter et Eliza Hall Institute à Melbourne. Ce test se base sur la détection d'infections récentes et donc la présence probable de parasites latents chez les patients. Nous cherchons aujourd'hui à démontrer en condition d'étude contrôlée si ce test est une méthodologie valable pour le diagnostic et le traitement du paludisme à *P. vivax*. Ce projet est collaboratif, la mission spécifique de notre unité est l'aspect biologique du projet avec pour objectif de mesurer la circulation du parasite dans la population avant intervention et de réaliser pour la phase interventionnelle ces nouveaux test diagnostiques. Ce projet a débuté fin 2023 et l'obtention des premiers résultats est en cours. Fiche **EPI-RC-PvSTATEM**.

II. Faits marquants de l'année 2023

Mise en d'une unité mixte internationale. Nous avons obtenu la mise en place d'une unité mixte internationale entre l'Institut Pasteur, l'institut Pasteur du Cambodge et l'Institut Pasteur de Madagascar.

Cette Unité vise à concerter les compétences des trois groupes sur la thématique spécifique de l'évolution et de la relation hôte-pathogène de *P. vivax*. Cette initiative débutera en 2024.

Mise en place d'infrastructures. Nous avons renforcé l'infrastructure de notre unité par la finalisation d'un laboratoire P2 dédié aux infections expérimentales des anophèles par les plasmodies. Nous avons créé un laboratoire de terrain dans la localité de Mandoto pour les activités dédiées au projet PV-STATEM mais également aux études d'infection expérimentale. Nous avons par ailleurs mis en place une structure dédiée à la recherche en biologie moléculaire.

Mise en place d'une équipe de recherche. Nous avons renforcé notre équipe de recherche par le recrutement de chercheurs contractuels et postdoctorants ainsi que par le recrutement de techniciens. Cette mise en place d'équipe inclut aussi la formation des techniciens aux méthodologies de recherche en parasitologie.

Mise en place de programmes de recherche. Nous avons mis en place de nouvelles activités de recherche (notamment via l'obtention d'un financement OMS). Ces nouvelles activités s'intéressent à l'épidémiologie moléculaires de la résistance aux antipaludiques en Afrique.

III. Perspectives pour 2024

Outre la continuité des projets déjà en place, nous espérons des résultats disséminés dans des journaux à comité de lecture ; nous souhaitons renforcer l'équipe et la formation ainsi que développer des thématiques nouvelles. Dans le détail cela passera par :

Direction d'un doctorat. Notre objectif est la formation et l'encadrement d'un étudiant Malagasy afin qu'il puisse réaliser une thèse d'université.

Acquisition de financement supplémentaires. Nous avons répondu à plusieurs appels à projet afin de développer des thématiques supplémentaires, notamment en ce qui concerne le paludisme chez les populations vulnérables à Madagascar.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Benoit Witkowski, PhD, HDR, Chef d'Unité
- Amélie Vantaux, PhD, Adjointe au Chef d'Unité

Le personnel permanent

- Chef d'Unité : Benoit Witkowski
- Project manager : Nambinina Rejo

Le personnel non permanent

- Chercheur contractuelle : Amélie Vantaux
- Post-doctorante : Camille Roesch
- Post-doctorante : Caitlin Bourke
- Technicienne de laboratoire : Hasinirina Elison
- Technicienne de laboratoire : Henintsoa Narindra
- Technicienne de terrain : Francia Rahelinjanahary
- Technicienne de terrain : Madeleine Ramariavelo
- Agent terrain : Jose Rahajarivelo

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

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 immunologie sur des maladies ayant un impact majeur sur la santé des populations à Madagascar. 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.

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 AutoMacs™, un microscope inversé à fluorescence (Leica DMIL™) et un plateau de sérologie dotée 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 3 PSMs, 2 incubateurs à 5% de CO₂, un compteur automatique de cellules (Invitrogen Countess™ 3) et un compteur de spots (AID™ ISPOT ELISPOT READER)). Ces différents appareils permettent la mise en place d'investigations complètes de la réponse immunitaire. Enfin, l'unité IMI s'est équipée en 2023 d'un trieur de cellules Sony SH800™ permettant le tri de cellules uniques en plaques 96 puits.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Activités coordonnées par l'entité

- **IMI-Peste-PLAGMAB.** Une analyse des répertoires épitopiques des patients atteints de peste et production d'anticorps monoclonaux à partir de B-mémoires d'individus y ayant survécu (projet financé par l'ANR en collaboration avec l'Unité Yersinia, Institut Pasteur Paris (IPP)).
- **IMI-Peste-VACCIN-DTRA.** Un projet d'identification et validation de nouveaux candidats vaccins pour prévenir et traiter des infections à *Yersinia pestis* (en collaboration avec NAU et ASU, AZ).
- **IMI-SAYIHOPE.** Evaluation de la séroprévalence de plusieurs maladies d'intérêt clinique à partir de (DBSs).
- **IMI-CRTS-UNICEF.** Une caractérisation de l'immunisation par SARS-CoV-2 des donneurs de sang de la région d'Analamanga.
- **IMI-VIPERS.** Une étude des voies d'invasion de *Plasmodium vivax* dans les réticulocytes humains, y compris chez les individus Duffy négatifs.
- **IMI-PIU.** Un projet dont l'objectif est de décrypter les réponses immunitaires adaptatives aux maladies infectieuses émergentes et à tendance épidémique (PIU-IMMUNO en collaboration avec IP Cambodge et IP Dakar).

Activités coordonnées par d'autres équipes de l'IPM

- **Viro-AfriCAM.** Renforcement de la surveillance et du contrôle de maladies prioritaires zoonotiques ou émergentes à Madagascar.

- **TB-APRECIT.** Evaluation de stratégies pour améliorer le dépistage et la prise en charge globale de l'infection tuberculeuse latente au Cameroun et à Madagascar.
- **TB-APRECIT-BIS.** Amélioration de la prise en charge de l'infection tuberculeuse: valorisation des biobanques du projet APRECIT à Madagascar et au Cameroun, en étroite collaboration avec l'unité des Mycobactéries de l'IPM.

I.2. Activités de santé publique/services

- Production de tests de diagnostic sérologiques pour renforcer le diagnostic de la téniaose, cysticercose et neuro-cysticercose. Production stoppée en 2023 de façon à moderniser les équipements de production et augmenter la qualité et la traçabilité des SOPs.

II. Faits marquants de l'année 2023

L'unité a continué de valoriser son implication dans l'exploration de l'immunité développée au cours de l'épidémie de COVID-19. Un certain nombre de projets ont été clôturés en 2023 et ont pu être valorisés par plusieurs articles. C'est le cas du projet **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 l'Analamanga. Cette étude riche en résultats a été valorisée par un poster présenté à l'IUIS2023 et à une publication. Le premier auteur de cet article a également obtenu une bourse du gouvernement qui lui a permis de réaliser un séjour scientifique à l'IPP, de façon à mieux caractériser les spécificités des anticorps de la population malgache, exposée à de multiples infections SARS-CoV-2 naturelles.

L'Unité est également impliquée dans l'analyse des réponses immunes cellulaires et humorales au cours de la peste. Les unités IMI et Peste exploitent un financement de 700 000€ de l'ANR pour le projet **IMI-Peste-PLAGMAB**. Ce projet vise à d'une part caractériser les profils immunitaires des patients atteints de peste en termes de réponse humorale (épitopes B) et de réponse cellulaire (épitopes T) en utilisant des peptides couvrant les principaux antigènes. Les épitopes protecteurs ont été sélectionnés (des publications sont en cours de préparation), et les modèles de culture cellulaire de Lymphocytes B mémoires sont en place, à partir de cellules fraîchement triées sur place. Nous espérons développer rapidement à partir des patients porteurs d'anticorps protecteurs, à Madagascar, des anticorps monoclonaux spécifiques aux épitopes préalablement identifiés. Un second projet innovant a été retenu pour financement par DTRA (plus de 2M\$ pour l'IPM obtenus en collaboration avec la Northern Arizona University-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**). Les échantillons sont en cours d'analyse grâce à une méthodologie originale de microarray à Protéines Programmable grâce à une impression sur gel de silicone d'Acides Nucléiques (NAPPA). Les échantillons bio-banqués en 2023 seront par la suite individuellement caractérisés dans l'unité.

Plusieurs financements ont été obtenus en 2023 de façon à pérenniser nos activités et en créer de nouvelles. Les Drs Inès Vigan-Womas (IP Dakar), Tineke Cantaert (IP Cambodge) et Matthieu Schoenhals ont obtenu la création d'une **Unité Mixte de Recherche Pasteur International (PIU)**. Le projet « Décrypter les réponses immunitaires adaptatives aux maladies infectieuses émergentes et à tendance épidémique » nous permettra ensemble de mieux caractériser l'immunité de nos populations. Notre vision est d'exploiter les investigations immunologiques pour améliorer les problématiques de santé locales, et créer une nouvelle génération d'immunologistes compétitifs au niveau international. Un cours de cytométrie organisé à Phnom Penh en septembre 2023 a impliqué le Dr Schoenhals, et les Drs Cantaert et Vigan seront impliqués dans un cours international qui sera organisé à l'IPM prochainement.

III. Perspectives pour 2024

Les thématiques développées depuis 2021 sont à présent prioritaires notamment la description de la 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.

Des données concernant la Dengue ou la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar sont en cours d'analyse. Par ailleurs une analyse de la réponse T dans le cadre de l'infection par la peste a été initiée. Ces travaux préliminaires nous permettrons de candidater en 2024 à des appels pour financements compétitifs.

Une étude de la réponse de Type 2 sera initiée en avril 2024 et devrait nécessiter le recrutement d'un post-doc senior pour organiser les procédures d'investigation appropriées (analyse de cytokines et de marqueurs T2, quantification d'IgE totales et spécifiques, marqueurs immuno-phénotypiques et transcriptionnels, ainsi qu'une analyse génotypique de la population malagasy).

Notre équipe d'experts en immunologie transversale sera alors capable de mettre en œuvre des programmes de recherche multidisciplinaires pour guider les stratégies de lutte contre les maladies infectieuses.

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

Le personnel permanent

- Techniciens : 2
- Gestionnaire de projet : 1

Le personnel non permanent

- Techniciens : 1
- Agent d'entretien : 1

Les stagiaires

- Thèse de sciences : 2
- Master : 1

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

Unité des Mycobactéries

Introduction

L'Unité des Mycobactéries comprend le Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM) qui effectue les tests diagnostiques de référence de la tuberculose (TB) pour l'IPM et pour le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT, Ministère de la santé publique) de Madagascar (fiche TB-CNRM). L'unité réalise des activités de recherche et de surveillance de la résistance aux antituberculeux. 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 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) qu'appliquée, ainsi que la recherche clinique.

Activités coordonnées par l'entité

- Fiches activités dont le correspondant appartient à l'entité
- 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**
- Amélioration de la Prise En Charge de l'Infection Tuberculeuse - valorisation des Biobanques du projet APRECIT à Madagascar et au Cameroun : fiche **TB-APRECIT-BIS**
- 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-EDCTP-INTENSE**
- 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

Fiches activités dont le correspondant appartient à une autre entité 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 de tuberculose multi-résistante à Madagascar : fiche **TB-MR**
- Enquête nationale sur la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Madagascar : fiche **TB-DRS**
- 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 2023

- Renouvellement de la certification du CNRM-IPM pour la compétence en détection des résistances aux antituberculeux de première ligne par culture bactérienne en milieu liquide avec l'automate BACTEC-MGIT par le laboratoire supranational OMS-GLI d'Anvers en Belgique ;
- Dépistage de la TB latente par le test IGRA Quantiferon-TBGoldPlus ouvert à la patientèle de l'IPM;
- Mise en place du test GeneXpert/XDR pour la détermination de la résistance aux antibiotiques antituberculeux de première et deuxième lignes ;
- Mise en œuvre de l'Enquête nationale sur la pharmaco-résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Madagascar jusqu'à fin novembre 2023 (Fond Mondial/CRS/PNLT) :
 - o Lancement des démarches pour la mise en place de LQMS et de la certification SLIPTA du CNRM-IPM : deuxième évaluation par le candidat SRL-Rwanda ;
 - o Approbation de l'intégration de chercheurs de l'Unité dans le réseau VALIDATE network Vaccine development for complex intracellular neglected pathogens ;
 - o Activation de Site pour des essais du candidat vaccin MTBVAC à Madagascar ;
 - o Fin de l'inclusion pour le projet APRECIT financé par l'Initiative pour l'amélioration du suivi des sujets contacts de patients atteints de TB à Madagascar et au Cameroun ;
 - o Lancement du projet APRECIT-BIS pour l'utilisation de la biobanque du projet APRECIT pour rechercher de nouveaux marqueurs de TB (financement ANRS) ;
 - o Accord du Fonds mondial pour l'extension de l'Enquête nationale sur la pharmaco-résistance pour 2024.

III. Perspectives pour 2024

- Lancement des activités de laboratoire liées au projet APRECIT-BIS pour l'utilisation de la biobanque du projet APRECIT pour rechercher de nouveaux marqueurs de TB (financement ANRS) ;
- Lancement des premiers essais du vaccin MTBVACN3 chez des nouveau-nés à Madagascar (EDCTP) ;
- Clôture de l'Enquête nationale sur la pharmaco-résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Madagascar (CRS/PNLT) ;
- Mise en place de LQMS et des démarches pour la certification SLIPTA du CNRM-IPM : renforcement interne.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

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

Le personnel permanent

- Surveillante : 1
- Correspondante Qualité : 1
- Techniciens : 0
- Agents de laboratoire : 2
- Project Manager : 1

Le personnel non permanent

- Techniciens : 8
- Assist. Administrative : 1
- Secrétaire : 1
- Agent de saisie : 1

Les stagiaires

- Master : 3
- PhD : 2*

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

Unité de Parasitologie

Introduction

L'Unité de Parasitologie est impliquée dans la lutte contre deux maladies infectieuses associées à la pauvreté et liées à l'eau, et qui demeurent des problèmes de santé publique à Madagascar : le paludisme et la bilharziose. Ainsi, cette unité œuvre principalement sur le diagnostic et le traitement de ces maladies. Les activités de l'unité portent sur l'évaluation de l'efficacité des antiparasitaires, 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. Il est à souligner que le Laboratoire Central Bilharziose du Ministère de la santé publique est intégré au sein de cette unité.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

Le présent rapport porte sur (i) les activités de laboratoire dans le cadre du Projet TET 2022 axé sur le test d'efficacité thérapeutique des antipaludiques à base des dérivés d'artémisinine recommandés pour la prise en charge du paludisme non compliqué selon la politique de lutte contre le paludisme à Madagascar ; (ii) la standardisation de la méthode de détection des délétions de *hrp2/3* de *Plasmodium falciparum* ; (iii) le dépistage de *Schistosoma* chez les enfants en âge scolaire ; (iv) l'évaluation de test de diagnostic rapide du paludisme mRDT Paramax-3™ et (v) la formation sur le diagnostic microscopique du paludisme.

Activités coordonnées par l'entité

- Test d'efficacité thérapeutique des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine : fiche **UP-PALU-TET**
- Standardisation de la détection des délétions du gène *pfhrp2* et du gène *pfhrp3* chez *P. falciparum* : fiche **UP-PFHRP2/3**
- Dépistage de *Schistosoma* chez les enfants de 5 à 15 ans à Maevatanana dans la région nord-ouest et à Ankililoaka, dans la région subaride du sud-ouest de Madagascar : fiche **UP-Bilharziose**
- Evaluation de test de diagnostic rapide Pan/Pf/Pv Paramax-3™ pendant l'hiver austral à Maevatanana, dans la région nord-ouest de Madagascar : fiche **UP-mRDT**.

I.2. Activités de santé publique/formation

- Amélioration de la formation sur le diagnostic microscopique du paludisme : fiche **UP-MICROSCOPIE**.

II. Faits marquants de l'année 2023

Après plusieurs années sans activités sur les helminthiases, deux missions sur le dépistage de la bilharziose ont été réalisées à Maevatanana – dans la région nord-ouest, et à Ankililoaka – dans la région subaride du sud-ouest de Madagascar. Au préalable, des techniciens de laboratoire au sein de l'Unité de Parasitologie ont été formés sur la microscopie pour la détection et l'identification de *Schistosoma*. Aussi, nous avons amélioré la méthode de formation en microscopie pour le diagnostic du paludisme permettant ainsi de former autrement des professionnels de santé du Ministère de la santé publique et des techniciens recrutés pour exécuter des projets au sein de l'IPM ; et nous avons mis en place au sein de l'IPM la technique pour la

détection des délétions de *hrp2* et *hrp3* chez *P. falciparum* à Madagascar sachant que les tests de diagnostic communément utilisés à Madagascar détectent pfHRP2.

III. Perspectives pour 2024

L'Unité de Parasitologie (i) restera un appui technique pour les autres unités au sein de l'Institut et aussi pour le Ministère de la Santé Publique ; (ii) assurera la surveillance de l'émergence et de la dissémination de *P. falciparum* présentant des délétions de *hrp2/3* dans différentes régions de Madagascar en typant des échantillons collectés dans le réseau de Centres de Surveillance Biologique – référent ; (iii) évaluera le poids du paludisme à non-*P. falciparum* ; (iv) poursuivra l'étude de la bilharziose notamment en milieu urbain ; et (v) continuera la détection des hémoparasites des faunes sauvages.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA, Professeur Titulaire, 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

- Thèse d'exercice en Médecine humaine : 1
- Commission de l'Océan Indien : 1

Personnels du Laboratoire Central Bilharziose du Ministère de la santé publique :

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

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

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.

L'Unité Peste a été nommée Centre Collaborateur OMS (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

- 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**
- 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**
- Etude de la circulation d'agents zoonotiques chez les petits mammifères (terrestres et volants) et leurs ectoparasites à Madagascar : impact dans la conservation et en santé publique : fiche **Peste-AFRICAM**
- Implication des puces de petits mammifères terrestres dans l'épidémiologie de la peste à Madagascar : fiche **Peste-IRBA**
- Contribution à la caractérisation génétique de *Yersinia pestis* à Madagascar : fiche **Peste-GenDiv**
- Investigation mammalo-entomologique de la persistance de la peste dans les Hautes Terres Centrales : fiche **Peste-HTC-Surv**
- Evaluation des facteurs de risque de transmission de la leptospirose humaine dans la zone urbaine d'Antananarivo : fiche **Peste-LeptOneHealth**

- Origine géographique du parasite *Angiostrongylus cantonensis* et le rôle du mollusque *Achatina fulica* dans sa dispersion en Afrique centrale, occidentale et dans les départements français d'Amérique : fiche **Peste-ORACAN**

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 immunitaire.

- Étude du rôle des puces vecteurs pour comprendre la persistance de la peste bubonique humaine à Madagascar : participation aux activités de terrains et analyses biologiques (notamment isolement de *Y. pestis*) : fiche **Entomo-Emerge**
- 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 : l'Unité Peste est responsable de la confirmation et de la sérologie des patients : fiche **EPI-RC-IMASOY**
- Analyse des répertoires épitopiques des patients atteints de peste et production d'anticorps monoclonaux à partir de B-mémoires d'individus 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**

I.2. Activités de santé publique/services

- Laboratoire Central de la peste : Surveillance de la peste humaine à Madagascar, 2023 : fiche **Peste-EpiRC-Surveillance**
- Centre collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste : fiche **Peste-CCOMS**
- Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs : fiche **Peste-RISE-Asurv**

II. Faits marquants de l'année 2023

- Tenue de l'atelier REDROZ « Atelier national des acteurs pour optimiser la gestion des rongeurs à Madagascar » du 5 au 6 avril 2023 à l'IPM, Antananarivo, Madagascar, organisé par l'Unité Peste en collaboration avec l'Université d'Aberdeen et l'association Vahatra avec l'appui financier de GCRF.
- Tenue de la réunion annuelle du projet REDROZ, avec la présence d'un ou des représentant(s) de Sokoine University de Tanzanie, de Muhimbili University of Health and Allied Sciences-Tanzanie, University de Greenwich, University of St Andrews, Université d'Aberdeen, Association Vahatra-Antananarivo, l'UEM, l'équipe SaSS de l'unité EPI-RC et de l'Unité Peste de l'IPM, 5-6 novembre 2023, Ampefy-Antananarivo, Madagascar.
- Acceptation d'un projet « Use of host circulating miRNAs as biomarkers for infectious disease diagnosis : proof of concept on plague. » avec la participation de l'Unité Peste. Projet piloté par l'Unité Yersinia, Institut Pasteur à Paris (IPP) ; projet financé par ANRS.
- 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 la riposte et la prévention dans certains foyers actifs.

III. Perspectives pour 2024

Poursuite des activités dans le cadre des projets listés ci-dessus.

Mise en place des nouveaux projets :

- “Mitigating rodent impacts on health and well-being in rural Madagascar” (Financement Wellcome-Trust-Fellow 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)
- Organisation et réalisation d'un 2^{ème} atelier dans le cadre du projet **Peste-REDROZ** "Develop plans for supporting and scaling-up rodent management activities and launch the rodent management toolkits" en collaboration avec l'Université d'Aberdeen.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Minoarisoa RAJERISON, PhD, HDR, Chef d'Unité,
- Soanandrasana RAHELINIRINA, PhD, HDR
- Beza RAMASINDRAZANA, PhD, HDR
- Gauthier DOBIGNY, PhD, Chargé de Recherche IRD
- Lovasoa Nomena RANDRIANTSEHENO, PhD student, Ingénieur de recherche
- Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA, PhD student, Ingénieur de recherche

Le personnel permanent

- Surveillante : 1
- Project Manager: 1
- Techniciens : 4 (3IPM, 1 MSan)
- Aide-Techniciens : 2
- Agent de labo : 1 (Msan)

Le personnel non permanent

- Techniciens : 3
- Assistante administrative : 1
- Data Manager : 1
- Agent de Labo : 1

Les stagiaires

- Master II : 2
- Thèse d'exercice : 4
- Thèse science : 1

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

Unité de Virologie

Introduction

Les activités de 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 LNR pour les arbovirus et le LNR pour la rage (diagnostics animaux et humains). Depuis 2014, le ministère de l'élevage a désigné l'unité de virologie comme Laboratoire de Référence National (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 d'une « boîte à gants », permettant de répondre aux exigences internationales en termes de biosécurité pour la manipulation d'agents hautement pathogènes comme les virus des fièvres hémorragiques.

I. Activités

I.1. Activités de recherche

L'unité est impliquée dans différents programmes de recherche impliquant des partenaires malgaches (Ministère de la Santé Publique, Ministère de l'Agriculture et de l'Élevage, Universités) mais aussi internationaux (Pasteur Network, US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), CIRAD, Princeton University, University of Chicago, National Institute of Communicable Diseases, etc...). 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.

- Etude de la dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar : fiche **Viro-ViReSy**
- Epidémiologie et diversité génétique des Entérovirus à Madagascar : Découverte de la partie cachée de l'écosystème des Entérovirus : fiche **Viro-EVinCA&M**
- Réponse au besoin de surveillance du SARS-CoV-2 et de pathogènes émergents : fiche **Viro-AFROSCREEN-MADA**
- Renforcement de la surveillance et du contrôle de maladies prioritaires zoonotiques ou émergentes à Madagascar : fiche **Viro-AfriCAM**
- Virome à haute résolution appliqué aux moustiques et identification de la circulation d'arbovirus chez l'homme : fiche **Viro-SPILLOVER-MADA**

I.2. Activités de santé publique/services

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

- Surveillance des cas de décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo : fiche **Viro-Surv-DCDIRA**
- Surveillance hospitalière du VRS associé aux infections respiratoires aiguës sévères chez les enfants moins de 5 ans : fiche **Viro-Surv-SARI-RSV**
- Surveillance de la grippe aviaire chez les volailles vivantes à Madagascar : fiche **Viro-Surv-GripAvi**
- Surveillance des cas paralysies flasques aiguës dus aux virus de la poliomyélite à Madagascar : fiche **Viro-Surv-Polio-PFA**
- Surveillance environnementale de la poliomyélite à Madagascar : fiche **Viro-Surv-Polio-Env**
- Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins 5 ans à Madagascar : fiche **Viro-Surv-Diarrhées**
- Surveillance de la rougeole et de la rubéole à Madagascar : fiche **Viro-Surv-MR**
- Surveillance des arboviroses à Madagascar : fiche **Viro-Surv-Arbo**
- Surveillance laboratoire de la Rage à Madagascar : fiche **Viro-Surv-Rage**
- Contrôle de la rage dans la commune urbaine d'Antananarivo, Madagascar, dans une approche « One Health » : fiche **Viro-CORAMAD**
- Programme de renforcement des capacités du personnel impliqué dans la lutte contre la rage à Madagascar : fiche **Viro-UCP-Rage**

II. Faits marquants de l'année 2023

En termes de santé publique, au regard des activités menées par l'unité de virologie, l'année 2023 a été marquée par i) une circulation sporadique du SARS-CoV-2 ; ii) la circulation de la grippe tout au long de l'année ; iii) une détection continue de virus dérivés de la souche vaccinale de poliovirus de type 1 (VDPV1) jusque mi-septembre 2023.

En 2023, l'unité a reçu 4 851 prélèvements pour le diagnostic du SARS-CoV-2. Parmi ceux-ci, 335 (6,9%) ont été testés positifs. **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 309 prélèvements, a permis d'obtenir 308 (99,7%) 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, 2 564 séquences génomiques de SARS-CoV-2 ont été obtenues dont 2 064 à l'IPM. Ces données de séquences couvrent l'ensemble des régions de Madagascar. Une partie des séquences obtenues a été déposée sur la plateforme GISAID (*Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*). **En 2023, seul des sous-variants d'Omicron ont été détectés sur le territoire.** En parallèle du SARS-CoV-2, l'année a été marquée par **une circulation permanente de la grippe avec trois vagues successives par les sous-types grippaux A/H1N1pdm09, B/Victoria puis A/H3N2.** Nous avons également continué notre activité de **surveillance de la grippe aviaire chez les volailles** prélevées au niveau de trois marchés de la capitale et sommes en discussion avec la direction des services vétérinaires (DSV) afin d'étendre cette activité au niveau de certaines fermes d'élevage ainsi qu'au niveau de sites d'oiseaux migrateurs qu'il reste à définir. En ce sens nous avons organisé avec la DSV en juin un atelier de trois jours intitulé « Exercice de simulation sur la mise en œuvre des ripostes en cas de détection de la grippe aviaire à Madagascar » au bénéfice de ses agents centraux et régionaux. 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, comme chaque année, une épidémie de VRS entre les mois de février et d'avril et exceptionnellement un début d'épidémie en fin d'année. A noter qu'à partir de mars 2023, dix nouveaux CSB-R ont été mis en place pour renforcer le système

de surveillance biologique. Ces nouveaux sites sont répartis au niveau de sept régions. Par ailleurs, en avril 2023, le CNRG a reçu une délégation du CDC Atlanta venue effectuer une évaluation du laboratoire sur notre demande dans le cadre de notre *cooperative agreement*.

En 2023, **le LNR Poliomyélite a continué à mettre en évidence la présence de souches circulantes de VDPV1 (cVPPV1)** 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 52 prélèvements issus de 23 cas de PFA et de neuf cas contacts répartis au niveau de onze régions de l'île. La détection de souches cVDPV1 depuis trois ans également dans des prélèvements environnementaux témoigne de la faible couverture vaccinale de la population autour des sites d'échantillonnage. Cependant, grâce aux différentes campagnes de vaccination organisées depuis 2021, dont quatre en 2023, le dernier cas de VDPV1 a été détecté le 16 septembre 2023. Par ailleurs, suite à la visite en juillet d'une délégation de l'OMS (HQ et AFRO), celle-ci a renouvelé l'accréditation du LNR sur l'ensemble de ses activités.

Le LNR Rougeole/Rubéole a quant à lui mis en évidence un taux de positivité en IgM antirougeoleux de 4,6% sur l'année et de 21,9% en IgM anti-rubéole avec une augmentation du nombre de cas positifs entre avril et juin pour ce dernier. **La surveillance de la rage a permis de confirmer biologiquement cinq cas de rage humaine et de mettre en évidence une infection rabique pour 67,1% des prélèvements animaux reçus** (majoritairement des chiens, majoritairement de la région Analamanga). Enfin, aucune circulation d'arbovirus n'a été détectée en 2023.

Au regard des différents contrôles externes de la qualité (CEQ) auxquels les différents laboratoires de l'unité participent, le CNRG a obtenu pour la 10^{ème} année consécutive le score maximal au CEQ de la grippe coordonné par l'OMS. Le même CEQ nous a permis d'obtenir également un score maximal pour la détection moléculaire du SARS-CoV-2. Par ailleurs, un score de 80% pour l'exactitude du séquençage et de 100% pour l'interprétation et le lignage a été obtenu au CEQ concernant le séquençage génomique du SARS-CoV-2. Enfin, le LNR Polio a passé le test de compétence pour la différenciation intratypique en temps réel avec un score de 95% et le LNR rougeole/rubéole a obtenu un score de 100% aux tests de capacité sérologique pour ces deux virus.

Sur la problématique de la rage, dans le cadre des projets UCP Rage (financé par la Banque Mondiale) et FSPI (Fonds de Solidarité pour les Projets Innovants) CORAMAD, l'unité a organisé de nombreuses formations : (i) prise en charge des cas de morsure par les médecins des centres de traitement antirabique (CTAR) ; (ii) pris en charge des cas suspects animaux par les vétérinaires sanitaires (VS) ; (iii) formation des points focaux (PF) au niveau des districts et des régions des ministères de la santé publique et de l'agriculture et de l'élevage sur la stratégie de lutte contre la rage à Madagascar. L'objectif de ces formations est de mieux sensibiliser et impliquer les personnels de terrain dans la surveillance de la rage et d'en améliorer la surveillance biologique. Les acteurs de dix régions (Analamanga, Antsimo-Andrefana, Antsiranana, Betsiboka, Bongolava, Ihorombe, Menabe, SAVA, Sofia et Vatovavy Fitovinany) ont suivi cette formation.

Concernant nos activités de génomique, celles-ci ont bénéficié en 2023 d'investissements importants aussi bien en termes d'équipements que de formations. De fait, le programme AFROSCREEN nous a permis de nous équiper d'un nouvel appareil de type MiniSeq (Illumina) mais également de serveurs de calcul et de stockage, réceptionnés en fin d'année. Ces équipements vont nous permettre de traiter un volume plus important d'échantillons et les données générées de manière plus « efficace ». Par ailleurs, les personnels ont reçu des formations sur le séquençage des virus grippaux (IP Alger), en métagénomique (Université de Chicago) ou encore des virus de la polio, formation organisée au sein de notre unité par l'OMS, pour leur détection directe à partir de prélèvements primaires. L'année 2023 a donc été une année charnière pour le renforcement de nos capacités en génomique.

Quant aux activités de recherche, celles-ci ont été globalement moins impactées par nos activités sur la COVID-19 que lors des 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). De plus, ils ont pu bénéficier d'un nombre conséquent de formations dont des stages de longue durée (Institut Pasteur, Université de Chicago). L'ensemble des travaux menés par les membres de l'unité ont abouti à la publication de 10 articles en 2023.

III. Perspectives pour 2024

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 (DVSSER), à travers l'intégration de nouveaux centres de santé biologiques référents (CSB-R) au réseau de surveillance biologique. Avec le concours de la DSV, l'unité de virologie doit également intégrer de nouveaux sites pour la surveillance de la grippe aviaire, intégration pour laquelle nous attendons l'aval du CDC.

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 reste largement sous-estimé. Les formations organisées en 2023 dans le cadre des projets UCP-Rage et FSPI-CORAMAD vont se poursuivre en 2024 dans d'autres régions au bénéfice des acteurs clefs de cette surveillance : médecins hospitaliers et de centres de santé ; médecins et personnels des CTAR périphériques ; VS et vétérinaires privés, personnels responsables du SIMR (Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte) et personnels responsables du SMS (Service Médico-Social), PF de districts et régionaux. Des visites sur sites vont également être menées afin d'évaluer l'impact de ces formations sur le terrain. La poursuite de ces initiatives doit ainsi permettre de renforcer la surveillance de la rage humaine et animale au niveau national.

L'unité conduit et/ou participe depuis plusieurs années à différents programmes de recherche portant sur les zoonoses virales. 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 continue à mener ce type de travaux au travers du programme AfriCAM. Ce projet 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. Il a démarré 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 (RVFV) 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. En 2023, les premières sessions de capture sur chiens, à Fianarantsoa et dans le district d'Ifanadiana, et les premiers screenings sérologiques (RVFV et virus West Nile) ont été menés. 2024 va voir la poursuite des activités sur les chiens (à Morondava) et le déploiement de celles sur le bétail et la faune sauvage.

Au regard de nos activités en génomique, nous avons été en mesure au cours des trois 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 VRS et du RVFV. Suite aux investissements conséquents effectués en 2023, l'objectif de 2024 est de finaliser cette montée en puissance avec l'implémentation des nouveaux outils (séquenceur, infrastructure informatique) et de nouveaux protocoles, en particulier ceux de la grippe et des

entérovirus. Nous espérons transformer l'essai avec le recrutement d'un ingénieur en bioinformatique dont le rôle sera de mettre en place des outils de bioinformatique adaptés, de former les personnels de l'unité impliqués dans cette activité et de participer au traitement des données.

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

Le personnel permanent

- Surveillante : 1
- Manager de Projet : 1
- Ingénieur : 4
- Techniciens : 7

Le personnel non permanent

- Médecin d'étude Clinique : 1
- Vétérinaires : 2
- Infirmière de recherche clinique : 2

Les stagiaires

- Thèse de Science : 3
- Master 2 : 5
- Master 1 : 1

- Data Manager : 1
- Agents de Laboratoire : 2
- Agents animaliers : 2
- Ingénieur : 1
- Techniciens : 6
- Manager de Projet : 0.5
- Secrétaire : 1
- Agent de saisie : 1
- Agent préleveur : 1

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

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 d'un Centre de Ressources Biologiques (CRB) 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

Aménagement de la salle d'azote

En 2022, le CRB-IPM en collaboration avec l'Unité Peste, l'Unité Immunologie des Maladies Infectieuses et la Direction de l'Institut Pasteur de Madagascar ont travaillé sur un projet d'aménagement d'un local de production d'azote liquide. Les travaux d'aménagement ont commencé 2023 et se poursuivent encore à ce jour. Le CRB-IPM assurera la gestion de ce local. L'acquisition de la machine de production d'azote permettra : (i) de 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 d'échantillons biologiques ; (iii) d'assurer le stockage de leurs prélèvements biologiques dans des conditions optimales.

Logiciel de gestion des collections biologiques

Pour assurer une meilleure traçabilité de la gestion des échantillons biologiques et des données associées le CRB a travaillé au cours de l'année 2023 sur la mise en place du logiciel Flex LIMS en collaboration avec l'Institut Pasteur, Paris (IPP) où plusieurs tests ont été entrepris par le CRB et l'IPP. Le logiciel prend en compte les échantillons primaires, les souches bactériennes et virales. Un test d'installation en interne a été fait par le service informatique de l'IPM. Le problème réside dans la stabilité du logiciel sur le serveur local. Il est à noter que l'installation de Flex LIMS n'a pas encore été réalisée à ce jour dans les Instituts du Pasteur Network en dehors de la CNCM (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes) à l'Institut Pasteur à Paris.

Ainsi, le Pasteur Network a proposé un nouveau logiciel de gestion des données et le CRB est actuellement en discussion avec le fournisseur pour avoir des détails sur les critères requis pour son installation, son contenu et son utilisation.

Préparation à la norme internationale ISO 20 387

La norme ISO 20 387 est une norme internationale pour la Biobanque. Le système management de la qualité du CRB suit les directives de cette norme. Un plan d'action a été mis en place avec le service HSQE pour déterminer les démarches à entreprendre. Le CRB a déjà commencé à travailler sur les documents requis et à planifier la réalisation des actions.

II. Faits marquants de l'année 2023

- Le CRB travaille étroitement avec le réseau international de Biobanque ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories). Il a participé à la préparation du webinar « Sharing Experiences from Establishing A Biobank in Developing Countries ».
- L'activité de Biobanking a été incluse dans plusieurs projets de l'IPM en étroite collaboration avec les Unités de l'IPM. Le CRB assure la conservation des échantillons et la gestion des données.

- Les compétences des personnels CRB ont été renforcées par plusieurs formations en 2023.

III. Perspectives pour 2024

- Le CRB se focalisera sur l'étude d'un logiciel approprié pour la gestion des collections biologiques de l'IPM. Le choix dépendra de la faisabilité d'installation et du prix.
- En 2024, plusieurs actions seront effectuées pour appliquer les directives de la norme ISO 20 387.
- Les travaux d'aménagement du local de production d'azote se poursuivront, entre autres, la commande et l'installation du générateur d'azote liquide.
- La recherche de collaborations et de financement fera partie des priorités du CRB-IPM pour assurer son développement.

IV. Personnel de l'entité



Cadre scientifique :

- Beza RAMASINDRAZANA, PhD HDR, Responsable du CRB.

Personnel permanent :

- Sylvie Claudia RARITAHIRY, Ingénieur biologiste.

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).

Afin d'organiser la gestion et le déploiement du Laboratoire mobile, la Direction de l'IPM a créé la Cellule Laboratoire Mobile (CLM) le 22/10/2019 en tant qu'entité de l'IPM.

I. Activités

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

II. Faits marquants de l'année 2023

Non sollicité pendant toute l'année 2022, le laboratoire mobile a été de nouveau mobilisé en 2023, pour deux missions conjointes de l'Unité Peste et de l'Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses à Ambositra, Ambohimahasoa et Manandriana du 26 avril au 2 mai puis du 22 au 27 mai 2023.



III. Perspectives pour 2024

Bien que le Laboratoire mobile ne soit déployé qu'à la demande du Ministère de la santé publique ou des unités de recherches de l'IPM, ces dernières sont encouragées à l'utiliser sur le terrain dans le cadre de leurs projets de recherche.

IV. Personnel de l'entité



- 1 cadre : Tiana RASOLONAVALONA, Chef du service HSQE et Responsable de la Cellule Laboratoire Mobile
- 1 technicien logistique, membre de l'équipe du service HSQE.

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 4 secteurs techniques : Hématologie, Biochimie/Sérologie, Microbiologie et l'Anatomocytopathologie (fiche CBC). Les analyses non réalisées au laboratoire sont sous-traitées au laboratoire CERBA Paris et dans d'autres unités de l'IPM notamment les Unités des Mycobactéries et de Virologie. La sous-traitance représente environ 7 à 8% des activités du laboratoire.

Le laboratoire participe aux activités de recherche de l'IPM ainsi que du Pasteur Network à travers la collaboration avec les autres unités de recherche de l'IPM.

II. Faits marquants de l'année 2023

- Ouverture d'un deuxième centre de prélèvement à Anosy.

III. Perspectives pour 2024

- Maintenir l'accréditation du laboratoire ;
- Extension de la portée d'accréditation en hémostase et du centre de prélèvement Anosy.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Dr RANDRIANIRINA Frédérique (Médecin Biologiste)
- Dr RATSIMA Elisoa (Médecin Biologiste)
- Dr RAMPARANY Lovasoa (Médecin Biologiste)
- Dr SAMBANY RASOANARIVAO Heryliva (Médecin Biologiste)
- Dr LALARIZO RAKOTO Mahary (Médecin Biologiste)
- Dr RAHARISOLO Clairette (Anatomo-pathologiste)
- Dr RAMAMBATIANA Henintsoa (Anatomo-pathologiste)

Le personnel permanent : 110

- Médecins biologistes : 5
- Pathologistes : 2
- Cadres médico-techniques (médecins généralistes) : 5
- Responsables qualité : 2
- Surveillante : 1
- Suppléants de la surveillante : 2
- Correspondants qualité : 2
- Personnels d'accueil (secrétaires et secrétaires préleveuses) : 49
- Techniciens de laboratoire : 30
- Aides techniciens : 12

Les stagiaires : 32

- 3 Internes en Biologie Médicale
- 20 stagiaires en parcours Licence
- 1 Interne étranger
- 3 Doctorants en médecine
- 5 Collégiens en découvertes professionnelles

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 sécurité sanitaire des aliments et de l'hygiène de l'environnement, pour les contaminants chimiques et microbiologiques. Il dispose de 5 unités techniques dont les plus récents sont le laboratoire des micropolluants dédié aux contaminants organiques et traces métalliques, ainsi que la plateforme de biologie moléculaire dédiée à la santé animale.

Les activités du laboratoire sont sous assurance qualité selon la NF EN ISO/IEC 17025 : 2017. Il est ainsi accrédité par le Comité Français d'accréditation pour de nombreux domaines, depuis 2007 (accréditation COFRAC n°1-1872 – Pour toutes précisions sur nos accréditations relatives aux prestations décrites dans le présent document, consultez le site du COFRAC à l'adresse www.cofrac.fr).

Reconnu par le Ministère de la Pêche, ainsi que par le Ministère de l'Agriculture et de l'Elevage, le LHAE travaille en lien avec les autorités compétentes du pays et prend en charge les contrôles officiels des produits agricoles, agro-alimentaires et de la pêche, destinés à l'export. Il assure également divers plans nationaux de surveillance dont celui du White Spot Disease sur les crevettes, des *vibrio spp.* potentiellement entéropathogènes ou des résidus d'antibiotiques dans le miel.

Grâce à son expertise, Il accompagne les opérateurs des secteurs de la production agroalimentaire ou de l'agrobusiness, selon les référentiels de certification ou de bonnes pratiques, à travers de la formation, des audits ou de la consultance.

I. Activités

I.1. Activités de santé publique/services

- Dans le cadre de ses activités de service, le laboratoire réalise (fiche **LHAE**) :
 - o L'analyse microbiologique de produits et environnement agroalimentaires pour plus de 9 000 échantillons ;
 - o L'analyse microbiologique des eaux de boisson, techniques ou industrielles, pour près de 2 500 échantillons ;
 - o L'analyse physico-chimique des eaux douces et résiduaires, ainsi que des mesures sur site, pour près de 1 000 échantillons ;
 - o L'analyse en biologie moléculaire pour la santé animale sur 700 échantillons ;
 - o Le dosage de micropolluants et autres contaminants chimiques sur 600 échantillons 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'Institut Pasteur de Madagascar. Il réalise :
 - o L'agglutination sur lame pour le sérotypage des *Salmonella spp.* isolées en biologie clinique et dans les matrices alimentaires ;

- La détection et la confirmation des espèces de *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus* et *V. vulnificus* selon la Norme NF EN ISO 21872-1 ;
- La confirmation des marqueurs de pathogénicité des *Vibrio spp.* par biologie moléculaire.

II. Faits marquants de l'année 2023

- En janvier, le LHAE a organisé la visite inaugurale d'équipements financés par l'USAID (Agence des États-Unis pour le Développement International) dans le cadre du projet RISE (Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation), ainsi que la restitution de résultats de l'activité WASH-QUALITY, une des composantes de ce projet. Cet événement s'est déroulé en présence de Son Excellence Monsieur Fidiniavo Ravokatra, Ministre de l'Eau, de l'Assainissement et de l'Hygiène et de la délégation de l'USAID dirigée par Madame Sophia Brewer, Directrice du Bureau Santé, Population et Nutrition de l'USAID-Madagascar.
- En avril, le laboratoire a couplé l'audit d'extension de son accréditation à l'évaluation de suivi du COFRAC. Cette demande d'accréditation concernait essentiellement le dosage des pesticides selon la NF EN 15662, en portée flexible de type 2.
- En septembre, le LHAE a renforcé sa plateforme de biologie moléculaire avec l'acquisition d'un thermocycleur pour PCR en temps réel.

III. Perspectives pour 2024

- Dans le cadre des contrôles officiels et des plans de surveillance nationaux, le laboratoire mettra en place l'assurance qualité pour le dosage des mycotoxines, des antibiotiques et des métaux lourds dans les aliments, et ce pour une demande d'extension d'accréditation en 2025.
- Le laboratoire étendra progressivement la liste des molécules de pesticides détectées et dosées en chromatographie liquide à haute résolution, sous accréditation.
- Il prévoit également de renforcer son plateau technique pour la sérologie en santé animale, ainsi que pour l'extraction accélérée de micropolluants organiques dans tout type de matrices.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres scientifiques

- Alexandra BASTARAUD, PhD, Chef d'Unité

Le personnel permanent

- Adjoint du chef d'Unité : 1
- Superviseur technique : 1
- Responsables techniques : 3
- Responsable qualité : 1
- Correspondant métrologie : 1
- Surveillant : 1
- Chargé de formation : 1
- Conseiller clientèle : 1
- Technico-commercial : 1
- Secrétaires : 2
- Techniciens : 13
- Aides-laboratoire : 6

Les stagiaires

- Niveau L3 : 1
- Niveau Master I : 1
- Niveau Master II : 2

V. Productions scientifiques

Cf. liste productions scientifiques.

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 vaccins antirabiques à titre gratuit des centres de traitement antirabique de Madagascar. De plus, il propose un système de soins à tiers payant pour le personnel et ses ayant-droits.

I. Activités

Le Service Médical assure trois activités dispensées à travers 3 entités : le Centre de Vaccinations Internationales (CVI), le Centre de Traitement anti-Rabique (CTAR) et le Dispensaire du personnel (DISP).

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

II. Faits marquants de l'année 2023

Suite à l'adhésion à l'assurance santé BSA pour élargir l'accès au soin du personnel et de ses ayant-droits nous avons noté une baisse des activités du dispensaire. Les activités du CVI et du CTAR ont quant à elles accusé une hausse.

III. Perspectives pour 2024

- Rénovation des locaux du Service Médical ce qui permettra un meilleur accueil des usagers, qu'il s'agisse de la patientèle de l'IPM ou de ses salariés.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres du Service Médical :

- Dr Ravoniaina RAMIANDRASOA, Chef de Service
- Dr Prisca ANDRIANTSALAMA, Adjoint au Chef de Service
- Dr Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY, Médecin
- Dr Rova Safidy FIFALIANISOA, Médecin.

Le personnel permanent :

- Mme Caroline ANDRIANJAFY, Sage-femme
- Mme Mayah RASOLOMANANA, Sage-femme
- Mr Fabio RAKOTOARIMANGA, Assistant Administratif.

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 et des équipements d'essai, le Service HSQE assure le raccordement de ces appareils au Système International d'unités (SI).
- 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 2023

- 28-29 Septembre 2023 : finalisation de l'élimination des produits chimiques périmés depuis plusieurs dizaines d'années par un prestataire externe spécialisé ;
- 9 Février au 31 mai 2023 : formation de 171 personnels de l'IPM risques au laboratoire (e-learning Kaptitude).

III. Perspectives pour 2024

- Métrologie :
 - o Renforcement des capacités matérielles du laboratoire de métrologie ;
 - o Mise aux normes des locaux techniques dédiés aux activités de la métrologie.
- Amélioration des modalités de gestion et de traitement des déchets :
 - o Finalisation de la mise en place d'une filière de tri et de traitement des déchets ménagers et techniques au niveau du campus de l'IPM ;
 - o Amélioration du tri à la source des déchets de laboratoire (DASRI vs DAOM).
- 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 aux premiers secours.

IV. Personnel de l'entité



Les cadres :

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

Le personnel permanent :

- Techniciens en métrologie : 2
- Technicien logistique : 1
- Technicien HSE : 1
- Assistant Qualité : 1 (jusqu'à mai 2023).

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 Générale 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 Générale ;
- 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 2023

Sur le plan organisationnel

- Recrutement de Radomalala Faniry RAMANANTSOA en tant que Chargé d'Audit et de Contrôle Interne en avril ;
- Recrutement de Iloniaina Jonatana ANDRIANARIVELO en tant que Contrôleur Interne en juillet ;
- Affectation de Ranto Lucas RANDRIAHARIJAONA pour renforcement du Service Contrôle, fin octobre.

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 ;
- Renforcement des contrôles, vérification de la pertinence et amélioration des outils de suivi afin de garantir la fiabilité des informations financières ;
- Révision et mise à jour de cinq procédures.

III. Perspectives pour 2024

- Revue des risques par cycle du bilan et des contrôles opérationnels en vue de la mise en place d'une matrice des risques.

IV. Personnel de l'entité



Les personnels permanents :

- Lantoniaina RAONIARISOA RAKOTOVOLANA, Chef de Service Audit Interne ;
- Henintsoa RAZAFIMAMONJY, Adjoint au Chef de Service ;
- Radomalala Faniry RAMANANTSOA, Chargé d'audit et contrôle interne ;
- Iloniaina Jonatana ANDRIANARIVELO, Contrôleur Interne.

2. Activités de recherche

| Entomo-aedes-OI | | Caractérisation complète des populations du moustique vecteur <i>Aedes aegypti</i> des îles du sud-ouest de l'Océan Indien | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Diego AYALA | | Email : diego.ayala@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Luciano TANTELY , Unité d'Entomologie Médicale, lucinambi@pasteur.mg | | Date de rédaction 26/02/2024 Lieux des travaux Madagascar et Océan Indien | |
| Co-investigateur hors IPM : - Prof Jeff Powell , Yale University (USA), jeffrey.powell@yale.edu | | | |
| Date de début : 01/07/2021 | Date de fin : 30/06/2026 | Durée (mois) : 60 | |
| Financements : NIH (USA) | | Budget total 2,5 M\$ IPM : \$ 272 682 | |
| Mots-clés : <i>Aedes aegypti</i>, Océan Indien, évolution, risque arboviroses | | | |

I. Contexte et justification

Une étude récente a montré que les ancêtres de toutes les populations d'*Aedes aegypti* proviennent des îles du Sud-Ouest de l'Océan Indien (SWIO), y compris Madagascar. Ces îles ont donné naissance, il y a environ 100 000 ans, à *Ae. aegypti formosus* qui a colonisé l'Afrique continentale. Nous proposons une étude multidisciplinaire sur les populations d'*Ae. aegypti* et d'autres espèces dans le groupe *Aegypti*, *Ae. mascarensis* et *Ae. pia*. Cela comprendra la génétique des populations, la phylogénétique/phylogéographie, la compétence vectorielle, les analyses de repas de sang et la caractérisation du virome des femelles capturées sur le terrain. Nous abordons des questions telles que : est-ce que les populations d'*Ae. aegypti* du SWIO sont 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 ?

II. Objectifs

Objectif 1 : Caractériser la diversité génétique d'*Ae. aegypti* dans son aire de répartition dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien (SWIO).

Objectif 2 : Reconstituer l'histoire évolutive du groupe *Aegypti* et décrire de nouveaux taxons.

Objectif 3 : Évaluer le potentiel des membres du groupe *Aegypti* à transmettre des maladies.

III. Méthodes

Collectes sur le terrain : Sur toutes les îles, nous collecterons ce qui est maintenant reconnu comme *Ae. aegypti* s.l. Quatre petites îles seront au centre de l'année 1 : Maurice (Maurice) dont *Ae. mascarensis*, Mayotte- Comores dont *Ae. pia*, Anjouan et La Réunion. Deux sites, un domestique et un sylvatique, seront collectés 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, nous collecterons au moins 33 sites sur toutes les îles (22 domestiques et 11 sylvatiques) avec jusqu'à 50 nouveaux sites au total.

Collecte de données génomiques : Nous proposons de séquencer 400 à 600 moustiques individuels dans 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

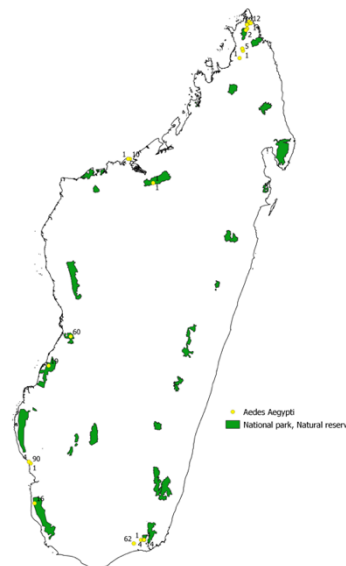
structure de la population, sur la base à la fois d'études de simulation et de notre expérience antérieure avec les populations de ces moustiques.

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 de maladies transmises 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 deuxième année, nous avons réalisé 3 missions à Madagascar (Kirindy, Ifaty, Andohahela). A ce jour, nous avons établi deux colonies d'*Ae. mascarensis* (Maurice et La Réunion) et 9 colonies d'*Ae. aegypti* de Madagascar et deux colonies de Mayotte et La Réunion d'*Ae. aegypti*. Six de ces colonies sont maintenant à l'IRD (Montpellier, France) pour des infections expérimentales par le virus de la dengue, le virus du chikungunya et le virus de la fièvre jaune. Nous avons envoyé 180 moustiques à l'Université de Yale pour commencer l'analyse génomique et d'autres envois sont prévus cette année.

Ce projet offre également la possibilité de réaliser une thèse de doctorat en sciences par 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, nous étudions 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. Nos études proposées sur ces taxons ancestraux d'*Ae. aegypti* dans 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. Ces populations mal étudiées sont essentielles pour une compréhension complète de ce vecteur de maladie.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Origin et évolution du groupe *Aedes aegypti* dans l'Océan Indien.** [Tantely L](#), [Gloria-Soria A](#), [Raharinirina M](#), [Girod R](#), [Rahola N](#), [Le Goff G](#), [Jiolle D](#), [Mouillaud T](#), [Powell J](#), [Paupy C](#), [Ayala D](#). Journées Scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Evolution du groupe *Aedes aegypti* dans l'Océan Indien.** [Raharinirina M](#), [Tantely L](#), [Gloria-Soria A](#), [Girod R](#), [Rahola N](#), [Le Goff G](#), [Jiolle D](#), [Mouillaud T](#), [Powell J](#), [Paupy C](#), [Ayala D](#). Ecole Doctorale Sciences de la Vie, Université d'Antananarivo, Journées Scientifiques. Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| Entomo-ANOSPP | | Application d'une méthode de séquençage ciblé pour la surveillance des vecteurs du paludisme à Madagascar | |
|---|----------------------------------|---|--|
| Correspondant : Diego AYALA | | Email : diego.ayala@pasteur.mg Tél : +261 34 97 743 78 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Luciano TANTELY , Unité d'Entomologie Médicale, lucinambi@pasteur.mg | | Date de rédaction 26/02/2024 | |
| Co-investigateur hors IPM : - Mara LAWNICZAK , Sanger Institute, Cambridge (RU) | | | |
| Date de début : 01/11/2021 | Date de fin : 31/12/25 | Durée (mois) : 50 | |
| Financements : BMGF (USA) | | Budget total \$ 452 778 | |
| Mots-clés : Surveillance entomologique, séquençage ciblé, Anopheles, Madagascar | | | |

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 aux niveaux 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'*An. gambiae*, *An. arabiensis* ou *An. funestus*. L'objectif principal de notre 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, nous étudierons la présence des espèces vectrices sur l'île sur plus de 100 sites de collecte, avec la collaboration des différents nationaux ;
- À l'échelle régionale, nous étudierons 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 km²), connaissant des situations intermittentes versus élevées de transmission ;
- Enfin, à l'échelle locale, nous étudierons les spécificités comportementales dans quatre sites dans chacune de ces deux zones de transmission.

III. Méthodes

Sur chaque site, nous déploierons différentes méthodes de collecte pour recueillir la plus grande diversité des anophèles présents. Dans un premier temps, 6 volontaires (suivant les recommandations du Comité d'Ethique de Madagascar) vont collecter les moustiques (3 en intérieur et 3 en extérieur) pendant 48h non-stop (cycle gonotrophique). Deuxièmement, 5 pièges BG et 5 pièges lumineux CDC seront également distribués dans le village. Troisièmement, lorsque cela est possible, des écrans barrières de filets ombragés (2 mx 10 m) seront placés stratégiquement entre les habitations humaines, les sites de reproduction potentiels et les étables pour animaux. Enfin, des collectes larvaires seront réalisées aux abords du village.

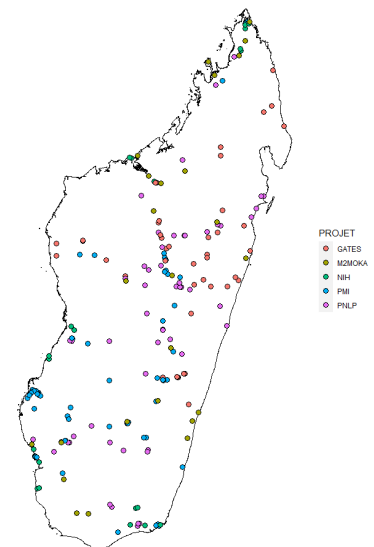
Nous prévoyons de passer au moins 5 jours par site. Selon les données d'échantillonnage précédentes de PMI/Vectorlink, nous estimons un nombre moyen de 350 moustiques adultes par site et un nombre approximatif de 200 larves. À l'échelle du pays, nous avons échantillonné une fois sur chacun des sites (plus de 100) pour donner une base de référence de la diversité des espèces à travers le pays. À l'échelle régionale avec une transmission intermittente à élever, nous échantillonnerons chacun des dix sites deux fois (une fois par an), et à l'échelle locale, nous échantillonnerons les populations 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 résultats sont principalement attendus: (1) un résultat spécifique bénéficiant à la lutte contre le paludisme à Madagascar, et (2) un résultat plus large à déployer ANOSPP à travers l'Afrique. À plus long terme, le déploiement d'approches de surveillance basées sur le séquençage comme celle-ci sera largement utilisé pour évaluer l'efficacité des interventions de première ligne, y compris les moustiquaires et l'aspersion intradomiliaire des insecticides et éventuellement le forçage génétique ("gene drive").

A ce jour, nous avons déjà collecté >80 000 moustiques appartenant à 15 espèces, qui seront prochainement expédiés à Sanger afin de les génotyper. 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 2023, nous avons démarré l'échantillonnage altitudinal sur 5 sites sur la RN4 (Mahajanga) et la RN2 (Tamatave). Nous prévoyons de mener les mêmes collectes pendant la saison humide (mars 2024).



V. Impact

Nous fournirons une vision globale de la diversité des vecteurs et de leur rôle dans la transmission du paludisme et le flux génétique entre les populations, tous d'une importance capitale pour des programmes de lutte antivectorielle adéquats à Madagascar. De plus, ce premier essai permettra d'évaluer la faisabilité d'études futures utilisant le séquençage ciblé en Afrique.

| Entomo-BioCompét | | Bioécologie et compétence vectorielle des puces vis-à-vis de <i>Yersinia pestis</i> | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Mireille HARIMALALA | | Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (705) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Ravo RAKOTOBE HARIMANANA , Unité d'Entomologie Médicale, rakotobe.harimanana@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Voahangy RASOLOFO , Direction Scientifique, vrasolof@pasteur.mg | | | Date de rédaction 20/02/2024 |
| Co-investigateurs hors IPM : - Florent SEBBANE , Institut Pasteur de Lille, Lille (France) | | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar |
| Date de début : 01/10/2021 | Date de fin : 30/09/2024 | Durée (mois) : 36 | Budget total 47200 € |
| Financements : Institut Pasteur (ACIP « FleaVec », PIU-Plague) | | | |
| Mots-clés : Puces, <i>Yersinia pestis</i>, Bioécologie, compétence vectorielle, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Les puces (Siphonaptères) présentent un intérêt médical évident à Madagascar où la peste humaine reste endémique. Deux espèces sont confirmées vectrices du bacille pesteux à savoir *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei*, tandis que d'autres pouvant être associées à l'épidémiologie sont également présentes. Les études sur leur bioécologie progressent tandis que peu d'information est connue concernant celle de l'espèce *Xenopsylla 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 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 ont été d'étudier la bioécologie de *X. brasiliensis* à Madagascar et de déterminer la compétence vectorielle des puces associées à la transmission de la peste.

III. Méthodes

En 2023, une session d'échantillonnage a été effectuée dans deux sites de la commune de Marotandrano du district de Mandritsara. Trois nuits de capture par site ont été effectuées. Les puces collectées ont été conservées en éthanol pour les diverses analyses au laboratoire.

Les manipulations d'infection expérimentale des puces ont continué dans le laboratoire de niveau de sécurité biologique 2 utilisant une souche avirulente de *Y. pestis*.

IV. Résultats et discussion

L'échantillonnage sur terrain a permis de capturer 100 petits mammifères appartenant à deux espèces dont *Rattus rattus* (70%) et *Mus musculus* (30%). Ces mammifères ont permis de collecter 1028 puces à savoir *X. cheopis* (56,14%), *X. brasiliensis* (31,8%), *Echidnophaga gallinacea* (11,96%) et *Ctenocephalides felis* (0,10%). Ces résultats ont montré la présence en sympatrie des deux espèces de *Xenopsylla* dans les sites investigués et ont reporté de nouvelles aires de répartition de *X. brasiliensis*.

Quatre sessions d'infection expérimentale ont pu être réalisées avec les espèces *X. brasiliensis*, *X. cheopis* et *S. fonquerniei* : les taux de mortalités globales ont varié respectivement de 39-64%, 20-52% et 30%. Le blocage proventriculaire a été observé respectivement aux jours J9-J23, J6-J27 et J6-J20 post-infection. Les taux de blocage global ont été respectivement de 4-14%, 7-18% et 13%. Certains lots d'individus ont été conservés pour les analyses de la charge bactérienne. Ces données ont montré un fort taux de mortalité globale chez les puces. Aussi, elles suggèrent que *X. cheopis* peut présenter le blocage proventriculaire pendant une durée plus étendue que *X. brasiliensis* ou *S. fonquerniei*.

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. Communications orales

- **Résultats préliminaires de l'étude du mécanisme de transmission de *Yersinia pestis* par les puces à Madagascar.** Rakotobe Harimanana R, Sebbane F, Girod R, Harimalala M. Sixième édition du Forum de la recherche. 29-30 Juin 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
- **Distribution de *Xenopsylla brasiliensis* et inventaire des petits mammifères et de leurs puces dans quatre sites du district de Mandritsara, région Nord-Est de Madagascar.** Rakotobe Harimanana R, Tianandriatsiferana C, Randriamanga J, Ramihangihajason T R, Rasolofo V, Girod R, Harimalala M. Colloque des Sciences de la vie et de l'environnement. 1^{ère} édition. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

VI.2. Communications affichées

- **Etude de la capacité du bacille de la peste à produire une infection transmissible par les puces *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla brasiliensis* de Madagascar.** Rakotobe Harimanana R, Sebbane F, Rasolofo V, Girod R, Harimalala M. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023, Antananarivo, Madagascar.

| Entomo-Emerge | | Les puces et leurs petits mammifères hôtes associés à la maintenance et la ré-émergence de la peste | |
|--|------------------------------------|---|-------------------------|
| Correspondant : Mireille HARIMALALA | | Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (705) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg | | Date de rédaction 22/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Florent SEBBANE , Institut Pasteur de Lille, Lille (France) - Javier PIZARRO-CERDA , Institut Pasteur, Paris (France) | | Lieux des travaux Ambohimahasoa, Madagascar | |
| Date de début : 01/10/2020 | Date de fin : 30/11/2023 | Durée (mois) : 38 | Budget total 50000 € |
| Financements : Institut Pasteur, ACIP | | | |
| Mots-clés : Puces, petits mammifères, milieu sylvatique, peste, Madagascar | | | |

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 pestis* par les puces vectrices et les petits mammifères réservoirs et isoler les souches bactériennes.

III. Méthodes

En 2023, les sites investigués se situent dans la commune rurale de Sahatona, district d'Ambohimahasoa, localisé dans les Hauts Plateaux Centraux. Ces sites sont composés de zones forestières ou de plantation et des hameaux adjacents.

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

Au total, 113 petits mammifères ont été capturés dans les deux types de milieux (sylvatique et domestique). Ils ont été identifiés étant *Rattus rattus* (69,9%), *Mus musculus* (25,7%), *Tenrec ecaudatus* (2,6%), *Hemicentetes nigriceps* (0,9%) et *Setifer setosus* (0,9%). *R. rattus* a été trouvé dans les deux types de milieux, *M. musculus* a été présente en milieu domestique tandis que les autres espèces en milieu sauvage.

Ces petits mammifères ont permis de collecter 77 puces. Elles ont été identifiées étant *Synopsyllus fonquerniei* (61%) et *Xenopsylla cheopis* (39%). La première espèce a été présente dans les deux types de milieux tandis que la deuxième uniquement en milieu domestique. Les deux espèces sont des vectrices confirmées du bacille pesteux. Les analyses bactériologiques pour isoler la souche de *Y. pestis* est en cours. La présence de *R. rattus* (réservoir de la peste) et *S. fonquerniei* (vecteur) dans les deux types de milieux soulève des questions sur leur implication dans la maintenance et l'émergence de la peste dans ce district endémique.

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.

| 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 : Luciano TANTELY | | Email : lucinambi@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (703) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Diego AYALA , Unité d'Entomologie Médicale, diego.ayala@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Philippe DUSSART , Unité de Virologie, pdussart@pasteur.mg | | Date de rédaction 07/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Hélène GUI S, CIRAD, Phnom Penh, Cambodge - Annelise TRAN , CIRAD, Montpellier, France - Thomas WALKER , LSHTM, Londres, Royaume-Uni - Jean-Michel HERAUD , Institut Pasteur, Sénégal | | Lieux des travaux 24 districts, Madagascar | |
| Date de début : 01/08/2018 | Date de fin : 01/08/2022 | Durée (mois) : 48 | |
| Financements : Wellcome Trust, International Training Fellowship grant | | | |
| Mots-clés : Moustiques, arbovirus, risque vectoriel, modélisation, Madagascar | | | |
| | | Budget total 228 081 € | |

I. Contexte et justification

La fièvre West Nile est une zoonose ubiquiste à Madagascar. Son agent causal, le virus West Nile (VWN) affecte accidentellement l'homme suite à la piqûre d'un moustique infecté. La surveillance du VWN dans les populations de moustiques à l'aide d'outils moléculaires (amplification et quantification de l'ARN viral par RT-qPCR) peut offrir la possibilité d'une détection précoce, avant l'émergence de la maladie chez les hôtes mammifères (les populations animales ou humaines) mais demeure très contraignante à mettre en œuvre, en particulier du fait des exigences des conditions de stockage des échantillons sur le terrain et du volume d'analyses à réaliser. Des travaux récents ont démontré l'intérêt du déploiement sur le terrain de papiers filtres de type FTA® imprégnés de jus sucrés pour la conservation et la détection des acides nucléiques des virus excrétés avec la salive des moustiques lors de la prise d'un repas de jus sucré. Au cours des activités de l'année 2019 du projet M2Moka, une expérience a été réalisée en conditions naturelles et a consisté à déployer dans 15 districts de Madagascar, 15 pièges à moustiques dotés chacun de deux papiers FTA® imbibés de miel et d'une source de CO₂ pour attirer les moustiques. Chaque piège a fonctionné dans chaque site pendant 365 jours et les papiers FTA® ont été changés et transportés à température ambiante au laboratoire par taxi-brousse toutes les deux semaines. Au total environ 720 cartes FTA ont été collectées et conservées à -80°C en attendant la détection des arbovirus.

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 2023, notre étude visait à évaluer si des papiers FTA® imbibés de miel pourraient être utilisés comme outil de surveillance de la circulation du VWN dans les populations de moustiques à Madagascar.

III. Méthodes

Dans une première expérience, nous avons déterminé la limite de détection du VWN par RT-qPCR sur des papiers FTA® (15µl/papier, trois répliques) en testant un gradient de concentrations virales (101 à 108 copies/µl). Dans une seconde expérience, les acides nucléiques conservés dans les cartes FTA collectées en 2019 ont été extraits à l'aide du kit commercial Nucleospin RNA virus (Macherey Nagel, Allemagne). Puis, une qPCR en temps réel avec une sonde Taqman ciblant le gène de la capside, capable de détecter deux lignées du VWN, a été mise en œuvre à l'aide du kit AgPath One Step RT-PCR (Ambion, France).

IV. Résultats et discussion

La limite de détection virale sur les papiers FTA® par RT-qPCR était de 103 copies/µL et le Ct variait de 20,88 (108 copies/µl) à 30,20 (103 copies/µl). Au total, 720 papiers FTA® ont été collectés en 2019, et 438 (60,8%) testés à ce jour, dont deux (0,46%) ont été trouvés positives au VWN. Ils provenaient d'Amparafaravola (un des 15 sites d'étude) et avaient été collectés en septembre (Ct = 36,01) et décembre 2019.

Tableau 1 : Détection du virus WN dans les cartes FTA®: WT65, WT70 sont les cartes RT-PCR positifs au WNV

| ID | Ct (Cycle threshold) | |
|-----------|----------------------|-------------|
| | 1ère RT-PCRq | 2nd RT-PCRq |
| WT65 | 39.40 | 36.1 |
| WT70 | 39.09 | 38.62 |
| WNV IVRNA | 27.8 | 28.14 |
| Tem+ | 17.70 | 20.07 |

Site:
 -Amparafaravola
 -2 cartes positives au WNV
Dates:
 -Septembre 2019 (WT65)
 -Décembre 2019 (WT70)

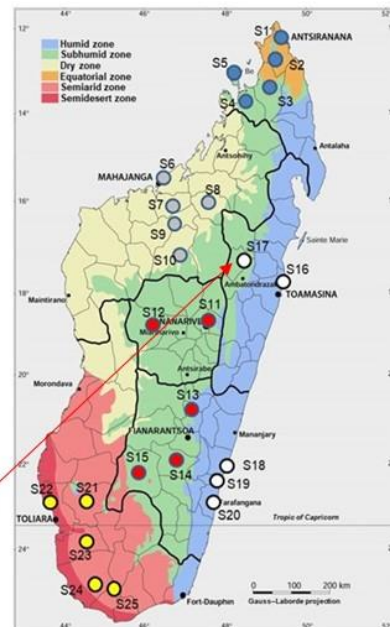


Figure 1: Localisation des sites de déploiement des cartes FTA®

V. Impact

Nos résultats préliminaires montrent la faisabilité et le potentiel de l'utilisation des papiers FTA® pour la surveillance du VWN et partant d'autres arbovirus à Madagascar. Des études devraient être menées pour comparer la sensibilité de cette surveillance par rapport à la surveillance syndromique sentinelle.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Utilisation de papiers filtres FTA® imbibés de miel pour la surveillance de la circulation du virus West Nile à Madagascar.** Tantely ML, Guis H, Raharinirina MR, Andrianarimanana MR, Rakotomanga MN, Ambinintsoa FM, Miharisoa S, Rasoahanitralisoa RL, Andriamandimby SF, Tran A, Garros C, Cêtre-Sossah C, Lecollinet S, Héraud JM, Lacoste V, Walker T, Girod R. Journées Scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19 - 20 octobre 2023, Antananarivo, Madagascar.

| Entomo-Puce-Res | | Analyse de l'impact des pressions de sélection sur la distribution des mécanismes de résistance chez les populations de puces. | |
|--|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Onimalala Annick RAVELOSON | | Email : annick@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (702) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA , Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Diego AYALA , Unité d'Entomologie Médicale, diego.ayala@pasteur.mg | | Date de rédaction 29/02/2024 Lieux des travaux Ambositra, Ihosy, Lalangina, Tsiroanomandidy Madagascar Budget total 75 000 € | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Adelaide MIARINJARA , Emory University, Atlanta, Georgia, USA | | | |
| Date de début : 01/03/2023 | Date de fin : 28/02/2026 | | |
| Financements : Branco Weiss Fellowship | | | |
| Mots-clés : <i>Xenopsylla cheopis</i>, insecticide, mécanismes de résistance, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Les insecticides ont été intensément utilisés comme principaux moyens de défense contre les insectes ravageurs des cultures, contre les ectoparasites du bétail, des animaux de compagnie et des humains. L'environnement domestique est considéré comme le milieu le plus exposé aux pesticides les plus courants. Les résidents eux-mêmes peuvent appliquer les insecticides, généralement en réponse aux nuisances des insectes. Une lutte chimique à plus grande échelle ciblant le milieu domestique est le plus souvent mise en œuvre par les services de santé publique pour lutter contre les vecteurs de maladies infectieuses, telles que le paludisme et la peste. Cependant, l'utilisation intensive d'insecticides entraînerait une résistance des insectes aux insecticides, rendant leur utilisation peu efficace, et limitant ainsi les options disponibles pour le contrôle des maladies et des ravageurs. La résistance est un changement héréditaire de la sensibilité d'une population de ravageurs soumise à une pression de sélection, vis-à-vis d'un insecticide particulier ou d'un groupe d'insecticides. Le degré de résistance des populations d'insectes dépend à la fois du volume et de la fréquence des applications des insecticides utilisés contre elles et des caractéristiques inhérentes aux espèces d'insectes concernées. Les mécanismes de résistance aux xénobiotiques sont universels chez les insectes ; et impliquent généralement une augmentation des capacités métaboliques des enzymes détoxifiantes ainsi qu'une diminution de la sensibilité du site cible par la mutation. Ainsi, les traitements insecticides ciblant une espèce peuvent également avoir un impact sur des organismes non ciblés. Dans un effort de gérer la résistance aux insecticides et de préserver l'usage des diverses matières actives existantes, en plus de la surveillance de la sensibilité des insectes aux insecticides, il est d'une importance capitale de connaître les mécanismes de la résistance aux insecticides pour l'espèce ciblée, ainsi que les facteurs favorisant l'apparition de la résistance ou les pressions de sélection.

II. Objectifs

Les objectifs de ce projet sont de :

- 1- Décrire les pratiques et les contextes dans lesquels les insecticides sont utilisés au niveau des ménages.
- 2- Identifier les composants actifs des insecticides commercialisés.

- 3- Déterminer les mécanismes responsables de la résistance aux insecticides chez les puces à Madagascar.

III. Méthodes

Nous avons investigué des sites dont les historiques de traitement antivectorielle pour la peste et le paludisme sont connus. Pour cela, nous avons choisi le district d'Ambositra, Ihosy, Lalangina et Tsiroanomandidy. Nous avons collecté des données quantitatives et qualitatives à l'aide des questionnaires afin d'obtenir des informations sur les contextes et pratiques des utilisations de pesticide domestique. Des pièges BTS et Sherman ont été utilisés pour échantillonner, *Xenopsylla cheopis*, à l'intérieur des maisons uniquement.

IV. Résultats et discussion

Au total, nous avons obtenu : 413 enquêtes auprès des ménages parmi les 462 investigués, 360 mammifères identifiés étant *Rattus rattus* (53.61%), *Rattus norvegicus* (1.39%), *Mus musculus* (42.78%) et *Suncus murinus* (2.22%) et 533 identifiés étant *Xenopsylla cheopis* (99.62%) et *Ctenocephalides felis* (0.38%). 7 colonies de *X. cheopis* ont pu être mises en élevage en vue de multiplication pour la détermination du statut de sensibilité et des mécanismes de résistance des puces aux insecticides.

V. Impact

Ce projet sera le premier à proposer une approche multidisciplinaire afin d'investiguer les mécanismes de résistance liés aux facteurs écologiques qui peuvent contribuer à l'apparition des populations résistantes chez *X. cheopis*. Ce projet sera aussi un des premiers à fournir des données concrètes sur l'utilisation individuelle de pesticide contre les insectes nuisibles dans le milieu rural à Madagascar et mettre en lumière les risques associés à ces pratiques.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Lutte antivectorielle et résistance aux insecticides des puces vectrices de la peste à Madagascar : méta-analyse des données publiées depuis 1960.** [Raveloson AO](#), [Harley R](#), [Harimalala M](#), [Ramasindrazana B](#), [Girod R](#), [Gillespie TR](#), [Miarinjara A](#). 1st Edition of « Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement ». Du 9-13 octobre 2023. Université d'Antananarivo, Madagascar.

| Entomo-Pulex | | Rôle de la puce de l'homme, <i>Pulex irritans</i> , dans la transmission de la peste à Madagascar | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Diego AYALA | | Email : diego.ayala@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Onimalala Annick RAVELOSON , Unité d'Entomologie Médicale, annick@pasteur.mg | | Date de rédaction 27/02/2024 | |
| Co-investigateur hors IPM : - Adelaide MIARINJARA , Emory University, Atlanta (USA) | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Date de début : 01/06/2022 | Date de fin : 02/06/2025 | Durée (mois) : 36 | |
| Financements : - American Society of Tropical Medicine and Hygiene : Centennial Travel Award - Branco Weiss fellowship | | Budget total \$29 023,60 | |
| Mots-clés : puce de l'homme, infestation, <i>Pulex irritans</i>, peste, Madagascar | | | |

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 irritans*, avec une ampleur rarement retrouvée 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 la suspicion d'un éventuel rôle 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 elle pourrait jouer un rôle dans la transmission de la maladie à Madagascar sont rares, bien que ces connaissances soient nécessaires pour développer une stratégie de lutte. Les ressources allouées à la lutte contre les ectoparasites étant limitées dans les pays en 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. Objectifs

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

III. Méthodes

Nous avons mené une étude impliquant une enquête et une observation des ménages dans 4 villages ruraux de la zone d'endémie pesteuse de Madagascar : Nanda et Alakamisy Ambohimaha dans le district de Lalangina ; ainsi que Soafandry et Ambohipanalinana 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 puces

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

Nous avons collecté 3740 puces pendant 3 nuits dans 117 ménages, *P. irritans* représentant 99% du total, confirmant les études précédentes. Le nombre de puces par ménage variait de 0 à plus de 300 pour les trois nuits consécutives d'échantillonnage. L'indice pulicidien médiane était de 4,43, les indices minimum et maximum ont été 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 5 membres) ainsi qu'élever plus de 5 poules font aussi partie des prédicteurs d'une forte infestation de puce trouvés dans cette étude.

Nos résultats confirment que les ménages de la 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 confirmé infecté par la bactérie de la peste lors d'épidémies précédentes, nos résultats soulignent la nécessité d'établir l'importance épidémiologique de cette espèce.

V. Productions scientifiques

I.1. Publications

- **Socio-ecological risk factors associated with human flea infestations of rural household in plague-endemic areas of Madagascar.** Miarinjara A, Raveloson AO, Mugel SG, An N, Andriamiadanarivo A, Rajerison ME, et al. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(3):e0012036. doi.org/10.1371/journal.pntd.0012036ss.

I.2. Communications orales

- **Socio-ecological risk factors associated with rural household flea infestations in the plague endemic area of Madagascar.** Miarinjara A, Raveloson AO, Mugel SG, An N, Andriamiadanarivo A, Girod R, Gillespie TR. 72^{ème} Réunion annuelle de l'American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 18 au 22 octobre 2023. The Hyatt Regency in Chicago, Illinois, USA.
- **Identification des hôtes vertébrés *Pulex irritans* dans les zones d'endémie pesteuse de Madagascar.** Raveloson AO, An N, Mugel SG, Andriamiadanarivo A, Girod R, Gillespie TR, Miarinjara A. Forum de la recherche sur le concept «One Health». 29-30 juin 2023. Université de Fianarantsoa, Fianarantsoa, Madagascar.

I.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, 31 octobre 2022. Seattle, United States of America.

| EPI-RC-ASA (Alliance SHS Afrique) | | Améliorer La capacité de réponse des Instituts de santé Africains face aux crises épidémiques | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Chiarella MATTERN | | Email : chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA , Unité EPI-RC, elliottfara@pasteur.mg - Timothée RAZAFINDRABESA , Unité EPI-RC, timothee@pasteur.mg - Cyrine BOUABID , Unité EPI-RC, cyrine@pasteur.mg | | Date de rédaction 03/02/2024 Lieux des travaux Antananarivo, Sambava Budget total 999 656 € | |
| Co-investigateur hors IPM : - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Dr Rivomalala RAKOTONAVALONA , Direction du Programme Elargi de Vaccination (DPEV), Ministère de la Santé Publique - Dr Holinirina RAMANANJANAHARY , DPEV, Ministère de la Santé Publique - Dr Lalie RAHARIMAMONJY , Direction de la Promotion de la Santé, Ministère de la Santé Publique | | | |
| Date de début : 07/05/2023 | Date de fin : 07/03/2025 | | |
| Financements : FSPI – Ministère de l'Europe et des Affaires Etrangères (France) | | | |
| Mots-clés : Covid-19, vaccination, Madagascar, étude qualitative, boîte à outils de méthodologies, contexte épidémique | | | |

I. Contexte et justification

Les récentes épidémies ont mis en évidence l'importance de considérer les aspects sociaux et culturels des maladies pour une réponse efficace des systèmes de santé. Les sciences humaines et sociales (SHS) appliquées à la santé se penchent sur ces dimensions cruciales. Elles fournissent des connaissances indispensables pour aider les autorités sanitaires à élaborer des réponses adaptées aux besoins et spécificités des populations et des contextes locaux. La demande d'expertise en SHS pour définir et mettre en œuvre des interventions en santé est en constante augmentation. Ainsi, il est crucial de renforcer les compétences des instituts de santé africains dans la prise en compte des dimensions socio-culturelles des épidémies. C'est dans cette optique que le projet ALLIANCE SHS Afrique a été lancé, sous la coordination de l'Institut Pasteur de Madagascar. Ce projet, impliquant six instituts partenaires africains, dont cinq du Pasteur Network, vise à renforcer les compétences des instituts de santé africains dans la prise en compte des dimensions socio-culturelles des épidémies et à leur fournir les outils d'investigation appropriés. Il se décline en trois composantes, ce rapport inclut les deux activités coordonnées par l'IPM.

II. Objectifs

Ce projet vise à renforcer les compétences des instituts de santé africains dans la prise en compte des dimensions socio-culturelles des épidémies et à leur fournir les outils d'investigation appropriés à travers différentes composantes :

- **Composante 1** : documenter, par une analyse anthropologique, les effets de la vaccination contre le COVID-19 sur le maintien des activités de routine, et plus spécifiquement celles liées à la lutte contre la poliomyélite ;

- **Composante 2** : développer une boîte à outils de méthodologies pour la production de données qualitatives en contexte épidémique.

III. Méthodes

Composante 1 : Il est prévu de réaliser 60 entretiens semi-directifs en 2024, auprès des acteurs institutionnels (n=15), administrateurs de vaccins contre la poliomyélite (n=15), parents d'enfants de moins de 3 ans et des parents d'enfant atteint de poliomyélite (n=30).

Composante 2 : nous avons élaboré le plan du MOOC concernant l'apport des SHS dans la gestion des épidémies, le calendrier de webinaires sur la méthodologie qualitative. Nous avons également identifié la thématique de la revue systématique, qui portera sur l'ethnographie, la netnographie et les enjeux éthiques.

IV. Résultats et discussion

Le lancement officiel du projet a été réalisé en octobre 2023 en présence de tous les partenaires du projet. Des rencontres avec les parties prenantes ont été réalisées dans le but de collecter les informations nécessaires pour préparer le protocole d'étude de la composante 1 et mener à bien la collecte de données.

V. Impact

Composante 1 : Les résultats de cette étude joueront un rôle crucial dans l'orientation des stratégies nationales de vaccination. Pour garantir une appropriation par les décideurs, les responsables de la santé publique et d'autres organisations internationales seront impliqués dès le développement du protocole de recherche. La diffusion des résultats sera prévue à travers des ateliers dédiés aux parties prenantes de la vaccination à Madagascar, où des recommandations opérationnelles seront formulées à travers la mobilisation de la démarche de transfert des connaissances.

Composante 2 : Les outils seront disponibles en accès libre et pourront être mobilisés par les chercheurs en SHS, les enseignants, les étudiants et tous les autres acteurs qui pourront être impliqués dans la lutte contre les épidémies.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Contribution des Sciences Humaines et Sociales pour la réponse aux épidémies.** Mattern C, Bouabid C. Réunion Afroscreen du réseau Pasteur Network à Dakar : Bilan et surveillance de la surveillance génomique dans le Pasteur Network. Du 5 au 7 décembre 2023 Dakar, Sénégal.

VI.2. Communications affichées

- **Alliance SHS Afrique, Social Science and Humanities at the heart of epidemics.** Bouzekri A, Bouabid C, Mattern C, Ben Hassine H. Pasteur Network Annual Meeting. Du 19 au 22 novembre 2023. Tunis, Tunisie.

| 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 et à Maurice | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Chiarella MATTERN | | Email : chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA , Unité d'EPI-RC, elliottfara@pasteur.mg | | Date de rédaction 14/02/2024 Lieux des travaux Madagascar, Maurice Budget total 133 500 € | |
| Co-investigateur hors IPM : - Dolorès POURETTE , Institut de Recherche pour le Développement, UMR 196 CEPED, Paris (France) - Christian DAGENAIS , Département de psychologie, équipe RENARD, Université de Montréal | | | |
| Date de début : 01/12/2020 | Date de fin : 31/06/2024 | | |
| Financements : Agence Nationale de Recherches sur le sida et les hépatites | | | |
| Mots-clés : Covid-19, VIH, PvVIH, Madagascar, Maurice, étude qualitative, traitement ARV, soins, coordination, acteurs | | | |

I. Contexte et justification

La pandémie de la Covid-19 et la crise mondiale qui en a découlé ont entraîné nombre de bouleversements dans l'organisation des services de santé et ont largement affecté la prise en charge des maladies chroniques, dont le VIH/sida. Afin de documenter l'impact de la pandémie sur le maintien des soins des personnes vivant avec le VIH (PvVIH) à Madagascar et Maurice, un financement ANRS a été mobilisé en 2020. La recherche à Madagascar, portant sur le maintien des soins des PvVIH s'est clôturée en 2023. En parallèle, l'île Maurice était engagée également dans l'étude laquelle a démarré un an après celui de Madagascar. Les coordinateurs à Maurice (ONG PILS) ont sollicité l'équipe Santé & Sciences Sociales (SaSS) de l'unité d'épidémiologie et Recherche Clinique de l'IPM pour le développement, la production et l'analyse des données. A Madagascar comme à Maurice, le projet prévoit un volet de transfert des connaissances (TC) acquises dans la recherche aux parties prenantes, mené par l'équipe RENARD de l'Université de Montréal et appuyé par l'équipe SaSS. L'enquête COVIH-oi de l'île Maurice a débuté en mars 2023.

II. Objectifs

La question de recherche COVIH-oi à Maurice est la suivante : quelles sont les conditions ayant permis le retour dans les soins de PvVIH perdues de vue en contexte de Covid-19 (durant les 2 premières vagues de la pandémie) ?

Les objectifs sont :

- Identifier les raisons déterminantes du retour vers les soins des PvVIH et les raisons pour lesquelles elles étaient perdues de vue ;
- Identifier les outils et stratégies adaptés par l'ONG PILS pendant la Covid-19 ;
- Documenter comment les collaborations entre le Ministère de la Santé et la société civile, pendant la crise sanitaire, ont pu être bénéfiques pour le maintien de la prise en charge et plus spécifiquement pour retrouver les PvVIH perdues de vue.

III. Méthodes

Une totalité de 45 entretiens semi-directifs ont été réalisés à Maurice entre le 26 et 1^{er} avril 2023 par l'équipe SaSS et l'IRD, avec l'appui logistique et l'assistance du personnel de PILS auprès de 19 PvVIH, 14 acteurs associatifs, 9 professionnels de santé et 3 acteurs de la coordination au niveau ministériel. Ces entretiens ont été essentiellement conduits dans les bureaux de l'ONG PILS, suivant la méthodologie de « rapid qualitative methods ». Les analyses ont été réalisées conjointement par l'équipes SaSS et l'IRD.

IV. Résultats et discussion

L'étude à Maurice a mis en avant deux résultats majeurs. Tout d'abord, les stratégies mises en place par l'ONG PILS pour le maintien des soins des PvVIH en contexte épidémique à Maurice ont permis de maintenir dans le soin une majorité de PvVIH suivis par l'ONG. Ensuite, le temps de la première vague de Covid 19 a constitué un contexte favorable pour le renforcement de la collaboration entre société civile et Ministère de la Santé en vue du maintien des activités de lutte. L'étude a ensuite mis en avant des motifs de rupture de traitement variés (en grande partie liées au contexte d'usage de drogues, qui caractérise majoritairement les PvVIH à Maurice) ainsi que les leviers pour le retour dans le soin. Une formation en TC ainsi que des activités de TC (développement d'une note de politique et organisation d'un atelier délibératif à Maurice) est prévu en mars 2024. Cette activité est co encadrée par l'IPM, l'IRD et l'équipe RENARD.

V. Impact

Un atelier de restitution et de formulation de recommandations sera organisé en mars 2024 à Maurice. L'objectif de présenter les résultats de la recherche aux parties prenantes et de développer des recommandations ainsi qu'un plan de mise en œuvre pour pérenniser et coordonner les activités de lutte contre le VIH entre le Ministère de la santé mauricien et la société civile.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Maintenir le traitement antirétroviral lors de la première vague de l'épidémie de Covid-19 à Antananarivo : réorganisation des services, travail de *care* et mobilités des médicaments et des acteurs et actrices du VIH.** Pourette D, Rakotoarisoa O, [Rakotomanana EFN](#), [Mattern C](#). *Anthropologie & Santé*. 2023; 26. doi : 10.4000/anthropologiesante.12686.

| EPI-RC-DRUGMIS | | Pratiques de prescriptions et d'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes en milieu urbain et rural à Madagascar | |
|--|----------------------------------|---|--|
| Correspondants : Chiarella MATTERN Daouda KASSIE , CIRAD & EPI-RC | | Emails : chiarella@pasteur.mg daouda.kassie@cirad.fr Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Anou DREYFUS , Unité EPI-RC, anou.dreyfus@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Emilia BRAZY-NANCY , Unité EPI-RC, e.brazy@pasteur.mg - Sitraka RAKOTOSAMIMANANA , Unité EPI-RC, raksitraka@pasteur.mg - Timothée Herizo Yvan RAZAFINDRABESA , Unité EPI-RC, timothee@pasteur.mg - Nasaina RAHARISOA , Unité EPI-RC, nasaina@pasteur.mg - Volatiana RANDRIAFARANIAINA , Unité EPI-RC, volatiana@pasteur.mg | | Date de rédaction 15/01/2024 Lieu des travaux Majunga, Madagascar Budget total 66 595 € | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Rivo NOELSON , U.S. Agency for International Development (USAID) - Voahirana RAVOLOLOMIHANTA , Direction de la Santé Familiale (DSFa), Ministère de la Santé Publique - Antso Hasina RAHERINANDRASANA , Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Épidémiologique et Riposte, Ministère de la Santé Publique - Feno RAKOTOARIMANANA , Accessible Continuum of Care and Essential Services Sustained (ACCESS) - Jean René RANDRIASAMIMANANA , Market Partnership and Access to Commodities Together (IMPACT) | | | |
| Date de début : 01/12/21 | Date de fin : 30/09/23 | | |
| Financement : USAID (RISE) | | | |
| Mots-clés : Etude mixte, Automédication, Antibiotiques, Santé maternelle, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Chaque année dans les pays à faible revenu, 7 millions d'infections bactériennes néonatales graves possibles 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. Pourtant, l'utilisation excessive des antibiotiques par les femmes enceintes et allaitantes peut comporter des risques, tels que des perturbations de la flore microbienne du sein, pouvant elle-même affecter la composition du lait maternel et entraîner des difficultés pour le nourrisson à téter. De plus, le goût désagréable de certains antibiotiques peut influencer le comportement de succion du nourrisson. En termes de santé publique, le risque inclut une résistance aux antibiotiques chez la mère et le nourrisson. Cette résistance pourrait compromettre l'efficacité des traitements antibiotiques, exposant ainsi la mère et le nourrisson à un risque plus élevé d'infections graves et difficiles à traiter.

A Madagascar, l'automédication est une pratique courante dont le choix 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 comme 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. Outre les médicaments antipyrétiques, les antalgiques (paracétamol et ibuprofène) et les anti-inflammatoires (Diclofénac®), plusieurs familles d'antibiotiques ont été observées (amoxicilline, métronidazole, cotrimoxazole et tétracycline).

II. Objectifs

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

III. Méthodes

Cette recherche a mobilisé la Méthode Q (méthode mixte) et a porté sur 115 femmes enceintes et allaitantes. Quarante-quatre 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), pour documenter les pratiques entourant la délivrance et la prescription d'antibiotiques aux femmes enceintes et allaitantes. La collecte des données a été réalisée entre juin et septembre 2022.

IV. Résultats et discussion

Méthode mixte

Deux groupes principaux de femmes ayant des points de vue homogènes ont été mis en évidence : un premier groupe de femmes représentant 55,6% (64/115) des investiguées et un second groupe représentant les 35,6% (41/11), les 10 restants n'appartenaient à aucun des deux groupes. Le premier groupe se composait de femmes qui s'étaient conformées aux indications/instructions médicales en étaient vigilantes et prudentes. Le second comprenait celles qui s'étaient conformées aux usages des antibiotiques en se basant sur les informations fournies par le personnel médical/soignant ou acquises par l'expérience et le vécu. Une différence statistiquement significative des opinions selon le milieu de résidence dans le deuxième groupe a été observée (p -value < 0.2).

Méthode qualitative

Des entretiens semi-directifs réalisés auprès de 44 prescripteurs et distributeurs de médicaments ont révélé trois principaux résultats : (i) l'existence de pratiques spécifiques de soins pendant la grossesse et l'allaitement, avec l'absence ou le peu d'automédication et la réduction des recours au marché informel dans le parcours de soins ; (ii) la variation de la perception du rôle de conseiller en fonction du secteur de dispensation, le niveau de conseils donnés par les distributeurs aux femmes dépendant du secteur où les antibiotiques sont dispensés, ce qui témoigne de la connaissance des risques liés à la consommation d'antibiotiques par les distributeurs et les prescripteurs ; (iii) la diversité des lieux d'acquisition des antibiotiques, qu'ils soient formels ou informels, ainsi que la coexistence de ces deux secteurs (dépôt de médicaments). L'ensemble des résultats souligne la nécessité d'améliorer la communication entre les professionnels de santé et les femmes enceintes et allaitantes pour minimiser les risques liés à l'utilisation d'antibiotiques. Des interventions éducatives ciblées, visant à sensibiliser aux dangers de l'automédication, et des efforts pour réguler les ventes informelles de médicaments pourraient améliorer l'utilisation sécuritaire des antibiotiques en matière de santé maternelle et infantile à Madagascar.

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 des antibiotiques en communauté. La restitution des résultats a été effectuée à Mahajanga, le 20 septembre 2023 afin de discuter des recommandations et d'ouvrir des perspectives d'étude avec les parties prenantes de la zone d'étude.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications affichées

- **Perceptions sur les pratiques d'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes dans le nord-ouest malgache : une approche par la méthode Q à Majunga.** 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. Journées scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar sur « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar ». Du 19 au 20 octobre 2023, Antananarivo, Madagascar.

| EPI-RC-HFS | | Évaluation du système de santé et étude de la diversité génétique plasmodiale sur la prise en charge des cas de paludisme à Madagascar | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Rila RATOVOSON | | Email : rila@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Rindra RANDREMANANA, Unité EPI-RC, rrendrem@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA, UP, milijaon@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS, Unité IMI, schoenhals@pasteur.mg - Benoit WITKOWSKI, Unité GBP, bwitkowski@pasteur.mg - Dina RANDRIAMIARINJATOVO, UP, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Seheno RAZANATSIORIMALALA, UP, seheno@pasteur.mg - Lova Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA, Unité IMI, tsiky@pasteur.mg - Camille ROESCH, Unité GBP, roesch@pasteur.mg | | Date de rédaction 12/02/2024 Lieux des travaux 21 régions, Madagascar Budget total 417 880 US\$ | |
| Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Omega RAOBELA, Programme National de Lutte contre le Paludisme, Madagascar - Jocelyn RATOVOVONJATO, PNL, Madagascar - Laurent KAPESA, USAID, PMI, Antananarivo - Anna Bowen, PMI CDC, Antananarivo | | | |
| Date de début : 01/01/2023 | Date de fin : 31/12/2024 | | |
| Financements : USAID | | | |
| Mots-clés : Paludisme, Madagascar, gestion des cas, enquête, formation sanitaire | | | |

I. Contexte et justification

La prise en charge efficace des cas de paludisme est un pilier central des efforts de lutte contre cette maladie. Les établissements de santé doivent disposer de tous les produits nécessaires pour diagnostiquer et traiter le paludisme, y compris un approvisionnement suffisant et continu de tests de diagnostic rapide (TDR) du paludisme de qualité garantie, de réactifs pour la microscopie, et d'antipaludiques efficaces. Les TDR doivent être capable de diagnostiquer l'infection de manière fiable. Les personnels de santé doivent être formés à la prise en charge des cas de paludisme, notamment à l'utilisation correcte des TDR, au traitement adéquat, et doivent également faire l'objet d'une supervision régulière afin de garantir l'adhésion continue aux directives nationales de traitement du paludisme.

II. Objectifs

Les objectifs principaux du projet sont (i) évaluer la qualité de la prise en charge des cas de paludisme en tenant compte des directives nationales et locales ; (ii) évaluer l'état de préparation des établissements de santé à fournir les soins pour la prise en charge du paludisme incluant la disponibilité des intrants ; (iii) estimer la proportion de *Plasmodium falciparum* en circulation avec des délétions du gène pfhrp2/3 et la proportion de délétions pfhrp2/3 provoquant des TDR HRP faussement négatifs ; et (iv) estimer le fardeau de infections à *P. vivax* dans des zones ciblées. Parmi les objectifs secondaires, cette étude va également typer les marqueurs génétiques de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques et estimer la prévalence de déficit en G6PD dans des zones ciblées.

III. Méthodes

Une étude transversale sera réalisée auprès des établissements de santé sélectionnés à partir d'un échantillonnage en grappe en fonction des faciès épidémiologiques du paludisme. Les sélections ont été basées sur une probabilité proportionnelle au nombre de cas de paludisme dans les formations sanitaires de chaque faciès. Au total 110 établissements de santé seront à inclure.

Selon le nombre de consultations externes dans les formations sanitaires sélectionnées, l'échantillon nécessaire pour répondre aux objectifs principaux sera de 1 980 patients venant en consultation dans les formations sanitaires. Étant donné que l'étude vise à estimer certains indicateurs supplémentaires, des échantillons supplémentaires de sang séché seront collectés. Au total, environ 6 800 échantillons de sang séché seront collectés auprès des patients dans les formations sanitaires pour l'ensemble des objectifs du projet.

IV. Résultats et discussion

Le projet a obtenu l'autorisation du Comité d'Éthique de la Recherche Biomédicale auprès du Ministère de la Santé Publique (CERBM) en mars 2023. Par la suite, les équipes de terrain ont été recrutés et formés vers fin 2023, nous avons commencé la préparation de la collecte des données incluant la préparation des procédures opératoires standardisées et la base de données. Le démarrage des enquêtes auprès des formations sanitaires est prévu en début 2024.

V. Impact

En plus d'obtenir des informations sur les lacunes sur les connaissances des personnels de santé sur la gestion du paludisme et le reporting des données, cette étude permettra d'avoir des données sur les situations du *P. vivax* en circulation, l'estimation de la délétion du gène *pfhrp2/3* chez *P. falciparum*, la prévalence des marqueurs de résistance aux principaux médicaments contre le paludisme ainsi que la proportion de déficience en G6PD, lesquelles pourront orienter le Programme National de Lutte contre le Paludisme dans sa marche vers l'élimination progressive de cette maladie à Madagascar.

| | | | |
|---|---------------------------------|--|--|
| EPI-RC-IMASOY | | Essai ouvert, randomisé, de non-infériorité de l'efficacité et de l'innocuité de la ciprofloxacine par rapport à l'aminoside + ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique | |
| Correspondant : Rindra RANDREMANANA | | Email : rrendrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Minoarisoa RAJERISON, Unité Peste, mino@pasteur.mg - Hanitra RAZANANAIVO, EPI-RC, rhanitra@pasteur.mg - Gabriella ZADONIRINA, EPI-RC, zgabriella@pasteur.mg - Chiarella MATTERN, EPI-RC, chiarellam@pasteur.mg - Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA, EPI-RC, elliottfara@pasteur.mg - Elodie CHEVALLIER, EPI-RC, chevallier@pasteur.mg - Anjaratiana ANDRIAMANDIMBISOA, EPI-RC, anjaraandriam@gmail.com - Sonia RAFIRINGA, EPI-RC, sonia@pasteur.mg | | <p>Date de rédaction 17/01/2024</p> <p>Lieux des travaux District Ambositra, Manandriana, Ankazobe, Anjozorobe, Manjakandriana, Moramanga, Ambohimahasoa, Vohibato, Tsiroanomandidy, Betafo, Miarinarivo</p> <p>Budget total 1 678 827 €</p> | |
| Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Mamy Jean DE DIEU RANDRIA, (investigateur principal), Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Mihaja RABERAHONA, Services des Maladies Infectieuses, CHUJRB - Rivo RAKOTOARIVELO, Service des Maladies Infectieuses, CHU Tambohobe - Peter HORBY, Université d'Oxford - Piero OLLIARO, Université d'Oxford - Alex SALAM, Université d'Oxford - Tansy EDWARDS, London School of Tropical Medicine and Hygiene | | | |
| Date de début : 09/2018 | Date de fin : 05/2025 | | |
| Financements : Wellcome Trust / Department for International Development (WT/FCDO) | | | |
| Mots-clés : Peste bubonique, essai thérapeutique, fluoroquinolones, efficacité, innocuité | | | |

I. Contexte et justification

La streptomycine était le premier antibiotique utilisé avec succès pour le traitement de la peste, et le traitement de choix dans plusieurs pays, y compris Madagascar. D'autres médicaments comme la gentamicine, la doxycycline et le chloramphénicol ont été également utilisés mais à efficacité et voie d'administration limitée 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 *Y. pestis*. Cependant, il n'existe pas de données d'essais cliniques jusqu'à ce jour. L'hypothèse que nous souhaitons tester est que la ciprofloxacine seule n'est pas inférieure aux aminoglycosides relayé par la ciprofloxacine dans le traitement de la peste bubonique.

II. Objectifs

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

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 est mené dans les structures sanitaires des districts où il y a des cas suspects de peste notifiés au cours de la période d'étude. Tous patients de tout âge, de sexe masculin et féminin, à l'exclusion des femmes enceintes, suspects de peste bubonique ont été invités à participer à l'étude. Les patients suspects de peste pulmonaire ont été inclus dans une étude observationnelle et n'ont pas été randomisés. Le traitement a été alloué au hasard, et les patients inclus ont reçu soit de l'aminoside injectable pendant 3 jours relayé par la ciprofloxacine par voie orale pendant 7 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 minimum 190 sujets confirmés/probables. Le critère de jugement principal est une réponse thérapeutique positive évaluée au 10^e jour après l'inclusion. Des prélèvements de bubon ou les crachats ont été collectés en fonction du tableau clinique du patient ainsi que du sang. Ces échantillons ont été utilisés pour le test de diagnostic rapide, l'analyse par biologie moléculaire, la culture et les examens sérologiques. Dans le cadre de l'étude anthropologique, l'outil utilisé a été l'entretien semi-directif sur les personnels soignants et les agents communautaires de 2 districts : Ambositra et Manandriana.

IV. Résultats et discussion

En 2023, 54 formations sanitaires dans 11 districts ont participé à l'étude, 15 nouveaux sites d'études ont été rajoutés pour optimiser le recrutement des cas. Les personnels de santé de ces centres ont été formés au protocole de l'étude, soit 231 personnels de santé et 1 313 agents communautaires. Durant l'année 2023, sur 216 patients éligibles, 191 ont été inclus dans l'étude : 190 patients suspects de peste bubonique et 1 de peste pulmonaire. Les 5 districts qui ont inclus les plus de cas ont été le district d'Ambohimahaso (72), le district d'Ambositra (48), le district de Manandriana (43), le district d'Anjozorobe (11), le district d'Ankazobe (7). Les restes provenaient des districts de Vohibato, de Moramanga et de Betafo. Parmi les patients inclus, 61,8% (n=118) étaient de sexe masculin, et 62,8% (n=120) étaient âgés de moins de 15 ans. Après l'analyse de leurs échantillons biologiques, 96 patients étaient des cas confirmés de peste, 2 cas probables et 93 étaient des cas suspects, soit un taux de confirmation de 50,3%. Trois cas de décès, non liés aux médicaments de l'étude, sont survenus au cours de cette période d'étude.

V. Impact

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

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Bubonic plague: can the size of buboes be accurately and consistently measured with a digital caliper?** Bourner J, Randriamparany R, Rasoanaivo TF, Denis E, Randremana RV, Vaillant M, Salam AP, Gonçalves BP, Olliaro P. *Trials*. 2023;24(1):815. doi: 10.1186/s13063-023-07835-7. **IF: 2,5.**

| EPI-RC-Malaria Modeling | | Modélisation de la dynamique de transmission du paludisme | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Antonio RAKOTOARISON | | Email : antonio@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité d'EPI-RC, fanja@pasteur.mg | | Date de rédaction 31/01/2024 | |
| Co-investigateur hors IPM : - Oméga RAOBELA , Programme de lutte contre de Paludisme (PNLP), Ministère de la Santé Publique - Harimisa RANDRIANAVALONA , PNL, Ministère de la Santé Publique - Solofoarisoa RAKOTONIAINA , Université d'Antananarivo - Annelise TRAN , Cirad, Montpellier (France) | | | |
| Date de début : 01/10/2021 | Date de fin : 30/09/2023 | Durée (mois) : 24 | |
| Financements : USAID / PMI | | Budget total 44 991 € | |
| Mots-clés : Madagascar, modélisation spatiale, outil opérationnel, paludisme | | | |

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, l'incidence du paludisme en 2021 a augmenté de plus de deux fois, passant de 36,7‰ à 81,8‰. Cette recrudescence a été causée par la baisse de l'efficacité des Moustiquaires Imprégnées d'insecticide à Longue Durée (MILD) 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, reposant sur le mécanisme de transmission 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 simulant la dynamique de transmission du paludisme.

IV. Résultats et discussion

Les simulations effectuées pour les districts de Farafangana, de Maevatanana et Morondava sur la période de 2014 à 2017, ont mis en évidence une corrélation entre les variations de l'incidence du paludisme et les conditions climatiques. Dans ces trois districts, une variation saisonnière a été observée, soulignant l'impact direct de la température et des précipitations sur la propagation de la maladie.

Pour faciliter l'analyse de ces dynamiques, un logiciel de modélisation de la transmission du paludisme appelé ALARM-Palu a été élaboré. Ce logiciel offre une interface conviviale permettant de simuler la dynamique du paludisme et l'efficacité des stratégies de lutte (Figure 1). En simplifiant l'utilisation du modèle dynamique, il dispense les utilisateurs finaux de la nécessité de maîtriser les rudiments des langages de programmation, des algorithmes et des systèmes d'équations différentielles liés au modèle.

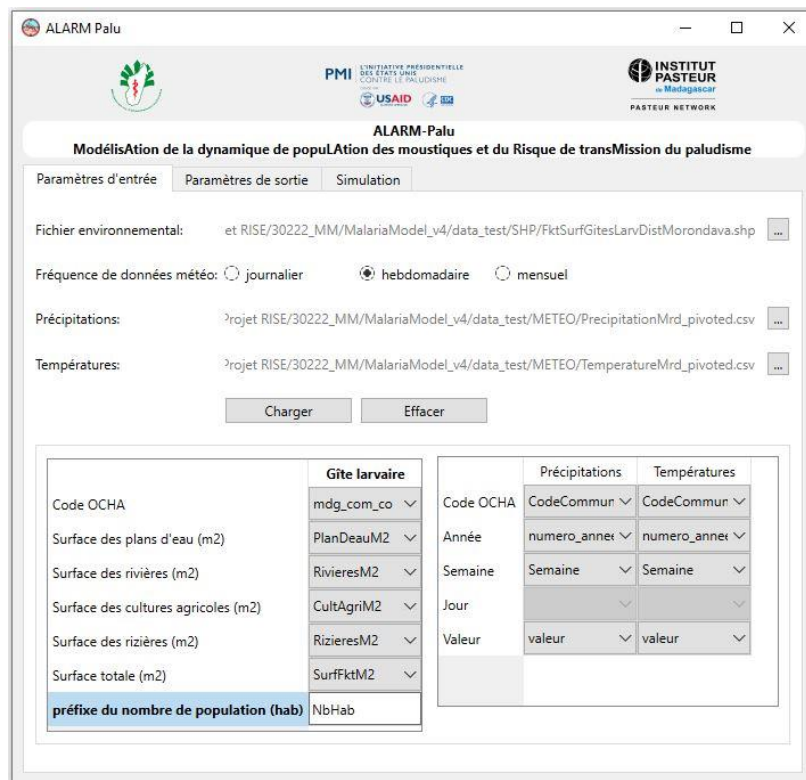


Figure 1 : Interface principale du logiciel ALARM-Palu.

V. Impact

Le logiciel d'aide à la décision pour la lutte contre le paludisme offre une meilleure compréhension de la maladie, renforçant ainsi les efforts de lutte. Son transfert, après finalisation des documents d'utilisation, suite aux échanges avec le PNLN, assurera une intégration rapide améliorant la prise de décision.

| EPI-RC-mCCM | | Evaluation de l'efficacité de l'extension de la prise en charge communautaire du Paludisme non compliqué à tout âge dans le District de Farafangana | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Andres GARCHITORENA | | Email : andres@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA , Unité d'EPI-RC, aharim@pasteur.mg | | Date de rédaction 15/01/2024 Lieux des travaux Farafangana, Madagascar Budget total 615360,60 € | |
| Co-investigateur hors IPM : - Laura Steinhardt , CDC, Atlanta (USA) | | | |
| Date de début : 01/10/2019 | Date de fin : 31/03/2023 | Durée (mois) : 42 | |
| Financements : USAID/PMI | | | |
| Mots-clés : Madagascar, paludisme, prise en charge communautaire, essai randomisé en grappes, recours aux soins | | | |

I. Contexte et justification

Le fardeau du paludisme est élevé à Madagascar, où l'accès aux soins de santé primaire reste un défi. La Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant au niveau communautaire (PCIMEc) a montré son efficacité pour la réduction de la morbi-mortalité des enfants de moins de 5 ans pour la pneumonie, le paludisme et la diarrhée. Certains pays, dont Madagascar, commencent à exprimer un intérêt pour l'extension de la prise en charge communautaire des cas de paludisme (PCCP) non compliqué à tout âge. Des études avec une méthodologie rigoureuse 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 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 âgés 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 ;
- Evaluer le coût de l'extension de la PCCP à tout âge.

III. Méthodes

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

- Bras non interventionnel : prise en charge (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, 3 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 taux de recours aux soins pour la fièvre et de diagnostic du paludisme ont presque triplé dans les deux bras d'étude (de moins de 25 % à plus de 60 %), principalement en raison de l'augmentation des soins au niveau des AC. L'intervention mCCM a donné lieu à des améliorations supplémentaires pour les personnes de plus de 5 ans dans le groupe d'intervention (« Rate ratio (RR) ») pour le taux de TDR effectués chez les 6-13 ans = 1,65 ; IC95% : 1,45-1,87), mais les augmentations n'ont été significatives que dans les analyses de données de consultation. L'intervention mCCM était associée à des augmentations plus importantes pour les populations vivant plus loin des centres de santé (RRRDT6 – 13 ans = 1,21 par km ; IC 95% : 1,19-1,23). Nos résultats ont montré que l'intervention mCCM n'était pas associées à des augmentations significatives de recours aux soins ou prise en charge dupaludisme, ce qui 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. La prévalence du paludisme a légèrement augmenté au cours de la période d'étude.

Les analyses des données qualitatives ont montré une acceptabilité 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 finale. Les résultats de l'étude ont été présentés à l'hôtel Radisson le 02 Juin 2023 aux partenaires et aux responsables du Ministère de la Santé Publique (MinSanP) au niveau national.

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

- **Expanding community case management of malaria to persons of all ages can contribute towards universal access to malaria diagnosis and treatment: results from a cluster-randomized trial in Madagascar.** [Andres Garchitorena](#). American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Du 18 au 22 octobre 2023. Chicago, USA.

| EPI-RC-MHURAM | | Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas in Madagascar | |
|---|------------------------------------|---|---|
| Correspondant : Rila RATOVOSON | | Email : rila@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 12/02/2024 |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra RANDREMANANA , Unité d'EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg | | | Lieux des travaux Moramanga, Madagascar |
| Date de début : 01/10/2012 | Date de fin : 31/12/2024 | Durée (mois) : 146 | Budget total 88 895 € |
| Financements : Institut Pasteur de Madagascar | | | |
| Mots-clés : Madagascar, cohorte, santé, mortalité | | | |

I. Contexte et justification

Les observatoires de population dont le schéma d'étude est assimilé à une cohorte de population ont montré leur importance et leur fiabilité dans les pays en développement, où la charge de morbidité et de mortalité est élevée. A Madagascar, sauf dans la capitale et les grandes villes, les naissances, les décès, et surtout les causes de décès ne sont pas enregistrés exhaustivement. A cette méconnaissance s'ajoute le manque d'informations sur l'état de santé des populations. Les données pouvant être recueillies dans une cohorte de population ne se limitent pas seulement aux données démographiques, d'autres informations sur les facteurs de risque de maladies peuvent y être collectées, des recherches multidisciplinaires peuvent être réalisés aussi. Moramanga a été identifié comme un site d'étude de l'IPM pour le développement de recherches cliniques. Depuis le recensement initial entre 2012 et 2014, trois communes ont été incluses dans cette cohorte de population appelée « Moramanga Health survey in Urban and Rural Areas, Madagascar » ou MHURAM cohorte : la commune urbaine de Moramanga, et les 2 communes rurales d'Ampasimpotsy et Ambohibary. Par la suite, des suivis périodiques ont été réalisés dont le premier en 2016, le deuxième entre octobre 2019 et mars 2020, et le plus récent s'est déroulé en 2023.

II. Objectifs

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

III. Méthodes

Un suivi de la population par passage répété a été effectué en 2023, il permet de renseigner sur les événements démographiques tels : les naissances, les décès, et les migrations. Les enquêteurs ont effectué des visites de tous les ménages à l'adresse fournie lors du dernier passage. Une mise à jour des informations a été effectuée auprès des anciens ménages retrouvés. Dans le cas où le ménage a déménagé, les informations concernant le départ ou un éventuel décès sont recueillies auprès du voisinage. Les informations sur les nouveaux ménages arrivés dans la zone d'étude ont été aussi recueillies. Concernant les sujets décédés, une autopsie verbale est réalisée dans les ménages où il y a eu des déclarations de décès depuis moins de 12 mois.

IV. Résultats et discussion

Le suivi au niveau de la commune urbaine de Moramanga a été réalisé de novembre à décembre 2023. La ville de Moramanga est composée de 13 fokontany avec 49 726 habitants enregistrés dans la cohorte MHURAM depuis le recensement initial jusqu'au dernier suivi de 2019-2020. Durant le 3ème suivi, les informations de 39 982 individus (80,4%) ont été mises à jour dont 28 733 (57,8%) ont été retrouvés dans les fokontany et 11 249 (22,6%) ont déménagé en dehors de la commune urbaine de Moramanga. Depuis le dernier suivi, 721 décès ont été enregistrés dont 119 étaient survenus en 2023. Parmi ces décès, 118 ont accepté d'être interviewé pour une autopsie verbale afin de rechercher les causes du décès. Les données sont en cours d'analyse.

Durant cette période, des consultations médicales gratuites ont été organisées par l'IPM en collaboration avec le Centre Hospitalier de Référence du District (CHRDII) de Moramanga. Pendant deux jours consécutifs, 616 patients sont venus au site de l'IPM et ont bénéficié de prise en charge gratuite de leur maladie. En outre, un dépistage gratuit du diabète a été également réalisé auprès de 122 individus.

V. Impact

La cohorte de population à Moramanga permet de fournir des données précises du fait de son exhaustivité. En plus du recensement et des suivis, la documentation des causes de décès contribuera à long terme à optimiser les stratégies de santé publique pour le district de Moramanga. Les recherches réalisées dans ce site pourront aussi contribuer à améliorer les politiques de santé publique à Madagascar.

| EPI-RC-MIARINA | | Amélioration de la prise en charge globale de la tuberculose et de l'infection VIH en milieu carcéral à Madagascar | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Elodie CHEVALLIER Fanjasoa RAKOTOMANANA Chiarella MATTERN | | Email : chevallier@pasteur.mg fanja@pasteur.mg chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg | | Date de rédaction 15/02/2024 Lieux des travaux Antananarivo, Mahajanga, Manakara, Madagascar Budget total 1 625 450,07 € | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Ministère de la Santé Publique (MinSanP) : Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNLT)/Programme National de Lutte contre les IST et SIDA (PNLIS) - Ministère de la Justice (MINJUS) : Direction générale de l'Administration Pénitentiaires (DGAP)/Direction de l'Humanisation de la Détention et de la Préparation à la Réinsertion Sociale (DHDPRES) - Commission Épiscopale Santé/Aumônerie Catholique Prison/Église Catholique Apostolique Romaine (CES/ACP/ECAR) - Humanité & Inclusion (HI) - Positive Planet International (PPI) | | | |
| Date de début : 01/10/2019 | Date de fin : 30/09/2023 | | |
| Financements : Expertise France (EF)/ L'Initiative | | | |
| Mots-clés : Tuberculose, VIH, anthropologie, Établissement pénitentiaire, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Bien souvent dans le monde, la santé des personnes détenues n'est pas considérée comme une priorité. Le manque de moyen mis à disposition, ajouté aux contraintes imposées par le contexte carcéral rendent l'accès aux soins, et notamment le recours aux ressources sanitaires en dehors de la prison plus difficile que pour la population générale. Ce projet novateur s'est déroulé dans 4 établissements pénitenciers (EP) : Antanimora (Antananarivo), Manakara, Mahajanga et Toamasina. Il a tenté, 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 a été mis en place. L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), en tant que porteur du projet, est le coordonnateur de l'ensemble des activités menées avec les partenaires et met en œuvre deux études : i) Recherche opérationnelle sur l'épidémiologie de la tuberculose et du VIH à la Maison Centrale d'Antanimora (MCA) Antananarivo ; ii) Étude anthropologique : analyse de situation et parcours de soins des patients incarcérés.

II. Objectifs

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

Objectifs spécifiques : amélioration de la prise en charge globale de la TB et de l'infection VIH dans 4 EP à travers la mise en place (i) d'un comité interministériel ; (ii) d'un dispositif de prévention et de prise en charge ; et (iii) d'un dispositif d'accompagnement psychosocial et de réinsertion économique des personnes

détenues atteintes de tuberculose et/ou de l'infection VIH en milieu carcéral et post-carcéral. Les deux études (anthropologique et recherche opérationnelle) permettent la production de données probantes créant des conditions favorables à un passage à grande échelle.

III. Méthodes

Activités de coordination. Appui à la mise en place d'une dynamique multisectorielle au niveau des institutions gouvernementales et de leurs principaux partenaires : organisation du comité de pilotage, groupe de travail et atelier de restitution.

Recherche opérationnelle. Cette activité implique l'unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique (EPI-RC) et l'unité des Mycobactéries de l'IPM. Elle est composée de 2 volets, un volet d'étude transversale de 3 mois et une étude de cohorte prospective de 21 mois (9 mois de recrutement et 12 mois de suivi). Pour l'enquête transversale, 750 sujets ont été prévu d'être 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 tuberculose, des recueils d'échantillons biologiques pour la recherche de BAAR ont été réalisés. Pour l'étude de cohorte prospective : il était prévu d'inclure 300 à 400 nouveaux détenus entrants ou incarcérés depuis moins de 2 ans, tous les malades atteints de tuberculose 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 (QFT), 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 écarts entre les cadres règlementaires régissant la prise en charge de la TB et du VIH en milieu carcéral et les pratiques réelles mises en œuvre au sein des établissements pénitentiaires (EP). Trois établissements ont été choisis sur la base de trois critères : effectif total de personnes détenues, qualité des infrastructures et qualité de la prise en charge de la TB et du VIH. Trois méthodologies de collecte de données ont été mobilisées : une centaine d'entretiens semi directifs (personnes détenues, agents pénitentiaires et professionnels en charge de la santé, acteurs institutionnels et de coordination de la lutte contre la TB et le VIH), 8 focus groups et revue documentaire.

IV. Résultats et discussion

Ce rapport porte spécialement sur les suivis de la cohorte. L'année 2023 a été également marquée par des ateliers de restitution en vue d'une mobilisation des acteurs en milieu carcéral.

Recherche opérationnelle

Sur 523 personnes détenues sélectionnés et éligibles, 305 (58,3%) ont été inclus dans la cohorte dont 194 hommes et 111 femmes, sexe ratio H/F (1,77). L'âge médian des participants a été de 31 ans (intervalle interquartile 23,9 – 40,4) dont 1 mineur. Parmi les sujets inclus, 254/305 (83,3%) ont pu être catégorisés, 47 participants ont eu des résultats de test QFT « indéterminés », 4 participants ont été sortis de l'étude dont un sur décision médicale et trois par défaut de test QFT. Au total, les trois groupes à l'inclusion ont été constitués de : 4 cas de TB maladie, 146 cas de TB infection latente (test QFT positif à l'inclusion), 104 détenus inclus dans le groupe « sain » (QFT négatif à l'inclusion). Au cours des suivis, 54 participants ont présenté une toux productive. Parmi eux, 8 cas (14%) ont été confirmés bactériologiquement : 1 à la microscopie, 4 à la culture et 3 au GeneXpert.

Selon les groupes constitués à l'inclusion :

- Les 4 cas de TB pulmonaire maladie initialement recrutés dans le groupe « TB maladie » ont été référés et pris en charge au niveau du CDT de la MCA ;
- Parmi les 146 participants du groupe « TB infection latente », 7 cas sont devenus « TB maladie » au cours de leurs six premiers mois de suivis (1 à M1, 1 à M2, 1 à M3, 2 à M4 et 2 à M6). Ils ont tous terminé leur traitement ;
- Parmi les 104 participants suivis dans le « groupe sain », 29 sont devenus groupe « TB infection latente » dont 26 à M6 (soit 25%) et 3 à M12 (2,9%). Puis, un cas est devenu « TB maladie » deux mois après son changement de statut en TB infection latente. Au total, 15 participants du groupe « sain » ont eu des résultats de test QFT « indéterminé ».

Étude anthropologique

Le 26 et 27 janvier 2023, un atelier rassemblant les parties prenantes, portant sur la mise en contexte, enjeux, besoins et problématiques a été organisé par l'IPM.

V. Impact

Ce projet a permis d'avoir une meilleure connaissance de la TB et de l'infection VIH en milieu carcéral, et de proposer une prise en charge améliorée et adaptée tout en consolidant les interactions entre le MinSanP et MINJUS. Suite à l'atelier de janvier 2023, un deuxième atelier avec mobilisation des acteurs du milieu carcéral a eu lieu les 2 et 3 mars 2023 à Antananarivo. Le but était de fédérer les acteurs du milieu carcéral pour aboutir à une concertation collective concernant les réponses, les expertises et les innovations à apporter pour améliorer efficacement et durablement les conditions de vie des personnes détenues. Cet atelier a abouti à la création d'une plateforme des acteurs du milieu carcéral pilotés par des ONG impliquées et proactives.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Etude de cohorte prospective de la tuberculose en milieu carcéral, Antananarivo, Madagascar.** Rabetomboasa RM, Randrianarisoa MM, Bernardson B, Ranaivomanana P, Chevallier E, Randrianirisoa SAN, Rakotosamimanana N, Randremanana RV, Rakotomanana E, Congrès EPITER-ADELFI. 2023. Lomé, Togo.
- **La naissance d'une équipe en transfert de connaissances au sein d'une institution en santé publique à Madagascar et Parole aux courtiers et courtières de connaissances « success story » du projet MIARINA.** Razaf M, 90^e Congrès ACFAS. Du 8 au 12 mai 2023. Montréal, Canada.

| EPI-RC-MRP | | Paludisme chez les populations enclavées : mise à l'échelle d'outils pour la modélisation de l'accessibilité géographique à l'échelle locale dans le sud-est de Madagascar | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Andres GARCHITORENA | | Email : andres@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité d'EPI-RC, fanja@pasteur.mg | | Date de rédaction 15/01/2024 Lieux des travaux Manakara, Vohipeno, Farafangana, Madagascar Budget total 75 872 USD | |
| Co-investigateur hors IPM : - Felana IHANTAMALALA , ONG Pivot | | | |
| Date de début : 01/04/2021 | Date de fin : 31/03/2023 | Durée (mois) : 24 | |
| Financements : USAID/PMI | | | |
| Mots-clés : Madagascar, paludisme, prise en charge communautaire, recherche de soins | | | |

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 aborde 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 OSM ;

- 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 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 19 144 km² de superficie dont 439 594 bâtiments, 85 676 rizières, 50 869 km de routes et de sentiers pédestres et 1 717 km de rivières et de ruisseaux. Cela représente 100% des districts de Farafangana, Vohipeno et Manakara initialement inclus, plus ceux de Vondrozo et Vangaindrano. Pour garantir la qualité des cartes, une deuxième étape de validation a été faite pour chaque tuile (carré de 1km x 1km) par un cartographe différent de celui qui a cartographié la tuile. Nous avons également finalisé des 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. Enfin, nous avons collecté les noms des villages et hameaux pour Farafangana, Manakara et Vohipeno lors des missions terrain en collaboration avec les AC de ces districts, et le personnel d'Inter Aide et d'ACCESS.

Outil d'accessibilité géographique

Un outil a été conçu pour aider à la planification de programmes et de missions, pour une utilisation avec ordinateur ou tablette (avec internet) et dispose de plusieurs fonctionnalités : un estimateur d'itinéraires, un filtre géographique pour visualiser des ménages enclavés ou proches des structures sanitaires et des cartes très précises de distribution spatiale de l'accès géographique aux soins. Il est disponible sur le lien : <https://mrp.pivot-dashboard.org/>.

Une application peut également être directement téléchargée sur smartphone : OsmAnd (OSM Automated Navigation Directions). Elle utilise les données OSM cartographiées et permet la navigation grâce à l'utilisation du GPS de l'appareil. Elle peut être utilisée en voiture, à pied ou à vélo et les fonctionnalités principales sont accessibles avec ou sans connexion internet. Toutes les données de cartographie de Madagascar peuvent être stockées sur la mémoire de l'appareil.

Restitution finale

Les résultats de l'étude ont été présentés aux partenaires et aux responsables du Ministère de la Santé Publique à l'hôtel Radisson le 2 juin 2023.

V. Impact

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

| EPI-RC-PvSTATEM | | Tests sérologiques et traitement du paludisme à Plasmodium vivax à Madagascar et en Ethiopie | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Rindra V RANDREMANANA | | Email : rrandrem@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Benoit WITKOWSKI, Unité GBP, bwitkowski@pasteur.mg - Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA, UP, milijaon@pasteur.mg - Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA, Unité d'EPI-RC, elliottfara@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité d'EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS, Unité d'IMI, schoenhals@pasteur.mg | | Date de rédaction 14/02/2024 Lieu des travaux Mandoto, Madagascar Budget total 2 050 509 € | |
| Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Chris DRAKELEY, London School of Hygien and Tropical Medicine, Londres (Angleterre) - Michael WHITE, Institut Pasteur, Paris (France) - Tamara GILES-VERNICK, Institut Pasteur, Paris (France) - John BRADLEY, London School of Hygien and Tropical Medicine, Londres (Angleterre) - Rob CAN DER PLUIJM, Institut Pasteur, Paris (France) | | | |
| Date de début : 01/10/2022 | Date de fin : 30/09/2027 | Durée (mois) : 60 | |
| Financements : European Health and Digital Executive Agency (HADEA)/Commission Européenne | | | |
| Mots-clés : Madagascar, Paludisme, Plasmodium vivax, Test sérologique et traitement, Santé Publique | | | |

I. Contexte et justification

L'élimination et le contrôle du paludisme à *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) nécessite de cibler les hypnozoïtes responsables des infections de rechute. Pour ce faire 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 sont nécessaires. 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. Une intervention communautaire appelée « *P. vivax* Serological Testing and Treatment » ou PvSeroTAT combinant un test sérologique avec des antigènes sélectionnés de *P. vivax*, pouvant détecter une exposition récente et prédire une probable rechute, avec un schéma thérapeutique sûr et efficace avec la primaquine pourraient être mise en place dans le but de cibler le réservoir hypnozoïte.

II. Objectifs

L'objectif principal de ce projet pluridisciplinaire est de démontrer l'efficacité de l'intervention basée sur le test sérologique de *P. vivax* et le traitement à la primaquine. Les trois objectifs spécifiques de l'étude sont : (1) Évaluer la sécurité et l'efficacité du PvSeroTAT à l'échelle communautaire ; (2) Évaluer l'acceptabilité de PvSeroTAT par la communauté ; et (3) développer et évaluer les technologies mobiles pour une mise en œuvre efficace de PvSeroTAT.

III. Méthodes

L'étude sera menée dans le district de Mandoto, district connu comme ayant une proportion élevée de paludisme à *P. vivax*. Pour atteindre les objectifs, trois volets seront mis en place :

- Volet 1 : Un essai randomisé en grappes en 2 bras (12 clusters par bras) pendant 12 mois. Dans le bras témoin, la prise en charge de routine des cas de paludisme sera réalisée selon les recommandations du Ministère de la Santé Publique. Dans le bras interventionnel, un test sérologique sera réalisé pour la recherche d'infection récente à *P. vivax* associée à une prise en charge avec la primaquine.
- Volet 2 : Evaluation à l'aide d'une approche qualitative participative et rapide pour déterminer les facteurs socio-culturels pouvant influencer la faisabilité et l'acceptabilité du PvSeroTAT.
- Volet 3 : Evaluation des besoins pour la mise à l'échelle de la stratégie « mHealth » lors du déploiement de la stratégie PvSeroTAT.

Les deux premiers volets seront mis en œuvre par l'IPM. La première étape de l'étude consiste à effectuer une enquête transversale afin d'avoir une idée de la prévalence du paludisme à *P. vivax* dans la zone d'étude, elle sera réalisée en même temps que l'enquête qualitative.

IV. Résultats et discussion

Le protocole de l'enquête transversale a reçu l'approbation du Comité d'éthique de la Recherche Biomédicale de Madagascar en juillet 2023. En vue de préparer la collecte de données, nous avons identifié les grappes d'étude (hameaux) sur la base de plusieurs critères dont : l'accessibilité géographique, le niveau d'insécurité, le nombre de la population. Cinq missions de faisabilité ont été menées sur place que ce soit avant le choix des hameaux ou après. Du 27 novembre au 9 décembre 2023, une enquête de recensement a été réalisée auprès de 33 grappes dans le district de Mandoto. Au total, nous avons visité 2 907 maisons incluant 3 500 ménages comprenant 15 794 individus. Nos données ont montré que les sujets de 6 mois et plus représentaient 99% de la population et 85% ont eu 5 ans et plus.

Pour le volet qualitatif, une partie de la première mission de collecte de données a été réalisée du 23 octobre au 9 novembre 2023 dans le hameau d'Ankazomanga. Dix entretiens semi-directifs, quatre marches transects, deux évaluations de la mobilité des gens dans la zone d'étude ont été réalisés. Les premières données sont en cours de transcription, de traduction et d'analyse.

V. Impact

- Possibilité de 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 ;
- Orientation stratégique dans la lutte contre le paludisme.

| EPI-RC-Rage CTAR | | Analyses des données de surveillance et de prophylaxie de la rage humaine à Madagascar 2023 | |
|--|-------------------|---|--|
| Correspondant : | | Email : | |
| Katerina ALBRECHTOVA , CIRAD & EPI-RC Eliharintsoa RAJAONARIMIRANA , EPI-RC Véronique CHEVALIER , CIRAD & EPI-RC | | veronique.chevalier@cirad.fr Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : | | Date de rédaction 28/02/2024 Lieux des travaux Madagascar | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Fanjasoa Rakotomanana, Unité d'EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Reziky MANGAHASIMBOLA, Unité d'EPI-RC, mreziky@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, Unité d'EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Ravo RAMIANDRASOA, Service Médical, ravo@pasteur.mg - Vincent LACOSTE, Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité d'EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg | | | |
| Co-investigateurs hors IPM : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Dany Bakoly RANOARITIANA, Direction de la Veille Sanitaire et de la surveillance épidémiologique et de la Riposte (DVSSER), Ministère de la Santé Publique - Virginie RAJAONARIVONY, Service de Lutte contre les Maladies Emergentes et Ré-émergentes (SLMER), Ministère de la Santé Publique | | | |
| Date de début : | Date de fin : | Durée (mois) : | |
| 01/01/2023 | 31/12/2023 | 12 | |
| 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 lié à rage d'ici 2030. Les objectifs secondaires sont de : (i) décrire les dynamiques, distributions et caractéristiques des recours à la PPE ; et (ii) confronter les données sur l'approvisionnement et l'utilisation des vaccins dans les CTAR.

III. Méthodes

Les fiches renvoyées par les CTAR ainsi que les données du CTAR de l'IPM pour la période 2014-2024 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.

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®. Au cours de l'année 2023, 10 068 patients ont consulté un CTAR, dont 63% (6 361) le CTAR de l'IPM et 37% (3 707) les autres CTAR. Ces chiffres représentent le nombre le plus bas dans la décennie dernière (en moyenne entre les années 2014 et 2022, les CTAR ont reçu 14 042 chaque année) (**Figure 1**). Cette diminution marquante est due à la diminution des consultations au niveau des CTAR périphériques, dont le chiffre cumulé annuel a baissé de 56% par rapport à sa moyenne entre 2014 et 2022. Cependant, le nombre des consultations au niveau d'IPM était 12 % supérieur à sa moyenne entre 2014 et 2022.

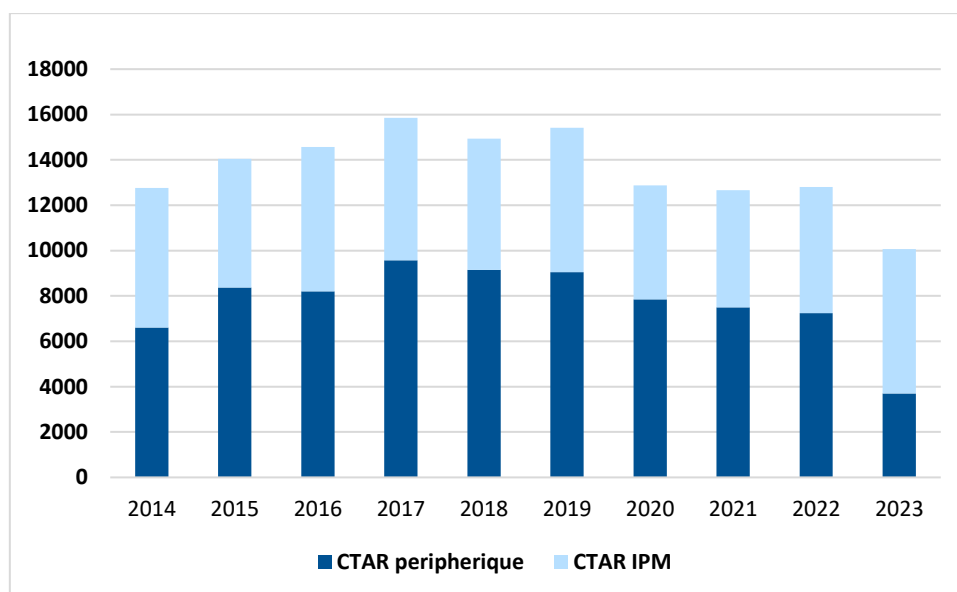


Figure 1 : Nombre de consultations dans le CTAR IPM et l'ensemble des CTARs périphériques de Madagascar.

Avec l'exception de CTAR Ambatomainy, les 31 CTAR périphériques se sont ravitaillés en vaccin pendant 2023 (**Figure 2**). Cependant, une très forte variation existe entre les CTAR au niveau des doses commandées et le niveau de rapportage sur leur utilisation. Le CTAR de IPM s'est approvisionné avec 8 538 doses et le nombre de patients correspond à 75% d'utilisation de ces doses. Les commandes des CTAR périphériques varient entre 30 et 2 120 par année (moyenne : 655, médiane : 500). Après l'IPM, c'est le CTAR d'Antsirabe qui reçoit le plus de patients : 627 en 2023.

Les données sur l'utilisation des doses du vaccin Verorab commandés ne sont pas disponibles pour 12 de 31 CTAR. Pour les CTAR périphériques qui ont envoyé les fiches sur utilisation de leurs commandes, le taux d'utilisation varie entre 0,4% et 115% (moyenne : 27% ; médiane : 20%). A titre d'exemple, selon les données rapportées, le CTAR de Moramanga s'est ravitaillé en 1 250 doses, mais seulement 5 fiches ont été envoyées.

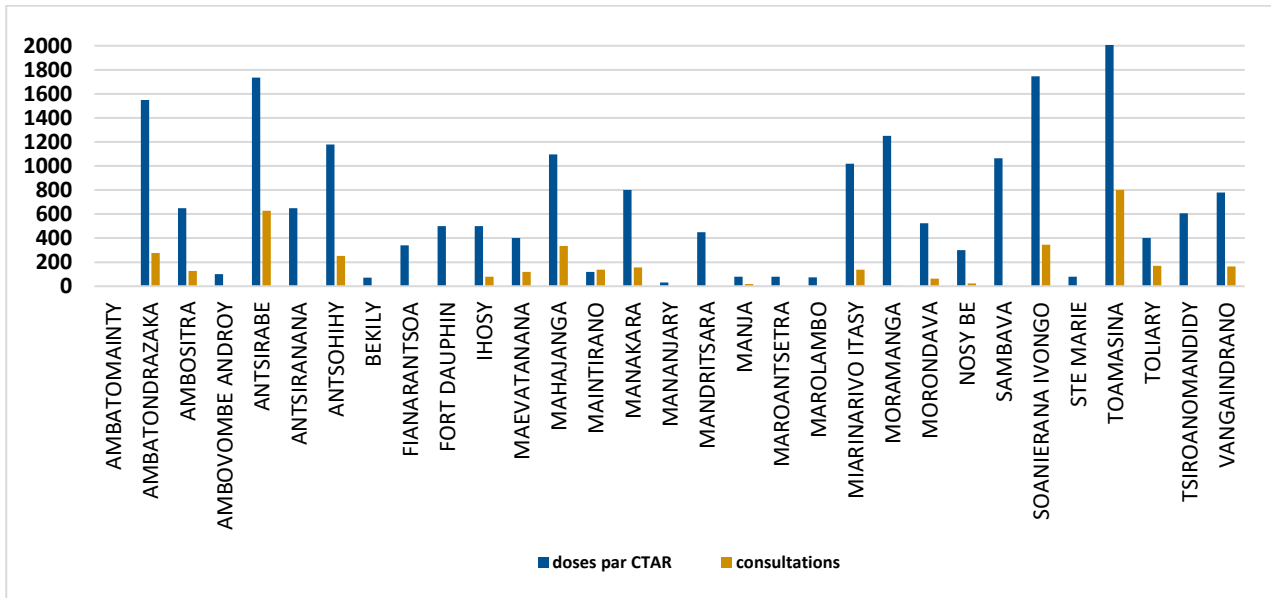


Figure 2 : Doses de vaccin Verorab commandés par les CTAR périphériques versus nombre de consultations en 2023.

Pour les cas traités au niveau des CTAR périphériques, le nombre moyen de lésions était de 3,3 (médiane de 3), au niveau du CTAR IPM, le nombre moyen de lésions était de 2,1 (médiane de 2). Les sites de prédilection des lésions chez les patients traités au niveau de ces CTAR sont les membres inférieurs et supérieurs, respectivement 60% et 26% du nombre total des lésions enregistrées.

La principale espèce responsable de l'exposition était le chien (respectivement 84% et 93% dans les CTAR périphériques et celui de l'IPM), suivi par le chat (respectivement 11% et 6% dans les CTAR périphériques et celui de l'IPM), et les autres espèces (respectivement 15% et 6% dans les CTAR périphériques et celui de l'IPM). Cependant, pour l'ensemble de 150 cas traités – 124 au niveau de CTAR périphériques et 36 au niveau de l'IPM – les données sur l'espèce responsable pour les morsures ne sont pas disponibles.

D'après les histogrammes d'âge des victimes de morsures, nous observons que les enfants entre 5 et 10 ans sont la catégorie la plus touchée. Dans le milieu urbain (les cas pris en charge par l'IPM), la catégorie d'âge entre 20 et 25 ans est la deuxième la plus exposé aux morsures (Figure 3).

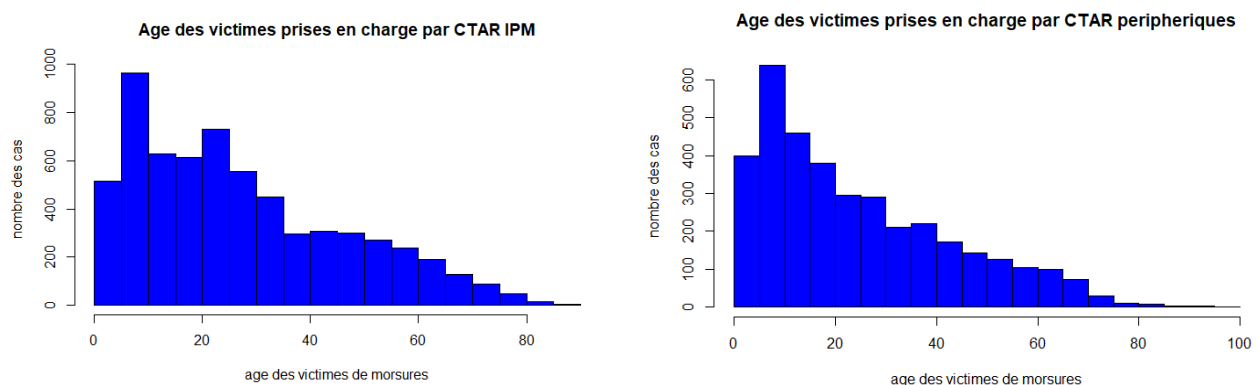


Figure 3 : Histogramme de l'âge des victimes de morsures pour le CTAR de l'IPM et les CTAR périphériques (année 2023).

Les patients ayant eu une exposition de catégorie 1 (l'animal a léché la peau saine du patient) représentent 3,6% des patients des CTAR périphériques et 0,5 % des patients reçus au CTAR IPM. Au sein du CTAR de l'IPM, les patients dont l'exposition se limite au « contact simple » ne reçoivent pas le vaccin. Néanmoins, la proportion de ceux en catégorie 1 qui ont reçu 3 séances de vaccins a été de 4,9% des cas en 2023 (contre 0% en 2022). Au sein de CTAR périphériques 72% des patients ayant eu contact type 1 uniquement ont reçu une vaccination complète (3 doses du vaccin).

Les patients consultant les CTAR ont eu majoritairement une exposition de catégories 2 ou 3 nécessitant une vaccination : 97,4% des patients au CTAR de l'IPM et 91,6% dans les CTAR périphériques. Ces patients ont reçu un protocole vaccinale complet (3 séances de vaccination) dans 92,5% et 89,9% en 2022 et 2023 dans les CTAR périphériques et dans 80,6% et 78,4% en 2022 et 2023 au CTAR de l'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.

| EPI-RC-VACC | | Étude qualitative sur la vaccination de routine des enfants de moins de cinq ans dans deux zones à Madagascar : Antananarivo et Ampanihy | | |
|--|------------------------------------|--|--|-----------------------------|
| Correspondant : Chiarella MATTERN | | Email : chiarellam@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Valentina RAMAROSON , Unité EPI-RC, valentina.ramaroson@pasteur.mg | | Date de rédaction 10/02/2024 Lieux des travaux Antananarivo Ampanihy Budget total 150 629 € | | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Rivomalala RAKOTONAVALONA , Direction du Programme Elargi de Vaccination, Antananarivo (DPEV, Ministère de la Santé Publique, Madagascar) - Anjarasoa MANIRIFARA , USAID ACCESS, Antananarivo (Madagascar) - Patricia NOROLALAO , USAID, Antananarivo (Madagascar) - Christian DAGENAIS , Département de psychologie, Équipe RENARD, Université de Montréal - Aurélié HOT , Département de psychologie, Équipe RENARD, Université de Montréal | | | | |
| Date de début : 01/10/2019 | Date de fin : 31/09/2023 | | | Durée (mois) : 48 |
| Financements : USAID | | | | |
| Mots-clés : Vaccination, anthropologie, transfert de connaissances | | | | |

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 Direction du Programme Elargi de Vaccination (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 la 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 afin de pouvoir fournir aux partenaires les connaissances nécessaires pour l'amélioration de leurs programmes et favoriser l'implication des autres acteurs, notamment des parents, dans la mise en œuvre de ces programmes.

III. Méthodes

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

- Phase 1 (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 2 zones dont 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

Deux notes de politiques ont été élaborées en 2023. La première intitulée « **comment dépasser l'hésitation vaccinale** » a été présentée aux partenaires du projet (USAID, DPEV...) en mars 2023 pour discuter et valider les recommandations de ladite note dans la lutte contre la réticence à la vaccination à Madagascar. A la suite de la demande de l'UNICEF, une deuxième note de politique intitulée « **le calendrier vaccinal : pourquoi est-ce important ?** », a été élaborée pour la présenter aux partenaires pendant l'atelier de mise à jour du plan national stratégique de communication sur la vaccination prévue pour 2024-2027 en décembre 2023. Ces deux notes visent à assurer la prise en compte des résultats de recherche du projet VACC dans l'amélioration de la politique et la stratégie nationale de vaccination à Madagascar.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Obstacles to routine immunization in Madagascar: Structural, relational and cultural constraints.** Ramaroson HJV, Mattern C, Huysmans E, Razafiarimanana H, Brazy-Nancy E, Ranaivoharimina MH, Pourette D. *Vaccine: X*. 2023; 15:100348. doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100348. IF: **3,8**.

| GBP-SH-PV | | Etude du stade hépatique de <i>Plasmodium vivax</i> | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Benoit WITKOWSKI | | Email : bwitkowski@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (200) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Amelie VANTAUX , Unité GBP, avantaux@pasteur.mg | | Date de rédaction 01/01/2023 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 45,000 € | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Steven MAHER , University of Georgia, Athens (Etats-Unis) | | | |
| Date de début : 01/01/2023 | Date de fin : 31/12/2023 | Durée (mois) : 12 | |
| Financements : Medicine for Malaria Venture (Suisse) sous-réceptiendaire de University of Georgia | | | |
| Mots-clés : Plasmodium vivax, stade hépatique, infections expérimentales | | | |

I. Contexte et justification

Plasmodium vivax un des agents responsables du paludisme. C'est un parasite endémique principalement en Asie du Sud et du Sud Est ainsi qu'en Amérique du Sud. Il est présent très largement en zone tropicale et en particulier à Madagascar. En Afrique ce parasite implique une problématique de santé publique principalement à Madagascar et en Ethiopie. Outre l'impact individuel conduisant à des crises palustres répétées, cette caractéristique limite les initiatives de contrôle du paludisme. Les limitations pour Contrôler le paludisme à *P. vivax* est surtout la résultante d'une biologie particulière du parasite qui possède, en persistant à l'état d'hypnozoïtes hépatiques, une transmissibilité accrue et une résilience importante du fait de l'insensibilité de ce stade à la majorité des traitements. En ce qui concerne les thérapeutiques existantes, ces molécules sont parfois d'usage complexe du fait de leur toxicité. La mise en évidence de nouveaux traitements ciblant ce stade est donc une thématique d'intérêt en santé publique. L'identification de nouveau traitement est cependant délicate car devant passer par la mise en place d'un modèle visant à infecter des cellules de foie humaines par des parasites extraits de moustiques infectés. Dans ce contexte, la mise en place de nouvelles voies thérapeutiques est essentielle et cette recherche ne peut raisonnablement être faite qu'en mettant en place ce modèle spécifique *in vitro* du stade hépatique du parasites, quasi exclusivement réalisable en zones d'endémie, ce qui entend la mise en place de capacités et d'infrastructures spécifiques. La mise en place de ce modèle implique l'accès à des parasites au stade sporozoïte (stade terminal dans le vecteur permettant l'infection de l'homme). Le rationnel de ce projet est donc de rendre possible l'accès à ce stade spécifique à Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif primaire de ce projet est la mise en place à Madagascar de technologies et capacités permettant l'étude du stade hépatique de *P. vivax* avec la perspective d'évaluer de nouvelles molécules antipaludiques, incluant l'application des méthodologies, l'amélioration d'infrastructures et les formations.

L'objectif secondaire est de disposer d'un modèle permettant l'étude fine de la biologie du parasite.

III. Méthodes

La méthodologie princeps est l'infection expérimentale de moustique *Anopheles arabiensis* femelles par ingurgitation de sang sur membrane. Le principe consiste à partir de prélèvements sanguins réalisés sur site de proposer aux moustiques de s'alimenter sur une membrane synthétique recouvrant du sang de patient impaludés et maintenu à 37°C. La mise en évidence d'infections se fait par la suite par dissection des moustiques et observation microscopique des estomacs et des glandes salivaires.

IV. Résultats et discussion

La mise en œuvre de ce projet en 2023 a permis à l'IPM de mettre en place un laboratoire de sécurité spécifique pour conduire ces études. En particulier cette structure permet la manipulation en sécurité de moustiques infectés.

En termes de recrutement et formation, ce projet a permis le recrutement d'une chercheuse spécialiste de ces activités, le recrutement et la formation d'une collaboratrice locale ainsi que la formation de 3 agents IPM à l'élevage des vecteurs, à l'infection expérimentale et à la dissection de vecteur. Le support du projet nous a permis l'établissement d'un insectarium de terrain, situé au sein du dispensaire du village de Mandoto, en vue de réaliser ces activités dans le futur.

En termes de réalisation nous avons mis en place des infections expérimentales qui sont maintenant fonctionnelles et qui permettent l'accès au stade sporozoïte du parasite. D'un point de vue scientifique, les premières tentatives d'infections ont été fructueuses.

V. Impact

En termes d'impact, le support financier et cette activité vont permettre la mise en place des nouveaux axes de recherches qui à ce jour n'existent pas à Madagascar.

| GBP-TES-OMS | | Analyse moléculaire de la résistance des parasites aux antipaludiques en Afrique | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Benoit WITKOWSKI | | Email : bwitkowski@pasteur.mg Tél : +261 323 591 519 | Date de rédaction 28/02/2024 |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Camille ROESCH , Unité GBP, croesch@pasteur.mg | | | Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo |
| Date de début : 01/11/2023 | Date de fin : 31/06/2024 | Durée (mois) : 8 | Budget 120K USD |
| Financements : OMS | | | |
| Mots-clés : <i>Plasmodium falciparum</i> , résistance, efficacité thérapeutique | | | |

I. Contexte et justification

L'émergence en Afrique de la résistance de l'agent causal du paludisme aux antipaludiques de première ligne et en particulier aux dérivés d'artémisinine (ACT) est maintenant largement confirmée. Initialement restreinte à la zone Asie du Sud Est, la circulation de parasites résistants aux ACT se retrouve aujourd'hui dans plusieurs pays d'Afrique. Cette émergence, quoique à ce jour, restreinte à certaines zones pourrait suivre une dynamique d'expansion à tout le continent. La surveillance est majoritairement basée sur l'évaluation régulière de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques. Quoique primordiale, cette approche reste peu discriminante pour caractériser finement la résistance des parasites. Dans ce contexte, une surveillance active de la circulation des parasites résistants et de l'efficacité thérapeutique des traitements en usage est essentielle. Dans ce projet nous proposons de compléter les études thérapeutiques conduites dans plusieurs pays d'Afrique par une analyse moléculaire de la résistance des parasites.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'apporter une mesure de la circulation des parasites résistants dans les zones d'étude du projet (Afrique centrale et Afrique de l'Est) et d'apporter une confirmation moléculaire des potentiels échecs thérapeutiques observés.

Plus spécifiquement, l'objectif est de réaliser une cartographie des stigmates moléculaires de résistance dans les zones d'étude de ce projet et leur éventuel impact sur l'efficacité clinique des antipaludiques.

III. Méthodes

Le matériel d'étude est des échantillons sanguins (dried blood spot) collectés à l'inclusion de participants, à des études d'efficacité thérapeutique conduite dans les différentes zones d'étude, présentant un paludisme non compliqué à *P. falciparum*. Dans un second temps ce prélèvement est réitéré en cas de réapparition des symptômes et/ou persistance parasitaire. L'analyse moléculaire consiste soit au séquençage des gènes d'intérêt pour lesquels les polymorphismes sont associés à la chimiorésistance du parasite (K13, pfmdr1, pfcr, DHPS, DHFR). La méthodologie utilisée est un séquençage nouvelle génération d'amplicons. En parallèle, l'amplification de gènes associée à la résistance du parasite est réalisée par real-time PCR. La confirmation des échecs thérapeutiques se fait par comparaison des profils allélique entre les échantillons collectés à l'inclusion et ceux collectés en cas d'échecs putatifs.

IV. Résultats et discussion

Ce projet a débuté fin 2023 et les résultats obtenus jusqu'ici ne peuvent être encore disséminés.

La mise en place de ce projet a toutefois permis la formation de deux collaboratrices locales aux techniques moléculaires et au recrutement d'une chercheuse postdoctorante pour coordonner ces formations et ce projet.

V. Impact

Les données qui vont être obtenues auront un impact local, à l'attention des programmes nationaux de lutte, pour mieux définir leur politique de traitement en cas d'émergence de résistances et/ou d'efficacité thérapeutique inadéquate. Ces résultats auront aussi un impact plus global en permettant de suivre en temps réel la diffusion des résistances aux antipaludiques en Afrique.

| IMI-CRTS-UNICEF | | Caractérisation de la réponse immunitaire spécifique contre SARS-CoV-2 chez les donneurs de sang à Antananarivo | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Matthieu SCHOENHALS | | Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité d'IMI, solohery@pasteur.mg - Olifara ANDRIATEFY , Unité d'IMI, olifara@pasteur.mg - Diary Juliannie Ny MIORAMALALA , Unité d'IMI, diaryjuliannie@pasteur.mg | | Date de rédaction 28/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Zely Arivelo RANDRIAMANANTANY , Ministère de la Santé Publique (MinSan), Madagascar - Paquerette Hanitriniala SAHONDRANIRINA , MinSan, Madagascar - Fenosoa Anita Mireille TSATOROMILA , CRTS (Centre régional de transfusion sanguine), Antananarivo (Madagascar) | | Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo | |
| Date de début : 01/12/2021 | Date de fin : 31/12/2023 | Durée (mois) : 25 | |
| Financements : UNICEF | | Budget 50K € | |
| Mots-clés : SARS-CoV2, variant, ELISPOT, lymphocyte T, anticorps | | | |

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 appelée variant sud-africain, dans le pays. Au pic de la deuxième vague, le 12 avril 2021, Madagascar comptait 31 617 cas confirmés et 538 décès liés à la COVID-19. L'introduction de ce nouveau variant a joué un rôle crucial dans la survenue de la deuxième vague selon les résultats de notre étude sérologique. L'immunité acquise lors des deux premières vagues n'a pu empêcher l'arrivée de la troisième vague bimodale de janvier 2022. L'impact qu'ont eu ces vagues successives sur les répertoires cellulaires et humorales est à l'heure actuelle inconnu.

II. Objectifs

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

III. Méthodes

Entre janvier et avril 2022, des échantillons de sang ont été collectés chez les donneurs au CRTS-Analamanga. Un prélèvement de 20 mL a été effectué dans des tubes citratés à partir des poches de sang, puis l'échantillon traité immédiatement au laboratoire d'Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses dans les quatre heures suivant le prélèvement. Les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) ont été isolées et cryoconservées à -80°C. Le plasma a été conservé à -20°C. Le test ELISPOT a été effectué sur les PBMCs pour identifier les lymphocytes T spécifiques aux souches de SARS-CoV2 (W, B, D, et O). La technologie Luminex a été utilisée pour doser les anticorps anti-spike RBD et NP IgG et IgA de SARS-CoV-2 dans les sérums.

IV. Résultats et discussion

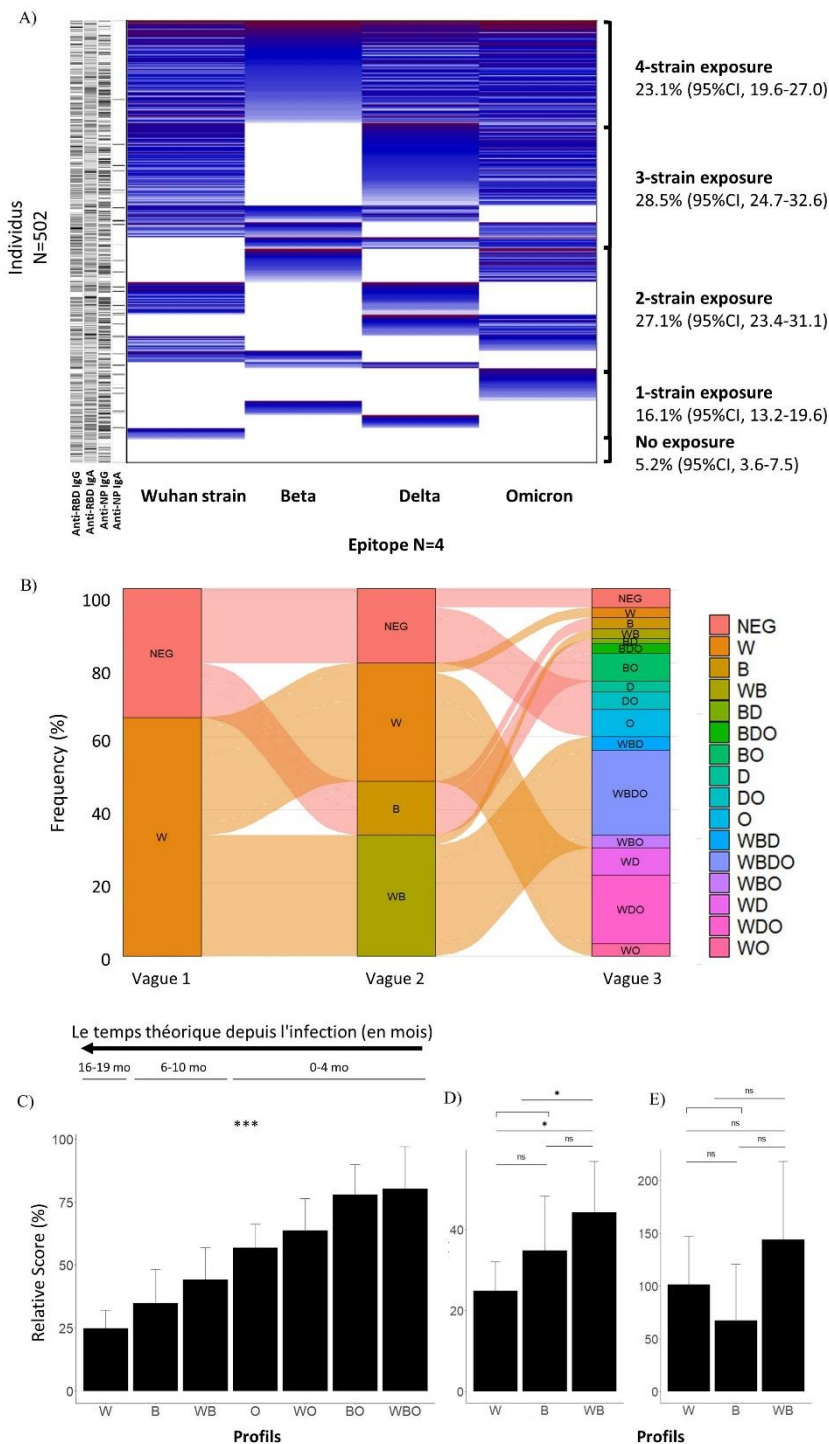


Figure : Description des profils d'exposition de la population, l'évolution au cours des 3 vagues épidémiques et investigation de la réactivité croisée. A) Description des profils d'exposition à SARS-CoV-2 et ses variants B) Évolution des profils lors des 3 vagues épidémiques à Madagascar. C) La réactivité croisée delta entre les 7 profils a montré une diminution significative entre le profil récent (WBO) et les profils plus anciens (W). D) La réactivité croisée avec le variant Delta entre les expositions simples (W ou B) et les expositions doubles (WB). E) La réactivité croisée avec le variant Omicron entre les expositions simples (W ou B) et les expositions doubles (WB) ns, non significatif ; W, souche de Wuhan ; B, Beta ; D, Delta ; O, Omicron.

Les résultats ont montré quatre groupes d'exposition distincts chez les donneurs, composés de 16 profils. Environ 23,1% présentaient une quadruple exposition à au moins une des souches (W, B, D, et O), 28,5% une exposition à au moins une des trois souches, 27,1% une double exposition à au moins une des deux souches, 16,1% une exposition à au moins une de chaque souche, et 5,2% sans exposition. En résumé, 94,8% des échantillons ont produit de l'IFN-γ lors de la stimulation avec les antigènes des souches de SARS-CoV-2. En combinant les résultats cellulaires et sérologiques, 99,0% des donneurs de sang avaient été infectés au moins une fois par SARS-CoV-2. Une analyse sur la réactivité croisée des lymphocytes T a également été réalisée et a montré que les expositions multiples augmentaient la réactivité et contribuaient à une éventuelle préparation de potentiels lymphocytes T.

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 capacités fonctionnelles des anticorps résultant de cette multiple exposition est donc nécessaire pour mieux guider les acteurs et les décideurs de santé publique.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Multiple SARS-CoV-2 immunizations of an unvaccinated population lead to complex immunity. A T cell reactivity study of blood donors in Antananarivo.** [Razafimahatratra SL](#), [Andriatefy OH](#), [Ny Mioramalala DJ](#), [Tsatoromila FAM](#), [Randrianarisaona F](#), [Dussart P](#), [Schoenhals M](#). *Journal of Infection and Public Health*. 2023; 17(1): 175-181. doi : 10.1016/j.jiph.2023.11.020. IF : 6,7.

VI.2. Communications affichées

- **Multiple SARS-CoV-2 immunizations of an unvaccinated population lead to complex immunity. A T cell reactivity study of blood donors in Antananarivo.** [Razafimahatratra SL](#), [Andriatefy OH](#), [Ny Mioramalala DJ](#), [Tsatoromila FAM](#), [Randrianarisaona F](#), [Dussart P](#), [Schoenhals M](#). The International Congress of Immunology (IUIS). 27 Novembre au 2 décembre 2023. Cape Town, Afrique du Sud.

| 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 : Matthieu SCHOENHALS | | Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | | Date de rédaction 27/02/2024 Lieux des travaux Hautes Terres Centrales Madagascar Budget total 700 000 € | | | |
| Co-investigateurs de l'IPM : | | | | | | | |
| - Olifara Herinirina ANDRIATEFY , Unité d'IMI, olifara@pasteur.mg | | | | | | | |
| - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg | | | | | | | |
| Co-investigateurs hors IPM : | | | | | | | |
| - Hebert ECHENIQUE RIVERA , Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France) | | | | | | | |
| - Christian DEMEURE , Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France) | | | | | | | |
| - Javier PIZARRO-CERDA , Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France) | | | | | | | |
| - Jean-François ZAGURY , CNAM, Paris (France) | | | | | | | |
| Date de début : | Date de fin : | Durée (mois) : | | | | | |
| 01/12/2021 | 31/12/2024 | 36 | | | | | |
| Financements : ANR (Agence Nationale de la Recherche) | | | | | | | |
| Mots-clés : Yersinia pestis, réponse immunitaire, anticorps monoclonaux, lymphocytes, épitopes | | | | | | | |

I. Contexte et justification

La peste, à l'origine de la pandémie la plus meurtrière de notre histoire reste une préoccupation mondiale en raison notamment de la possibilité d'utilisation de *Yersinia pestis* comme une arme biologique. Elle se manifeste principalement sous deux formes : bubonique et pulmonaire, avec un taux de mortalité plus élevé pour cette dernière (60% vs. <10%). Ce pronostic différentiel, lié à des mécanismes physiopathologiques spécifiques, est aussi le résultat de deux immunisations très différentes. Il n'existe à ce jour aucun vaccin complètement efficace contre la peste, en particulier contre sa forme pulmonaire dont la fenêtre thérapeutique est étroite, et la découverte de souches résistantes aux antibiotiques rend nécessaire le besoin de développer de nouvelles alternatives thérapeutiques. Les anticorps monoclonaux représentent une piste de traitement envisageable.

II. Objectifs

L'objectif de ce projet est de produire des anticorps monoclonaux potentiellement protecteur contre la peste. Pour y parvenir, il faut :

- Identifier les épitopes cibles des potentiels anticorps monoclonaux ("Epitope mapping") ;
- Comparer les signatures humorales entre peste bubonique et pulmonaire ;
- Produire les anticorps monoclonaux ;
- S'assurer de la capacité neutralisante des anticorps monoclonaux.

III. Méthodes

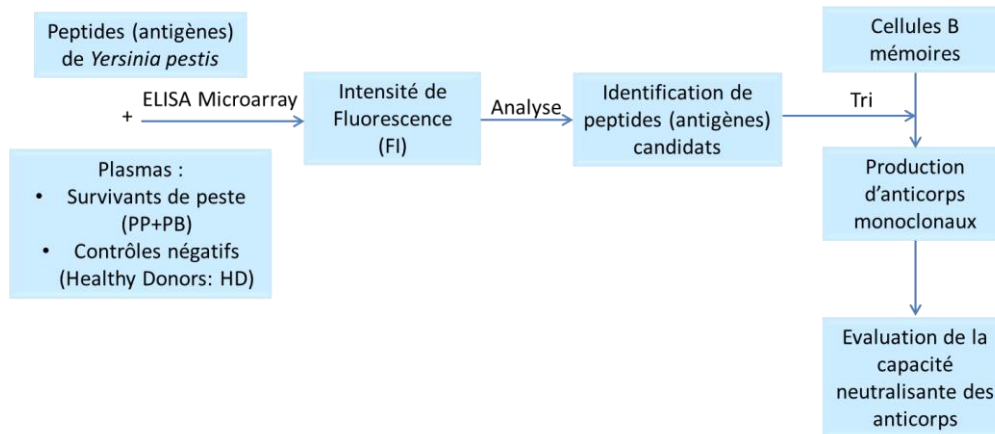
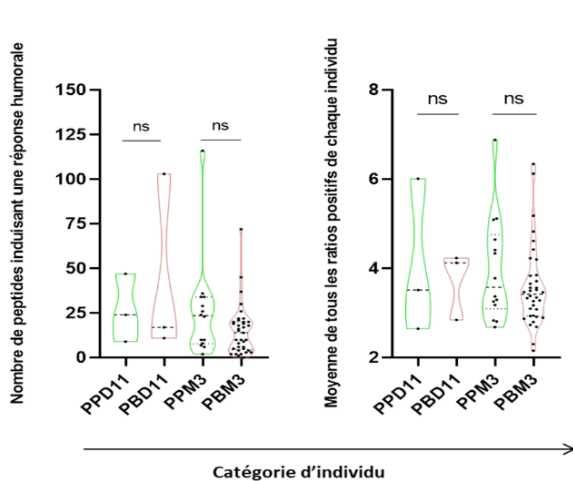


Figure 1 : Illustration de la méthodologie du projet.

IV. Résultats et discussion



L'analyse des résultats de l'ELISA microarray a montré des réponses similaires en termes de nombre de peptides reconnus par les anticorps et d'ampleur de la réponse (=moyenne de tous les ratios positifs de chaque individu, Fig2) entre les patients à forme pulmonaire (PP) et bubonique (PB). En revanche, les antigènes ciblés et la cinétique de la réponse sont différents. Les antigènes dont la réponse est associée à une forme spécifique de peste et leurs peptides immuno-dominants ont été identifiées. Des travaux futurs consisteront à produire des anticorps monoclonaux spécifiques à ces séquences et à évaluer leur efficacité neutralisante et thérapeutique.

Figure 2 : Comparaison quantitative de la réponse humorale bubonique et pulmonaire.

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

VI.1. Communications affichées

- **Epitope mapping de l'immunisation naturelle par *Yersinia pestis* : identification de signatures de protection pour la production d'anticorps monoclonaux.** Olifara ANDRIATEFY. Journées Scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. 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 : Matthieu SCHOENHALS | | Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste (UP), mino@pasteur.mg - Léonnie HANITRATINA , UP, hleonnie@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA , CRB, UP, rbeza@pasteur.mg | | Date de rédaction 27/02/2024 Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo Budget total 2M USD | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Erik William Settles , Northern Arizona University (NAU), Arizona, USA, Erik.Settles@nau.edu - David M WAGNER , NAU, Arizona, USA, Dave.Wagner@nau.edu - Dawn Jung Sun Nice BIRDELL , NAU, Arizona, USA, Dawn.Birdsell@nau.edu - Jason SAHL , NAU, Arizona, USA - Josh LABAER, Mitch MAGEE , Arizona States University (ASU), Arizona, USA | | | |
| Date de début : 01/10/2022 | Date de fin : 31/09/2027 | | |
| Financements : US DTRA | | | |
| Mots-clés : Immunité, <i>Yersinia pestis</i>, NAPPA, vaccin, anticorps monoclonaux, peste | | | |

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

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

III. Méthodes

Un élément clé de cette étude est la disponibilité d'échantillons de sérums humains de grande valeur et de cellules vivantes provenant de patients pesteux à Madagascar. L'objectif est d'avoir 200 patients confirmés, 30 patients en phase aiguë de peste pulmonaire et 50 individus de contrôles. Le critère de jugement principal est la réactivité immunitaire évalué sur ELISA, NAPPA et le test sur Luminex. 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 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 plateforme 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.

IV. Résultats et discussion

En 2023, un total de 202 centres de santé ont suivi une formation détaillée lors de la mise en place du projet, répartis stratégiquement dans des 6 districts de la zone endémique de la peste à Madagascar, à savoir Ambositra, Ambalavao, Manandriana, Arivonimamo, Miarinarivo et Tsiroanomandidy. Le recrutement a été fait au niveau des différentes formations sanitaires respectifs, CSB, CHRD, CHRR des districts sus-cités tout en collaboration avec des agents communautaires (AC) et des agents de santé (AS) sur site. Cette initiative nous a permis d'inclure 57 patients convalescents confirmés de la peste toutes formes confondues, 8 cas suspects de peste pulmonaire en phase aiguë et 23 individus témoins provenant des zones endémiques de la peste soit 31% de notre cible. Les participants sont répartis dans 11 districts et 32 centres de santé à travers Madagascar.

Une analyse sérologique approfondie par dosage d'anticorps a été menée sur l'ensemble des échantillons. Actuellement, la majorité de ces échantillons est soumis à un dépistage NAPPA à Arizona States University, tandis que les populations lymphocytaires isolées de ces échantillons font l'objet d'une culture en vue d'un développement ultérieur d'anticorps monoclonaux.

V. Impact

- Antigène mapping complet de la réponse à *Y. pestis* ;
- Vérification de la réponse en Multiplex ;
- Tri cellulaire de B mémoires spécifiques aux antigènes d'intérêt.

| IMI-PIU | | Décrypter les réponses immunitaires adaptatives aux maladies infectieuses émergentes et à tendance épidémique | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Matthieu SCHOENHALS | | Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 28/02/2024 |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Unité d'Immunologie des Maladies infectieuses | | | Lieux des travaux Institut Pasteur de Madagascar, Dakar et Cambodge |
| Co-investigateurs hors IPM : - Inès VIGAN-WOMAS , Institut Pasteur de Dakar, Dakar, Sénégal - Tineke CANTAERT , Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodge | | | |
| Date de début : 01/11/2023 | Date de fin : 31/12/2028 | Durée (mois) : 60 | Budget 225 000 € |
| Financements : IPM, IPC, IPD | | | |
| Mots-clés : Immunité adaptative, maladies infectieuses, immunité cellulaire, SARS-CoV-2, dengue, pathogènes X | | | |

I. Contexte et justification

Les réponses immunitaires de l'hôte jouent un rôle central dans les défenses contre les agents pathogènes, qu'il s'agisse de virus, de bactéries, de parasites ou de champignons. Par conséquent, comprendre les interactions détaillées entre les agents pathogènes et le système immunitaire et déterminer les corrélats de protection sont essentiels à la compréhension et au contrôle des maladies infectieuses, et ouvrent la voie au développement de nouveaux diagnostics, vaccins et traitements. Pour répondre aux défis actuels de santé publique et anticiper ceux qui pourraient survenir à l'avenir (Maladie X), l'objectif global de cette Unité Internationale Pasteurienne (PIU) est de construire un écosystème de recherche en immunologie durable en Afrique (Sénégal et Madagascar) et en Asie du Sud-Est (Cambodge) autour des projets de recherche sur la COVID-19 et la dengue.

II. Objectifs

La PIU-Immuno mènera des études multidisciplinaires dans ces trois contextes inégaux (fonds génétiques différents, immunité de la population et structure démographique) pour comprendre en détail les réponses des lymphocytes T et B humains à SARS-CoV-2 et aux différents sérotypes de la dengue. La PIU a comme objectif de décrire le statut d'immunité de la population contre SARS-CoV-2 et les flavivirus, à découvrir des signatures de réponse immunitaire qui peuvent prédire l'issue clinique de la dengue ou de la COVID-19, à identifier les facteurs de l'hôte qui déterminent l'immunopathologie. Enfin, notre objectif est de développer des anticorps neutralisants.

III. Méthodes

Nous capitaliserons sur notre accès à des collections uniques d'échantillons cliniques humains bien documentés et sur des technologies de pointe (cytométrie en flux, tri de cellules uniques, séquençage d'ARN de cellules uniques) déjà en place. La vision à long terme de notre PIU est d'exploiter des investigations immunologiques pour améliorer le niveau de santé en Afrique, dans l'océan Indien et en Océanie et de tirer parti de la masse critique de la prochaine génération d'immunologistes compétitifs au niveau international.

Des protocoles standardisés seront partagés entre les différents sites d'étude et un programme de formation inter-pays sera mis en place pour permettre le renforcement des capacités locales et durables afin de pouvoir répondre rapidement à l'émergence de variants de SARS-CoV-2, à la propagation de la dengue et à une future épidémie. La création d'une « Unité PIU-Immuno » nous apportera un label d'excellence et une plateforme fonctionnelle qui renforcera les futures propositions de recherche et nous permettra d'obtenir les financements compétitifs nécessaires à la réalisation de notre ambitieux projet de recherche.

| IMI-SAYIHOPE | | Evaluation de la séroprévalence de plusieurs maladies d'intérêt clinique à partir de sang sur papiers buvards | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Matthieu SCHOENHALS | | Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (716) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA , Unité d'IMI, tsiky@pasteur.mg - Sarobidy Tsiory Avotra ANDRIANAMBININTSOA , IMI, atsiory@pasteur.mg - Andres GARCHITORENA , Unité d'EPI-RC, andres.garchitorena@gmail.com | | Date de rédaction 28/02/2024 Lieux des travaux Ranomafana, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Budget total 1 ^{er} volet : 73 500 USD 2 ^{ème} volet : 35 200 USD | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Matthew BONDS , PIVOT, Ifanadiana, Madagascar - Ann MILLER , PIVOT, Ifanadiana, Madagascar - Stephen POPPER , Division of Infectious Diseases and Vaccinology, University of California, Berkeley, CA, USA | | | |
| Date de début : 01/08/2021 | Date de fin : 30/07/2024 | Durée (mois) : 36 | |
| Financements : ONG Pivot, Ranomafana | | | |
| Mots-clés : Papiers buvards, sérologie, Luminex | | | |

I. Contexte et justification

Depuis 2014, PIVOT et INSTAT ont commencé une étude avec une cohorte longitudinale "IHOPE" à Ifanadiana, impliquant 1600 ménages, avec un suivi biennal. Pour la vague de 2021, PIVOT a obtenu des financements pour inclure une étude de séroprévalence du SARS-CoV-2 et d'autres maladies cliniquement importantes. En collaboration avec PIVOT, l'IPM a supervisé une analyse sérologique dans 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 nommé SAY IHOPE ("Serological Analysis of clinically relevant diseases in the IHOPE cohort"). Avec un premier volet sur le SARS-CoV-2 et un second sur plusieurs maladies d'intérêt clinique pour la région : la malaria, la schistosomiase, l'hépatite B, la typhoïde, la rougeole, la dengue et le VIH.

II. Objectifs

L'objectif principal du volet 1 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 de ces autres maladies d'intérêt clinique.

III. Méthodes

Entre avril et juin 2021, des échantillons sanguins sur papier buvard ont été prélevés à Ifanadiana. Après une préparation préliminaire, ces échantillons ont été analysés à l'aide de la technologie Luminex, en utilisant l'appareil Magpix. Dans la première phase (Phase 1), des billes magnétiques couplées à quatre protéines spécifiques du SARS-CoV-2 : Spike S1, Spike S2, Spike RBD (receptor binding domain) et la protéine NP (nucléocapside) ont été utilisées. La seconde phase du projet (Phase 2) a été faite avec la même méthodologie. Les réponses anticorps contre :

- 4 protéines de *Plasmodium falciparum*: Pf13 (gène qui code pour une protéine impliquée dans le cycle du *P. falciparum*), PfGLURP (Glutamate-rich protein), PfAMA1 (apical merozoite antigen), PfCSP (circumsporozoïte),
- 2 antigènes de *P. vivax*: PvDBP (Duffy-binding protein), PvEBP (erythrocyte-binding protein),
- 5 protéines de dengue avec les 4 sérotypes : NS1-DENV1, NS1-DENV2, NS1-DENV3, NS1-DENV4, ENV-DENV2 (NS : non structural protein, ENV : envelop, DENV : dengue virus),
- Typhoid antigen,
- Hepatitis B core antigen,
- HIV-gp40 (human immunodeficiency virus glycoprotein 40),
- Measles antigen ont été ainsi évaluées.

La détermination de la concentration en protéines totales de chaque échantillon a été faite avec la méthode de Bradford. Une normalisation des MFI (median fluorescence intensity) avec ces concentrations a été effectuée.

IV. Résultats et discussion

Les résultats du volet 1 ont montré qu'environ 18% de la population d'Ifanadiana a été exposée au virus de la COVID-19. En intégrant les données épidémiologiques des patients, on a pu montrer que le virus a d'abord circulé à côté des routes principales tandis que pendant la seconde vague de la pandémie, il a pu commencer à atteindre les zones plus éloignées. Plusieurs facteurs de risque ont également été identifiés comme l'occupation et l'âge.

Pour le volet 2, les résultats préliminaires obtenus avec 6636 échantillons testés ont montré les séroprévalences suivantes (IgG) : Pf13 (61%), PfGLURP (62%), PfAMA1 (78%), PfCSP (41%), PvDBP (35%), PvEBP (32%), DENV2ENV (64%).

V. Impact

Les résultats de la phase 1 ont fourni des informations précieuses sur la dynamique de transmission, les facteurs de risque et l'impact de la COVID-19 dans les zones rurales de Madagascar, soulignant la nécessité d'interventions ciblées en matière de santé publique dans de tels contextes. Les résultats de la phase 2 apporteront également des informations pertinentes aux équipes médicales locales afin de mieux cibler leurs interventions sur beaucoup de pathologies qui pour certaines peuvent être encore sous-estimées et non diagnostiquées.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Morbidity and mortality burden of COVID-19 in rural Madagascar: results from a longitudinal cohort and nested seroprevalence study.** Garchitorena A, [Rasoloharimanana LT](#), Rakotonanahary RJ, Evans MV, Miller AC, Finnegan KE, Cordier LF, Cowley G, Razafinjato B, Randriamanambintsoa M, Andrianambinina S, Popper SJ, Hotahiene R, Bonds MH, [Schoenhals M](#). *Int J Epidemiol.* 2023;52(6):1745-1755. doi: 10.1093/ije/dyad135. **IF: 9,7.**

| IMI-VIPERS | | Etude des voies d'invasion de <i>Plasmodium vivax</i> dans les réticulocytes humains | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Matthieu SCHOENHALS | | Email : schoenhals@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (716) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Lova Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA , Unité IMI, tsiky@pasteur.mg - Fanirisoa RANDRIANARISAONA , IMI, fanirisoa@pasteur.mg - Mamy Donah RANDRIANATOANDRO , IMI, mamydonah@pasteur.mg | | Date de rédaction 28/02/2024 Lieux des travaux Mandoto, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar Institut Pasteur à Paris Budget total 62 000€ | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Didier MENARD , Institut Pasteur à Paris (IPP), France - Catherine BOURGOUIN , Institut Pasteur à Paris (IPP), France | | | |
| Date de début : 01/12/2019 | Date de fin : 30/03/2023 | | |
| Financements : ANR, Institut Pasteur, Paris | | | |
| Mots-clés : Paludisme, Plasmodium vivax, réticulocytes, antigène Duffy | | | |

I. Contexte et justification

Le paludisme demeure une menace majeure dans les régions tropicales, principalement causé par *Plasmodium falciparum*, mais aussi par *P. vivax*, une espèce géographiquement répandue. L'OMS estime que 2,9 milliards de personnes vivent dans des zones à risque *P. vivax*, provoquant annuellement 130 à 435 millions de cas (Gething et al. 2012; Rapport OMS 2013). À Madagascar, *P. vivax* est la deuxième cause de paludisme, bien que sa prévalence reste peu connue. Contrairement à *P. falciparum*, *P. vivax* infecte préférentiellement les réticulocytes. Initialement, la "Duffy Binding Protein" (PvDBP) était considérée comme essentielle à l'invasion, mais des études récentes montrent que *P. vivax* peut contourner cette barrière génétique, présentant un risque de transmission accrue en Afrique et à Madagascar. La protéine "*P. vivax* Erythrocyte Binding Protein" (PVEBP) a également été identifiée, mais son rôle dans l'invasion indépendante de l'antigène Duffy reste encore flou.

II. Objectifs

Les objectifs sont d'abord de découvrir les signatures moléculaires conférant à *P. vivax* la capacité à infecter les cellules érythrocytaires des sujets Duffy-positif et Duffy-négatif. Ensuite de démontrer que les anticorps dirigés contre les protéines parasitaires ont la capacité de bloquer l'invasion des cellules érythrocytaires par *P. vivax*. Pour terminer, une meilleure connaissance du fonctionnement de ce parasite chez l'anophèle constitue le dernier objectif.

II. Méthodes

Des études transversales ont été réalisées dans trois districts : Maevatanana, Miandrivazo et Mandoto qui sont des zones endémiques à *P. vivax* à Madagascar ; 3 communes de Maevatanana, 1 commune de Miandrivazo et 14 Fokontany de Mandoto. Les patients à résultat "110" avec le TDR paludisme (Test de Diagnostic Rapide) ont été prélevés. Des PCR de confirmation d'espèces ont été faites. Les cryostabilats ont été envoyés à l'Institut Pasteur à Paris.

III. Résultats et discussion

De décembre 2019 à décembre 2022, 84 patients diagnostiqués avec TDR positifs "110" ont été prélevés. Les résultats des PCR ont montré une prévalence de 76% pour les infections à *P. vivax*, 6,6% pour les infections à *P. malariae*, 8% pour les infections à mixtes à *P. vivax* et *P. falciparum*, 2,6% pour les infections mixtes à *P. vivax* et *P. malariae* et 6,6% pour les infections mixtes à *P. vivax* et *P. ovale*.

Nous avons par ailleurs montré grâce aux échantillons collectés sur le terrain qu'un sous-ensemble d'érythroblastes Duffy Négatifs exprime de manière transitoire DARC au cours de la différenciation érythroïde terminale et que les mérozoïtes de *P. vivax*, quelle que soit leur origine, peuvent envahir les érythroblastes DARC+.

IV. Impact

On a longtemps pensé que le paludisme à *vivax* était absent de l'Afrique subsaharienne en raison de la forte proportion d'individus dépourvus du récepteur antigénique Duffy pour les chimiokines (DARC) dans leurs érythrocytes. Le nombre croissant de cas de paludisme à *vivax* chez des individus génotypiquement Duffy-négatifs a soulevé des questions concernant la ou les voies d'invasion de *P. vivax*.

Ces résultats révèlent qu'un grand nombre d'individus Duffy Négatifs peuvent représenter un réservoir silencieux d'infections à *P. vivax* et présenter une parasitémie faible ou inexistante. Pour autant ils représentent un risque sous-estimé avec des conséquences cliniques potentielles en Afrique subsaharienne.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Unveiling *P. vivax* invasion pathways in Duffy-negative individuals.** Bouyssou I, El Hoss S, Doderer-Lang C, Schoenhals M, Rasoloharimanana LT, Vigan-Womas I, Ratsimbaoa A, Abate A, Golassa L, Mabilotte S, Kessler P, Guillotte-Blisnick M, J.Martinez F, Chitnis CE, Strouboulis J, Ménard D. *Cell Host & Microbe*. 2023; 31(12) 2080–2092.e5. doi: 10.1016/j.chom.2023.11.007. **IF: 31,316.**

| | | | |
|--|---------------------------------|---|--|
| Peste-AFRICAM | | Etude de la circulation d'agents zoonotiques chez les petits mammifères (terrestres et volants) et leurs ectoparasites à Madagascar : impact dans la conservation et en santé publique | |
| Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA | | Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Lanto Andrianarijaona MAMINIRINA , Unité Peste, mlanto@pasteur.mg - Zaina BODOARISON , Unité Peste, zaina@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Lalaina ARIVONY NOMENJANAHARY , Unité de Virologie, lalaina@pasteur.mg - Véronique CHEVALIER , Unité d'EPI-RC / CIRAD, cveronique@pasteur.mg | | Date de rédaction 27/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Antsa RAMBONINARIMALALA , Université d'Antananarivo, Madagascar - Fanomezana RATSOAVINA , Université d'Antananarivo, Madagascar | | Lieux des travaux Région Vatovavy et Menabe, Madagascar | |
| Date de début : 08/2023 | Date de fin : 07/2026 | Durée (mois) : 36 | |
| Financements : Agence Française de Développement (AFD), IPM-CIRAD-IRD | | | |
| Mots-clés : Zoonose, petits mammifères, biodiversité, Madagascar | | | |
| | | Budget total 32500 € | |

I. Contexte et justification

Une zoonose est une maladie infectieuse transmise de l'animal à l'homme et vice versa. Les agents pathogènes zoonotiques peuvent être d'origine bactérienne, virale ou parasitaire. Les études entreprises ces dernières années ont montré que les petits mammifères sont le réservoir de nombreux microorganismes dont certains peuvent avoir un impact en santé humaine. Madagascar abrite une large diversité de petits mammifères (64 espèces de petits mammifères terrestres et 44 espèces volantes) avec un taux d'endémisme élevé. Il est de ce fait important de déterminer le risque zoonotique associé à ces animaux pour pouvoir mettre en place, si nécessaire, des mesures de surveillance adaptées. Ce travail doit également permettre de faciliter la conservation des espèces de petits mammifères à Madagascar. L'objectif principal de cette étude est donc d'identifier la circulation d'agents pathogènes zoonotiques chez les petits mammifères terrestres non primates, les chauves-souris (frugivores et animalivores) ainsi que leurs ectoparasites respectifs afin de prévenir l'émergence de maladies zoonotiques à Madagascar.

II. Objectifs

- Déterminer la diversité des micromammifères et de leurs ectoparasites dans les zones d'étude ;
- Détecter la présence d'agents pathogènes zoonotiques (d'origine parasitaire, bactérienne et virale) chez les petits mammifères et leurs ectoparasites à travers des analyses sérologiques, moléculaires et bactériologiques ;
- Proposer des mesures de surveillance et de prévention durables en vue de réduire le contact avec la faune sauvage (à risque) pour diminuer le risque d'apparition de zoonoses chez l'homme.

III. Méthodes

La présente étude sera menée au niveau de régions Vatovavy, spécifiquement dans le district d'Ifanadiana, et de Menabe. Dans les deux régions, deux aires protégées feront également l'objet d'échantillonnage à savoir, le parc national de Ranomafana (Région Vatovavy) et la forêt de Kirindy CNFEREF (dans la région Menabe), et la Réserve Spéciale d'Andranomena. Une autorisation d'accès à ces sites a été demandée avant la recherche. Trois types de pièges (BTS, Sherman, filets japonais, piège harpe) seront utilisés pour capturer les petits mammifères terrestres et volants. Les individus capturés feront l'objet d'une identification morphologique et moléculaire. Différents prélèvements biologiques seront collectés afin de pouvoir rechercher la présence d'agents zoonotiques ciblés *via* des analyses bactériologiques, sérologiques et moléculaires. En outre, les ectoparasites seront également collectés pour une identification morphologique suivie de la détection moléculaire de pathogènes.

IV. Résultats attendus

Cette étude va permettre de caractériser la diversité des micromammifères et de leurs ectoparasites dans les zones d'étude. Concernant les zoonoses, cette étude va également permettre d'identifier bactéries, parasites et virus à potentiel zoonotique circulant chez les micromammifères et leurs ectoparasites à travers diverses analyses. Les résultats obtenus devraient permettre de fournir des recommandations pour prévenir l'émergence ou la réémergence de zoonoses.

V. Impact

Cette étude va permettre de fournir des recommandations sur la conservation de la biodiversité et la lutte contre les microorganismes potentiellement émergents hébergés par les petits mammifères.

| Peste-GenDiv | | Contribution à la caractérisation génétique de <i>Yersinia pestis</i> à Madagascar | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO | | Email : lovasoanomena@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (736) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg | | Date de rédaction 25/01/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Javier PIZARRO-CERDA , Institut Pasteur, Paris (France) - David WAGNER , Northern Arizona University, Arizona (USA) | | | |
| Date de début : 01/02/2022 | Date de fin : 01/02/2025 | Durée (mois) : 36 | |
| Financements : IPM (PIU), NAU (14.77) | | Budget total 7500 € | |
| Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, génétique, génome, phylogénie, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

La peste constitue un problème de santé publique à Madagascar. Il s'agit d'une zoonose des rongeurs à transmission vectorielle provoquée par la bactérie *Yersinia pestis*. *Y. pestis* a émergé de *Yersinia pseudotuberculosis* ; cependant, elle provoque une maladie complètement différente de celle provoquée par son ancêtre qui est un entéropathogène. Cette différence de la virulence s'expliquerait notamment par des changements au niveau génétique qui se sont produits au cours de l'évolution. Parmi ces changements, l'acquisition des deux plasmides, pPla et pMT1, représente une étape importante pour l'acquisition de la capacité de transmission par la puce. Sachant que *Y. pestis* est une espèce très clonale et que toutes les souches de *Y. pestis* de Madagascar sont des souches de la troisième pandémie (donc du biovar Orientalis), le typage avec les anciennes techniques ainsi que toute étude génétique se sont révélés difficiles à cause de la grande homogénéité des souches (Vogler *et al.*, 2011). L'avènement du séquençage du génome entier a permis de surmonter cet obstacle technique. Etant donné que l'entrée de la peste à Madagascar a été bien documentée historiquement et que la biobanque a été bien maintenue, l'île représente un endroit idéal pour étudier l'évolution de *Y. pestis* sur une courte échelle de temps mais seul un nombre limité de souches a pu être étudié jusqu'à maintenant. L'étude d'un plus grand nombre de souches permettrait d'avoir une idée plus précise sur cette évolution locale de *Y. pestis*, la diversité génétique et l'importance de la génétique de la bactérie dans la persistance de la peste à Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'explorer la diversité génétique de *Y. pestis* à Madagascar en étudiant :

- (1) l'évolution locale de la bactérie depuis son introduction à Madagascar en 1898 ;
- (2) le pangénome des souches d'*Y. pestis* malgaches en y recherchant des caractéristiques potentiellement intéressantes parmi les composants du génome accessoire.

III. Méthodes

- (1) Les données génomiques des souches de *Y. pestis* malgaches et les métadonnées correspondantes déjà disponibles sur les bases de données publiques ont été collectées, vérifiées et nettoyées.

(2) D'autres souches de *Y. pestis* supplémentaires ont été sélectionnées et remises en culture puis séquencées.

(3) La phylogénie des souches sera inférée par méthode de vraisemblance et la phylogéographie de *Y. pestis* sera ensuite mise à jour.

(4) La composition du pangénome des souches de *Y. pestis* de Madagascar sera ensuite analysée en recherchant d'éventuels nouveaux gènes d'intérêt tels que des gènes de virulence, des gènes de résistance aux antibiotiques...

IV. Résultats et discussion

Les données génomiques et métadonnées de 493 souches ont pu être obtenues des bases de données publiques et 106 autres souches ont pu être séquencées. Au total, des données génomiques sont donc disponibles pour 599 souches de *Y. pestis* malgaches. Après nettoyage, 8 souches ont dû être éliminées des analyses en aval pour assurer la qualité des résultats. Les analyses préliminaires ont montré la présence d'éléments génétiques particuliers chez les souches isolées dans les foyers des Hautes Terres Centrales. L'impact de ces éléments génétiques sur la virulence et la persistance de la peste à Madagascar sont en cours d'étude. La phylogénie et la phylogéographie de ces souches sont également en cours d'analyse.

V. Impact

L'aspect innovant de ce projet est que l'étude résultera sur la plus grande phylogénie de souches d'*Y. pestis* isolées à Madagascar. A terme, l'étude permettra de mieux comprendre l'évolution de *Y. pestis* à Madagascar depuis son introduction en 1898 et de comprendre, du point de vue génétique, pourquoi la peste persiste encore à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications affichées

- **Contribution à la caractérisation génétique de *Yersinia pestis* à Madagascar.** [Randriantseheno L](#), [Birdsell D](#), [Sahl J](#), [Mas Fiol G](#), [Rahanjandraibe S](#), [Gorgé O](#), [Ramamiarisoa H](#), [Randriamanantsoa MG](#), [Andrianaivoarimanana V](#), [Valade E](#), [Pizarro-Cerdà J](#), [Wagner D](#), [Rajerison M](#). Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement. Du 9 au 13 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| | | | |
|---|------------------------------------|---|---------------------------------|
| Peste-HTC-Surv | | Investigation mammalo-entomologique de la persistance de la peste dans les Hautes Terres Centrales | |
| Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA | | Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 28/02/2024 |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg - Lanto Maminirina , Unité Peste, mlanto@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg | | Lieux des travaux Andramasina, Ambositra, Antananarivo Avaradrano, Ankazobe, Madagascar | |
| Date de début : 01/02/2023 | Date de fin : 30/06/2023 | Durée (mois) : 5 | |
| Financements : OMS | | Budget total 46 036€ | |
| Mots-clés : Surveillance, peste, rongeur, Hautes Terres Centrales | | | |

I. Contexte et justification

La peste est une maladie zoonotique causée par une bactérie Gram négative *Yersinia pestis*. Bien que la bactérie ait été rapportée dans de nombreux pays dans le monde, Madagascar rapporte actuellement plus de 75% des cas de la peste humaine. A Madagascar, des épidémies de peste humaines apparaissent chaque année mais leur ampleur peut varier. Suite à des alertes épidémiques dans plusieurs districts se situant dans les Hautes Terres centrales (HTC), des activités de surveillance mammalogiques et entomologiques ont été organisées en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces activités de surveillance animale ont pour but de confirmer la présence d'une épidémie, de collecter des informations préliminaires sur l'origine des cas et d'appuyer la riposte. Ce document rapporte une partie des activités prévues, particulièrement sur les activités de surveillance de la peste chez les rongeurs. Les activités de surveillance chez les puces sont rapportées ailleurs dans ce rapport annuel. L'objectif principal de l'étude est d'identifier la présence de *Y. pestis* chez les rongeurs à travers l'analyse moléculaire, sérologique et bactériologique pour avoir plus d'informations sur l'origine des épidémies, et d'instaurer une surveillance à l'échelle locale.

II. Objectifs

- Collecter des informations préliminaires sur l'origine de l'épidémie de la peste ;
- Confirmer la présence de *Y. pestis* chez les réservoirs à travers diverses analyses ;
- Former les Agents Communautaire (AC) et les chefs de Centre de Santé de Base (CSB) sur la dératisation.

III. Méthodes

Une investigation a été entreprise entre les mois de mai et d'octobre 2023 dans quatre districts de Hautes Terres centrales (Andramasina, Anjozorobe, Ankazobe et Ambositra). Deux types de pièges (BTS et Sherman) ont été utilisés pour la capture des petits mammifères terrestres. Les individus capturés ont fait l'objet de divers prélèvements biologiques afin de détecter la présence des agents zoonotiques à travers des analyses bactériologiques, sérologiques et moléculaires. Les individus des ectoparasites ont également été collectés pour une identification morphologique suivie de la détection moléculaire des pathogènes. En outre, les

agents communautaires et les Chefs de CSB dans ces quatre districts ont été formés sur l'épidémiologie de la peste, les moyens de lutte et la dératisation.

IV. Résultats et discussion

Au total, 354 individus de petits mammifères terrestres composés de quatre espèces (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus*, *Mus musculus* et *Suncus murinus*) ont été capturés dans ces quatre districts (Tableau 1). Durant le diagnostic moléculaire, tous les 354 individus des petits mammifères capturés ont été testés négatifs à *Y. pestis*. Douze individus de *R. rattus* capturés à Ambositra et Ankazobe ont été sortis positifs en IgG anti-F1 par la sérologie.

Tableau 1 : Effectif des espèces capturées lors des échantillonnages.

| Districts | Communes | <i>Mus musculus</i> | <i>Rattus norvegicus</i> | <i>Rattus</i> | <i>Suncus murinus</i> | Total |
|--------------|--------------|---------------------|--------------------------|---------------|-----------------------|------------|
| Ambositra | Ambositra I | 12 | 8 | 32 | 1 | 53 |
| | Miantso | 21 | 1 | 113 | 0 | 135 |
| Ankazobe | Ankazobe I | 12 | 0 | 69 | 0 | 81 |
| | Ambohitromby | 14 | 0 | 41 | 0 | 55 |
| Andramasina | Andramasina | 0 | 0 | 18 | 0 | 18 |
| Anjozorobe | Anjozorobe | 0 | 0 | 11 | 1 | 0 |
| Total | | 59 | 9 | 284 | 2 | 354 |

Dans ces quatre districts d'étude, 25 chefs de CSB et 51 Agents Communautaires ont été formés sur la dératisation et sur les mesures à prendre pour limiter la propagation de la maladie.

V. Impact

Ces investigations chez les rongeurs ont permis de confirmer une exposition antérieure à *Y. pestis* des rats noirs dans deux districts d'étude (Ambositra et Ankazobe). Ainsi, la formation des agents communautaires et les Chefs de CSB dans ces quatre districts a permis de partager des informations sur la lutte contre la propagation de la peste. Les agents de santé formés sont actuellement capables de continuer les activités de surveillance en effectuant des captures des petits mammifères et éventuellement des prélèvements biologiques en collaboration avec l'Unité Peste et l'Unité d'Entomologie Médicale.

| Peste-IRBA | | Implication des puces de petits mammifères terrestres dans l'épidémiologie de la peste à Madagascar | |
|---|------------------------------------|---|---|
| Correspondant : Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA | | Email : f.rasoamalala@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (731) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Beza RAMASINDRAZANA , Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg | | Date de rédaction 17/01/2024 | |
| Date de début : 01/01/2022 | Date de fin : 31/12/2024 | Durée (mois) : 36 | Lieux des travaux Ankazobe, Madagascar |
| Financements : Direction générale des relations internationales et de la stratégie (DGRIS), avec le soutien scientifique de l'IRBA (Institut de Recherche Biomédicale des Armées). | | | Budget total 2800 € |
| Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, puces, rongeurs, Ankazobe, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

La peste, maladie zoonotique ré-émergente, est causée par la bactérie Gram négative *Yersinia pestis*. Bien que des efforts de surveillance aient été déployés, Madagascar demeure l'un des pays les plus touchés au monde. Les rongeurs introduits tels que *Suncus murinus*, *Rattus rattus*, et *R. norvegicus* jouent un rôle prépondérant en tant que réservoirs principaux de la peste. La transmission à l'homme se fait par l'intermédiaire des puces, notamment *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei*, entraînant la peste bubonique susceptible d'évoluer en peste pulmonaire et septicémique. Les foyers endémiques, bien identifiés à Madagascar, se situent généralement à une altitude dépassant les 800 mètres. Malgré cette connaissance, des lacunes persistent quant à la compréhension des raisons de la persistance de la peste dans ces zones. Il devient donc impératif de définir le rôle des différents acteurs impliqués dans le maintien de la circulation de la bactérie au sein de ces foyers. Une meilleure compréhension du rôle des puces vectrices dans l'épidémiologie de la peste et l'analyse de la dynamique de transmission chez les réservoirs dans leur milieu naturel sont nécessaires. Ces informations sont cruciales pour limiter la transmission à l'homme, élaborer des stratégies de lutte et mettre en place une surveillance adéquate des puces vectrices de la peste.

II. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'implication des diverses espèces de puces de petits mammifères dans la dynamique de maintien et de transmission de la peste dans le district d'Ankazobe.

Les objectifs secondaires sont :

- Déterminer la fluctuation saisonnière de la population de puces chez les réservoirs ;
- Déterminer la circulation de la peste chez les puces ;
- Mettre en évidence la dynamique de transmission de la peste à travers un modèle mécanistique.

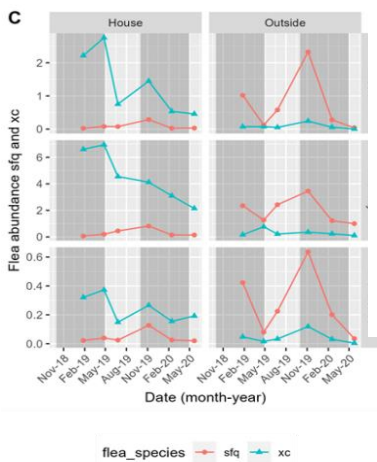
III. Méthodes

Nous avons réalisé six séries de captures de rongeurs au cours d'une période de deux ans (2018-2020) dans six communes du District d'Ankazobe, reconnu comme un foyer actif de la peste. Par la suite, les rongeurs ont été euthanasiés en stricte conformité avec les directives établies par les autorités nationales pour la manipulation des animaux sauvages. Leurs variables morphométriques (mesures de leur corps) et écologiques ont été enregistrées afin d'évaluer la dynamique de transmission. Pour chaque individu capturé,

nous avons prélevé leurs puces. En laboratoire, la diversité spécifique et l'abondance des puces ont été déterminées, mettant en lumière, à travers une analyse statistique, leurs variations selon les localités et les saisons au cours des six descentes effectuées. Enfin, afin de déterminer le taux de portage de la bactérie *Y. pestis* chez les puces, nous avons procédé à une analyse moléculaire de l'ensemble des individus échantillonnés. L'étude de la dynamique d'une maladie implique la compréhension du processus de transmission des agents pathogènes entre les populations hôtes, y compris la force d'infection et les facteurs influençant leur circulation. Ainsi, les mécanismes maintenant la circulation de la peste entre les acteurs principaux (puces, rongeurs et l'homme) dans leur milieu naturel seront élucidés grâce à des analyses mécanistiques utilisant des modèles mathématiques compartimentaux. Des équations différentielles, telles que l'exemple : $df/dt = \beta Sf - \gamma f - df$, seront générées à partir de modèles SIR (Susceptible, Infectieux, Rétablis). Par la suite, les résultats issus de ces équations seront comparés aux données réelles collectées sur le terrain. L'objectif est de reproduire la meilleure simulation possible de la dynamique de transmission de la peste, permettant ainsi de comprendre les raisons du maintien et de la transmission de l'infection chez les puces, entre les rongeurs et l'homme.

IV. Résultats et discussion

Un total de 2 762 petits mammifères ont été capturés et 5 295 puces ont été collectées. L'analyse porte sur deux espèces vectrices de la peste à Madagascar (*S. fonquerniei* et *X. cheopis*). Des modèles linéaires généralisés ont été utilisés pour corrélérer l'abondance des puces avec des facteurs abiotiques, en ajustant pour l'emplacement des pièges et l'espèce de puce.



Nous avons observé des effets significatifs des facteurs abiotiques sur l'abondance, l'intensité et le taux d'infestation par l'espèce de puce associée à l'extérieur, *S. fonquerniei*, mais une faible saisonnalité pour l'espèce de puce associée à l'intérieur, *X. cheopis*. Une différence dans le timing du pic d'abondance a été observée entre les deux espèces de puces pendant et en dehors de la saison de la peste. Mais l'étude actuelle n'a pas identifié de lien clair entre la dynamique de la population de puces et le maintien de la peste, étant donné qu'une seule *X. cheopis* collectée était infectée.

Figure 1 : Fluctuation des populations des puces vectrices de la peste dans le district d'Ankazobe.

sfq : *S. fonquerniei* ; xc : *X. cheopis*

V. Impact

Les résultats de ce projet doivent permettre la mise en évidence des causes de la persistance de la peste dans les foyers épidémiques et peuvent également être utilisés par les autorités sanitaires locales pour améliorer les stratégies de surveillance et de contrôle des puces vectrices de la peste à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Population dynamics of plague vector fleas in an endemic focus: implications for plague surveillance.** Rasoamalala F, Gostic K, Parany M, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Gorgé O, Valade E, Harimalala M, Rajerison M, Ramasindrazana B. *Journal of Medical Entomology*.2024,61(1): 201-2011. doi: <https://doi.org/10.1093/jme/tjad152>.

| Peste-LeptOneHealth | | Evaluation des facteurs de risque de transmission de la leptospirose humaine dans la zone urbaine d'Antananarivo | |
|--|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA | | Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Gauthier DOBIGNY , Unité Peste, gauthier.dobigny@ird.fr - Anou DREYFUS , Unité d'EPI-RC, anoudreyfus@outlook.com - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité d'EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Alexandra BASTARAUD , LHAE, abastaraud@pasteur.mg | | Date de rédaction 21/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Pascale BOURHY , Institut Pasteur, Paris (France) - Stephane KOFFI , Institut Pasteur, Abidjan (Côte d'Ivoire) - Vincent Michel RAKOTOHARINOME , Direction des Services Vétérinaires, Antananarivo (Madagascar) - Anjarasoa RASOANOMENJANAHARY , Bureau Municipal d'Hygiène, Antananarivo (Madagascar) | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Date de début : 01/10/2021 | Date de fin : 31/03/2024 | Durée (mois) : 30 | |
| Financements : Institut Pasteur (ACIP 445) | | | |
| Mots-clés : Leptospirose, prévalence, « One Health », zone urbaine, Madagascar | | | |
| Budget total 50 000€ | | | |

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 :

- Etablir les voies de transmission entre l'homme et les animaux (rongeurs et domestiques) ainsi que l'environnement ;

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

III. Méthodes

Le site de l'étude est le Fokontany d'Andohatapenaka dans le district d'Antananarivo Renivohitra. Une évaluation de la circulation de la maladie chez l'homme a été faite avec deux prélèvements sanguins chez la population du quartier (autorisation 156-MSANP/SG/AMM/CERBM du 02/11/2021) de mars à avril 2022 puis en mars 2023. Une enquête sur les risques d'exposition et les facteurs socio-économiques a été réalisée pour nous permettre de décrire le degré d'exposition des habitants aux risques de transmission de 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 de 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

Sur les participants inclus en 2022, la prévalence globale est de l'ordre de 1,1% (N=370). Les analyses sont en cours pour les échantillons de 2023. Sur l'échantillon d'urines de zébus collectés, 13% ont été révélés positifs à la PCR (N=165), et pour l'environnement, deux échantillons de sols testés ont été trouvés positifs en leptospires (N=30). Chez les petits mammifères testés, 15% sont porteurs de leptospires.

Les résultats préliminaires ont montré une circulation de leptospires à Andohatapenaka chez les rongeurs, le bétail, l'environnement et les humains. Des souches de leptospires ont été isolées. Les données de l'enquête sur le risque de transmission sont en cours d'analyse.

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

VI.1. Communications orales

- **Risque de transmission de la leptospirose en zone urbaine : rôle des réservoirs animaux.** Rahelinirina S, Dreyfus A, Bodoarison ZI, Rakotoharinome VM, Randriamparany T, Stephane Koffi S, Dobigny G, Rajerison M, Bourhy P. Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement « Biodiversité, Environnement et Développement ». Du 9 au 13 octobre 2023. Université d'Antananarivo, Madagascar.

| Peste-ORACAN | | Origine géographique du parasite <i>Angiostrongylus cantonensis</i> et le rôle du mollusque <i>Achatina fulica</i> dans sa dispersion en Afrique centrale, occidentale et dans les départements français d'Amérique | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA | | Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Lanto Andrianarijaona MAMINIRINA , Unité Peste, mlanto@pasteur.mg | | Date de rédaction 26/02/2024 Lieux des travaux Madagascar Budget total 7000 € Pour IPM | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Séverine FERDINAND , Institut Pasteur de Guadeloupe - Benoit DE THOISY , Institut Pasteur de Guyane - Xavier BERTHET , Institut Pasteur de Dakar - Solène GRAYO , Institut Pasteur de Guinée - André TOURE , Institut Pasteur de la Côte d'Ivoire - Gauthier DELVALLEZ , Institut Pasteur du Cambodge - Julien COLOT , Institut Pasteur de la Nouvelle Calédonie - Emmanuel NAKOUNE , Institut Pasteur de Bangui | | | |
| Date de début : 01/01/2023 | Date de fin : 31/12/2024 | | |
| Financements : Direction Internationale-IP, Paris (ACIP) | | | |
| Mots-clés : <i>Angiostrongylus cantonensis</i>, Achatines, rat, biologie moléculaire, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

L'angiostrongylose humaine ou méningite à éosinophiles est une maladie zoonotique d'origine parasitaire causée par le nématode neurotrope *Angiostrongylus cantonensis*. Le cycle de vie de ce nématode implique des rats comme hôte définitif et des mollusques comme hôte intermédiaire. Ce parasite peut être transmis à l'homme par ingestion de mollusque infesté, par ingestion d'eau et des aliments souillés par des excréta de mollusque infesté. Le premier cas de l'angiostrongylose humaine a été rapporté à Taiwan en 1945 ; depuis, plusieurs milliers de cas humains ont été documentés dans le monde. A Madagascar, une étude effectuée en 1981 à Antananarivo a montré un taux de positivité à 12% de l'angiostrongyle chez les rats capturés pendant la saison humide et 5% chez les rats capturés pendant la saison sèche. Depuis 1982 jusqu'à présent, il n'y a pas de données ou d'études concernant la circulation des angiostrongyles à Madagascar même si la présence de ce parasite mortel a été confirmée auparavant. De plus, la cueillette, la vente et la consommation de mollusque comme l'achatine (genre : *Achatina*), le principal hôte intermédiaire de ce parasite, ne cesse d'augmenter surtout sur la côte Est de la grande Ile. L'objectif principal de cette étude est de déterminer la présence d'*A. cantonensis* chez l'hôte définitif (rat) et l'hôte intermédiaire (achatine) en utilisant des méthodes directes et indirectes afin de proposer des moyens de diagnostic et de surveillance adéquate pour prévenir l'émergence de l'angiostrongylose humaine à Madagascar.

II. Objectifs

- Déterminer la diversité des escargots collectés ;
- Détecter la circulation de l'angiostrongyle chez l'hôte intermédiaire et l'hôte définitif ;

- Proposer des moyens de diagnostic et de surveillance adéquate pour prévenir l'émergence de l'angiostrongylose humaine à Madagascar.

III. Méthodes

La collecte des escargots a été entreprise dans deux localités (Anosiala et Toamasina). Pour la capture des rats, elle a été faite dans cinq communes (Anosiala, Tsinjoarivo-Imanga, Ankazobe, Miantso et Ankadinondry) en utilisant deux types de pièges (BTS et Sherman). Les rats ont été disséqués pour vérifier la présence du nématode adulte (stade 5) dans son appareil circulatoire. Pour les escargots, leurs pieds ont été prélevés pour détecter la présence de larve (Stade 3) de l'angiostrongyles. La biologie moléculaire a été utilisée pour détecter la présence d'*A. cantonensis* à partir des extraits d'ADN du pied des escargots.

IV. Résultats et discussion

Au total, 22 escargots et 138 rats ont été collectés et capturés. Le nématode adulte (stade 5) a été absent chez les rats après la dissection. Les analyses moléculaires pour le diagnostic d'*Angiostrongylus* chez les escargots et la taxonomie des escargots obtenus sont encore en cours.

V. Impact

Cette étude permettra de confirmer la présence d'*A. cantonensis* chez les escargots. Il serait également nécessaire d'effectuer plus d'échantillonnage des hôtes (intermédiaire et définitif) dans le but d'obtenir plus d'informations sur la circulation de ce parasite mortel afin de proposer des moyens de diagnostic et de surveillance adéquate pour prévenir l'émergence de l'angiostrongylose humaine à Madagascar.

| Peste-REDROZ | | Développement des stratégies efficaces de lutte contre les rongeurs pour réduire le risque de maladie dans des paysages ruraux | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA | | Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA , UEM, mireille@pasteur.mg - Elliot F.N. RAKOTOMANANA , Unité d'EPI-RC, elliotfara@pasteur.mg | | Date de rédaction 12/01/2023 | |
| Co-investigateur hors IPM : - Sandra TELFER , Unité d'Aberdeen, Aberdeen, (Royaume-Uni, UK) - Voahangy SOARIMALALA , Association Vahatra, Antananarivo (Madagascar) - Rhodes MAKUNDI , Sokoine University of Agriculture, Morogoro (Tanzanie) - Steve BELMAIN , University of Greenwich, (UK) | | Lieux des travaux Analavory, Madagascar | |
| Date de début : 01/01/2021 | Date de fin : 31/12/2024 | Durée (mois) : 48 | |
| Financements : UKRI GCRF Health and Context | | | |
| Mots-clés : Réservoirs, lutte, zoonoses, rurale, Madagascar | | | |
| Budget total 356 252€ | | | |

I. Contexte et justification

Ce projet pluridisciplinaire se concentrera sur trois zoonoses, la peste, la leptospirose et les rickettsioses, dans deux pays, la Tanzanie et Madagascar, où les travaux, passés et présents, 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

Pour le volet biologique, 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, 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 le Royaume-Uni, Madagascar et la Tanzanie.

Pour le volet anthropologique, l'objectif global est d'analyser les points d'exposition des communautés aux rongeurs, notamment à travers les activités agricoles, domestiques et communautaires, et les pratiques de contrôle des rongeurs mises en œuvre. Pour ce faire, quatre objectifs spécifiques ont été fixés, à savoir (1) documenter la représentation des rongeurs au niveau local et les risques qu'ils représentent ou non pour les habitants locaux ; (2) définir la relation être humain-rongeur selon le plan économique, social, culturel ou symbolique, (3) analyser la perception des habitants sur les maladies transmises par les rongeurs à un être humain et les facteurs socio-culturels pouvant influencer le risque de maladies ; et (4) analyser les pratiques locales dans la lutte contre les rongeurs.

III. Méthodes

Pour explorer comment le contrôle à différents endroits et à différents moments de l'année influe sur les mouvements et l'abondance des rongeurs, et l'abondance des rongeurs infectés, 12 villages dans la commune rurale d'Analavory, district de Miarinarivo ont été échantillonnés de janvier à décembre 2023 : 7 villages traités et 5 villages témoins. Dans les villages traités, des piégeages quotidiens à l'aide des différents types des pièges ont été mis en place. Des piégeages trimestriels ont été réalisés à l'aide des pièges Sherman et grillagés BTS qui capturent les rats vivants dans les deux types de village. Tous les animaux capturés ont été euthanasiés, 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 le volet anthropologique, la méthode A+ a été mobilisée dans le hameau d'Antanetibe pour comprendre et analyser les interactions homme-rongeur tant sur le plan économique, social et culturel (symbolique) et les moyens déployés par les habitants dans le contrôle ou la lutte contre ces rongeurs. Cette méthode est composée de trois phases :

- La phase "transect", étant une visite guidée utilisant les techniques de la géographie humaine et la cartographie pour identifier les lieux plus fréquentés par les rongeurs, notamment les rats, dans le village ;
- La phase descriptive, s'appuyant sur l'observation participante et des entretiens pour documenter les pratiques et les connaissances favorisant ou non l'interaction être humain et rongeur ;
- La phase diachronique, utilisant les techniques de l'histoire orale/récits de vie pour tracer l'histoire de la lutte contre les rongeurs et le cas d'une maladie.
-

IV. Résultats et discussion

Deux missions de collecte de données ont été réalisées : une mission pendant la saison sèche, du 27 avril au 10 juin 2023 et une mission pendant la saison de pluie du 10 au 23 octobre 2023. Une totalité de 76 entretiens semi-directifs auprès de la population générale (n : 50), des agriculteurs (n : 16), matrones (n : 2), autorité administrative (n : 2), médecin (n : 2), sage-femme (n : 2), tradipraticien (n : 2) et de 165 heures d'observation participante auprès de deux ménages et du hameau ont été réalisées.

Au total, 7578 petits mammifères ont été capturés dont 5829 pour les piégeages quotidiens par les habitants et 1749 durant les piégeages trimestriels. Ils appartiennent à 3 espèces *Mus musculus*, *Rattus* et *Suncus murinus*. L'abondance de rats et de souris à l'intérieur des maisons diminue après une année de piégeage quotidien puis reste stable et l'abondance des rats est significativement différente entre les villages traités et les villages témoins.

Sur les 1750 petits mammifères, 1228 puces ont été collectées, appartenant à 3 espèces *Xenopsylla cheopis*, *Synopsyllus fonquerniei* et *Echidnophaga gallinacea*. L'index pulicidien global est de 0,7. Le piégeage intensif a diminué l'abondance des rats noirs et des puces vectrices de la peste. Les analyses biologiques sont en cours.

Plusieurs rongeurs ont été évoqués par les interlocuteurs en fonction de leur abondance dans le temps et dans l'espace pendant l'étude anthropologique, à savoir la souris (dans la maison et son entourage pendant toute l'année), le rat (dans le village pendant certaines périodes et dans le champ pendant toute l'année), la musaraigne (dans la maison et son entourage pendant la saison des pluies). Le rat pose particulièrement un problème pour les habitants à cause de la maladie « mortelle » véhiculée (la peste) et les dégâts observés sur les grains et les graines dans les greniers, sur les biens familiaux (vêtements, les ustensiles en plastique, les sacs...), sur les cultures dans le champ et dans certaines circonstances, à cause de la morsure sur les pieds ou les mains. Pourtant, les ravages dans le champ ne sont pas considérés comme « importants » face aux dégâts causés par les chenilles et les pucerons. Les rats se déplacent du champ au village à plusieurs périodes et circonstances de l'année c'est-à-dire pendant le mois d'août faute de nourriture dans les champs, pendant la pratique de feux de brousse (septembre-octobre) pour nettoyer les champs des broussailles et surtout après les moissons, de riz par exemple, durant le mois de janvier pour celles du « vary aloha » et entre les mois de mars et juillet pour celles du « vary an-tanety ou vary be ». Les habitants utilisent plusieurs moyens pour lutter contre ces rongeurs, notamment le poison (mort-aux-rats), la colle et/ou le chat. Le rat et/ou souris mort dans la proximité du ménage et du village est jeté dans les eaux de surface, dans la fosse des latrines ou enterré dans des trous pour éviter surtout l'odeur nauséabonde. Les analyses approfondies des données anthropologiques seront réalisées pendant l'année 2024.

V. Impact

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

Organisation des deux ateliers national et régional avec intervention des différents acteurs de la lutte contre les rongeurs à Madagascar, en Tanzanie et à UK.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Can Intensive community-led trapping reduce *Rattus* abundance inside houses in plague focus?**
Rahelinirina S, Radovimiandrinifara T, Kathryn S, Espinaza M, Andriamiarimanana F, Andrianarisoa AB, Harimalala M, Soarimalala V, Rajerison M, Belmain S and Telfer S. The 14th African Small Mammal Symposium, 17-22 Septembre 2023. Swakopmund, Namibia.

| 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 : Gauthier DOBIGNY | | Email : gauthier.dobigny@ird.fr Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Soandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg | | Date de rédaction 08/01/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Voahangy SOARIMALALA , Association Vahatra, Antananarivo (Madagascar) - Mamy G RANDRIAMANANTSOA , Division Peste, MSANP (Madagascar) - Anjarasoa RASOANOMENJANAHARY , BMH, Antananarivo (Madagascar) (+ 5 autres en Ethiopie, au Bénin, au Niger et aux Pays-Bas) | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar; Niamey, Niger; Cotonou, Bénin; Sodo, Ethiopie | |
| Date de début : 01/10/2021 | Date de fin : 01/11/2023 | Durée (mois) : 33 | |
| Financements : Belmont Forum (Collaborative Research Action « Pathways to sustainability », call#1) | | Budget total 149 000€ | |
| Mots-clés : Zoonoses, sécurité alimentaire, rongeurs, ville, action à base communautaire, Afrique | | | |

I. Contexte et justification

Les rongeurs sont des ravageurs majeurs des stocks et des cultures (NB : la FAO estime que les pertes qu'ils engendrent pourraient nourrir 280 millions de personnes chaque année dans le monde). Ils provoquent des dégâts matériels potentiellement considérables sur les infrastructures. Ils contribuent également au maintien, à la circulation et à la transmission de nombreux pathogènes humains et animaux (NB : 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 (ex. 27 milliards USD par an rien que pour les rongeurs envahissants aux Etats-Unis). Malheureusement, les méthodes efficaces pour en contrôler les populations font souvent défaut, comme souligné conjointement par les experts de l'OMS et de la FAO (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 ("Ecologically-Based Rodent Management" ou EBRM) ont été testées puis déployées dans les agroécosystèmes asiatiques et, plus récemment, en milieu rural africain. En revanche, très peu d'expérimentations ont été menées en milieu urbain, notamment en Afrique.

II. Objectifs

Le projet SCARIA constitue le premier volet à la mise en œuvre expérimentale et l'évaluation de l'EBRM dans quatre quartiers urbains précaires du Bénin, du Niger, d'Ethiopie et de Madagascar. Pour amorcer cette démarche au long cours, SCARIA est spécifiquement destiné à créer les conditions nécessaires aux futures actions communautaires proprement dites. Pour ce faire, le projet cherche à atteindre deux objectifs initiaux : (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

Les données sur les rongeurs sont accumulées via des campagnes régulières de piégeage dans les quartiers d'étude. 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 (ex. Orthohantavirus, leptospires, bacille de la peste et agents du typhus) sont monitorés par des méthodes sérologiques (ELISA) et moléculaires (qPCR, séquençage méta16S bactérien) tandis que leur circulation chez les habitants est investiguée à l'aide de sérologies sanguines.

Les connaissances, les attitudes et la perception qu'ont les habitants des problèmes posés par les rongeurs sont décryptées via des enquêtes. Des séances d'information sur les enjeux socio-environnementaux associés aux rongeurs sont organisées afin de mobiliser les habitants autour d'une réflexion collective sur l'EBRM.

Des stratégies EBRM compatibles avec les contraintes socio-économiques locales sont ensuite élaborées par des groupes de travail regroupant les experts académiques, des acteurs opérationnels et des représentants des communautés locales. L'implémentation *sensu stricto* de ces stratégies EBRM sera ensuite proposée à financement lors du prochain appel à projet "Pathways to Sustainability" (call#2, attendu début 2024).

IV. Résultats et discussion

Nos résultats démontrent l'omniprésence et la très forte abondance des rongeurs dans l'espace domestique de millions d'habitants des zones urbaines précaires d'Afrique. Ils sont porteurs d'un vaste panel d'agents zoonotiques et les témoignages recueillis confirment les importants dégâts qu'ils font sur les stocks alimentaires, les biens personnels et les habitations.

A titre d'exemple, à Ankasina (Antananarivo), des micromammifères ont été capturés dans la moitié des pièces investiguées et >80% des habitants déclarent avoir des rongeurs. Des rendements de capture oscillant entre 40% et 50% ont été très régulièrement obtenus dans des pièces où dorment 1-8 personnes, ce qui indique une promiscuité quotidienne entre les rongeurs et les habitants et, par voie de conséquence, suggère une forte exposition aux agents zoonotiques associés. Un rongeur sur cinq (18,7%) porte des leptospires pathogènes qu'il excrète dans le milieu extérieur où les habitants peuvent aisément se contaminer. Dans ce quartier très insalubre, rizicole et sujet à des inondations récurrentes, le risque d'exposition aux leptospires est d'autant plus grand que 69% des adultes interviewés déclarent se déplacer parfois dans l'eau, 70% travaillent régulièrement les pieds dans l'eau tandis que 85% des gens marchent pieds nus ou avec des chaussures ouvertes. Par ailleurs, des rickettsiales (*Rickettsia typhi* et *R. felis*, agents du typhus) ont été identifiées chez >5% des rongeurs et/ou de leurs puces, suggérant que ces pathogènes peu documentés à Madagascar pourraient être responsables d'une partie des infections humaines d'origine inexpliquée dans ce type de zones urbaines. Enfin, les signes de la présence de *Yersinia pestis* chez les micromammifères d'Ankasina sont rares, mais indiquent néanmoins que le bacille circule à bas-bruit, ce qui reste compatible avec l'émergence de cas humains. A Cotonou (Bénin) et à Niamey (Niger), leptospires, toxoplasmes, bartonelles, trypanosomes atypiques circulent chez les micromammifères avec des prévalences entre 15% et 70%. Des entérobactéries antibio-multi-résistantes y ont également été décelées. Ces résultats démontrent l'existence d'un large exposome infectieux dans les bidonvilles africains liés à la présence d'agents zoonotiques associés aux rongeurs. Cette exposition se traduit par un risque sanitaire réel puisque, par exemple, >18% des habitants d'Ankasina ont été trouvés séropositifs à la leptospirose.

A cela s'ajoute l'impact socio-économique très important des rongeurs. Ainsi, à Antananarivo, >95% des personnes interviewées identifient spontanément les rats et les souris comme des organismes nuisibles; deux sur trois déclarent que ces animaux perturbent leurs activités; 75% et 56% déplorent des dégâts respectivement sur leurs infrastructures et/ou leurs stocks alimentaires. Ces nuisances sont telles que trois quarts d'entre eux se sentent obligés d'investir dans des moyens de lutte contre les rongeurs. Ces données font écho à celles obtenues dans les autres villes africaines étudiées. Au contraire, les tananariviens semblent un peu mieux connaître les risques sanitaires associés aux rongeurs (probablement en lien avec la peste qui est médiatisée à Madagascar, et que 54% des habitants citent comme une maladie associée aux rongeurs) que les habitants de Cotonou ou de Niamey qui ne citent jamais les enjeux de santé lorsqu'ils sont interrogés à propos des problèmes possibles liés aux rongeurs.

V. Impact

Les premiers résultats du projet indiquent clairement (i) l'abondance et l'omniprésence des rongeurs dans les quartiers urbains précaires d'Afrique, (ii) 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) et (iii) un impact socio-économique amplement exprimé par les populations locales. Ces éléments quantitatifs et qualitatifs s'ajoutent aux arguments de plaidoyer en faveur du besoin urgent d'aménagement des zones urbaines informelles en Afrique.

A noter qu'à Madagascar, nos échanges avec les communautés locales, nombreux, riches et largement alimentés par nos résultats scientifiques, ont permis d'établir un lien de confiance avec les habitants et les autorités du fokontany, puis d'identifier collectivement des pistes de lutte à base communautaire. Ainsi, à Ankasina, nous nous dirigeons vers l'implémentation de campagnes de piégeage intensif implémentées par les quelques habitants d'ores et déjà formés pendant SCARIA aux techniques nécessaires.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Risques infectieux associés aux micromammifères urbains : le cas d'Ankasina, Antananarivo.** Dobigny G, Rahelinirina S, Gauthier P, Bodoarison Z, Andrianarisoa R & Rajerison M. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Rodents and health within African urban environments, with a focus on leptospirosis as a case study.** Dobigny G. Researcher School « One Health: different fields, one perspective ». Juin 2023. Stockholm, Finland.
- **Vers une atténuation communautaire des dégâts causés vers les rongeurs en milieu urbain africain ?** Dobigny G. Atelier REDROZ. 25-26 Avril 2023. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **EBRM dans les villes malgaches : défis spécifiques et premières impressions (SCARIA).** Dobigny G. Atelier REDROZ. 25-26 Avril 2023. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
- **Co-design of community-based rodent management in African slums : feedbacks from the SCARIA project.** Dobigny G. Sustainability Research and Innovation Congress. 20-30 Juin 2023. Panama City, Panama (online).

| Peste-SWM | | Etude de la circulation de la peste dans le Parc naturel de Makira | |
|---|---------------------------------|---|--|
| Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA | | Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Mireille HARIMALALA , Unité d'Entomologie Médicale, hmireille@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Lahatranjarasoa RAHARINAIVO , Unité d'EPI-RC, lahraha@gmail.com | | Date de rédaction 29/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Ferran JORRI , CIRAD, Montpellier (France) - Daouda KASSIE , CIRAD-IPM, Antananarivo, Madagascar - Julie LINCHANT , Wildlife Conservation Society (Madagascar) | | Lieu des travaux Parc naturel de Makira, Madagascar | |
| Date de début : 01/02/2023 | Date de fin : 01/2025 | Durée (mois) : 24 | |
| Financements : CIRAD | | Budget total 15600 € | |
| Mots-clés : <i>Yersinia pestis</i>, zoonoses, petits mammifères, puces, Makira, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Le projet SWM ("Sustainable Wildlife Management") est un programme de gestion durable de la faune sauvage à Makira. Les résultats d'une étude liée à la consommation de la viande de brousse menée dans les différents 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 la circulation d'agents pathogènes à potentiel zoonotique chez les petits mammifères et leurs puces et de proposer des mesures adéquates pour la surveillance et la prévention en cas de contact avec les animaux porteurs.

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* et des autres pathogènes chez les petits mammifères et leurs puces à travers des analyses sérologiques, moléculaires et bactériologiques ;
- Evaluer les risques zoonotiques potentiels liés à la manipulation et la consommation de la viande de brousse à Makira.

III. Méthodes

Les travaux de terrain ont été entrepris entre le mois de juillet et le mois d'août 2022. Une campagne de capture pour l'échantillonnage des tenrecs et potamochères a été réalisée de juillet 2022 à mars 2023 en collaboration avec les chasseurs locaux.

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*.

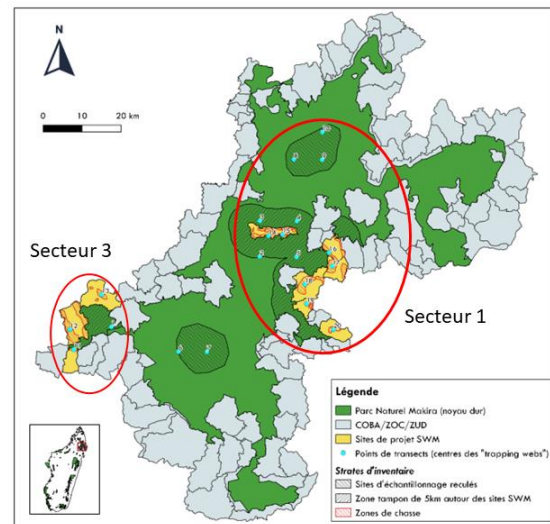


Figure 1 : Carte du Parc Naturel Makira, avec le noyau dur du Parc (vert) (Source : WCS 2019).

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 à travers la biologie moléculaire et la bactériologie ont permis de savoir que les individus capturés sont tous négatifs à *Y. pestis*. Par ailleurs, 1755 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. Par ailleurs, la détection des autres agents pathogènes à potentiel zoonotique est encore en cours. En ce qui concerne les risques sanitaires liés à la chasse et à l'exploitation de la viande de brousse, un total de 113 tenrecs et 5 potamochères ont été prélevés dans le secteur 1 du PNAT Makira. Aucune circulation d'agents pathogènes cibles (*Y. pestis*, *Rickettsia* et *Bartonella*) n'a été identifiée à partir des analyses moléculaires.

V. Impact

Cette étude n'a pas encore permis de mettre en évidence la circulation de *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 Evaluation (RISE) | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Voahangy RASOLOFO Marie Chrystine SOLOFOHARIVELO | | Email : vrasolof@pasteur.mg mcsolof@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Responsables des activités à l'IPM : - Voahangy RASOLOFO , Direction scientifique, <i>Chief of party</i> du projet RISE - Marie Chrystine SOLOFOHARIVELO , Direction scientifique, Coordinatrice scientifique et de recherche du projet RISE | | Date de rédaction 13/05/2023 | |
| Co-investigateurs hors IPM : Ministère de la santé publique (PNLP, DVSSE-R, DPEV, DSFa ...), Fondation Mérieux, Institut Pasteur (Paris), PMI, ACCESS, IMPACT, VectorLink, CIRAD, IRD, Epiconcept, Université d'Antanarivo, Université de Montréal, University College London | | Lieux des travaux Madagascar Budget total 7 500 000 USD | |
| Date de début : 18/07/2019 | Date de fin : 31/12/2024 | Durée (mois) : 65 | |
| Financements : USAID/PMI : Cooperative Agreement no. 72068719CA00001 | | | |
| Mots-clés : paludisme, santé maternelle et infantile, maladies infectieuses, surveillance, formation | | | |

I. Contexte et justification

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

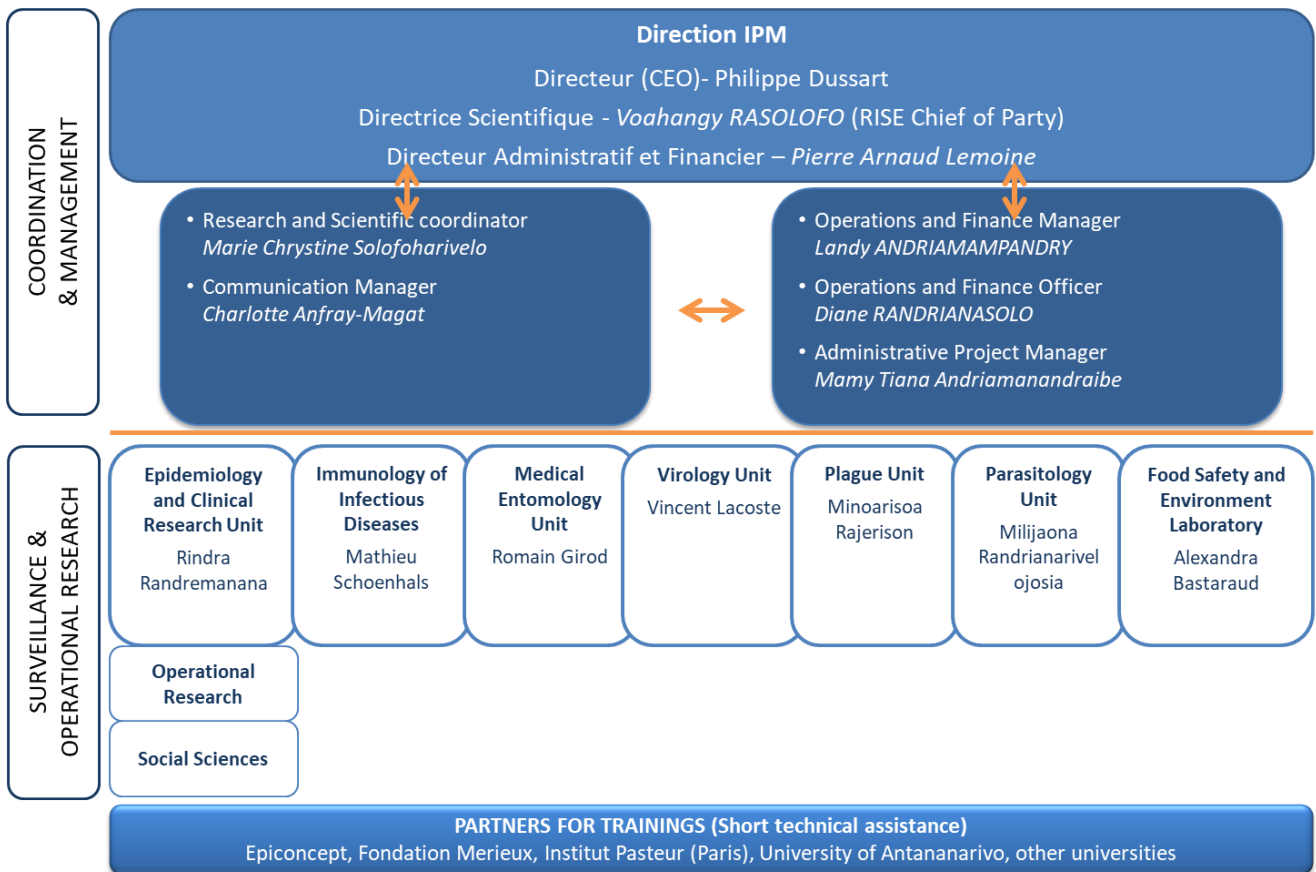


Figure 1 : Organigramme du Projet RISE.

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, **8 formations ont été organisées en 2023 avec 328 personnes formées**. Ces formations sont destinées particulièrement aux personnels de santé travaillant pour le MinSanP qui représentent plus de 87% (286/328) 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 de séries temporelles, Système d'informations géographiques appliqué à l'épidémiologie et à la recherche opérationnelle), et en éthique de la recherche clinique et opérationnelle. 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

- L'étude mCCM (fiche **EPI-RC-mCCM**) a été clôturée par une réunion de restitution des résultats au programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) ainsi qu'aux autres acteurs, partenaires du MinSanP et de l'USAID dans la lutte contre le paludisme à Madagascar, le 2 juin 2023. Les résultats de l'étude ont été partagés et le PNLP a présenté la stratégie nationale pour étendre la prise en charge communautaire du paludisme dans d'autres districts en tenant compte des leçons apprises et recommandations de l'étude mCCM dans le district de Farafangana.
- Un nouveau projet pour évaluer la qualité de prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires a démarré (fiche **EPI-RC-HFS**). Cette étude sera réalisée dans les 5 faciès épidémiologiques du paludisme à Madagascar.
- Les résultats de l'activité **WASH-QUALITY** ont été restitués aux différentes parties prenantes telles que le Ministère de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène, le MinSanP, Rano-WASH, USAID ACCESS programme... Cette activité a évalué 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). Deux nouveaux équipements, dons du projet, ont été inaugurés le 12 janvier 2023 : un spectromètre à absorption atomique et un appareil à chromatographe ionique permettant respectivement l'analyse des métaux lourds (nickel, plomb, mercure, cadmium...) et l'analyse des anions présents dans l'eau. Les techniciens issus des services de l'EAH des différents districts enquêtés ont aussi reçu des formations pour leur permettre d'effectuer le contrôle de la qualité de l'eau dans leurs districts respectifs.
- Les inclusions des patients dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des antipaludiques préconisées par le PNLP ont été achevées dans les 4 sites qui sont partagés entre l'équipe de l'unité parasitologie de l'IPM et le PNLP (2 dans la région Sud-Est et 2 dans la région de l'Ouest) : fiche **UP-PALU-TET**.
- Une activité de surveillance pour détecter les délétions des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* chez *Plasmodium falciparum* vient de démarrer. Les délétions de ces gènes peuvent fausser les résultats des TDR paludisme utilisés actuellement à Madagascar : fiche **UP-PFHRP2/3**.
- Pour clôturer le projet Paludisme chez les populations enclavées (MRP), les résultats ont été restitués au PNLP et ses partenaires de lutte contre le paludisme. Ce projet avait pour objectif de développer des outils pour la modélisation de l'accessibilité géographique aux soins 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**.

- 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**.
- Pratiques de prescriptions et d'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes en milieu urbain et rural à Madagascar : fiche **EPI-RC-DRUGMIS**.

Les activités de santé publique

- Dix (10) nouveaux CSB_R ont été mis en place portant le nombre total de centres de surveillance biologique référents à 21. Ces CSB_R sont répartis dans 13 des 23 régions de Madagascar. Ils contribuent à la surveillance des maladies à potentiel épidémique par la collecte d'échantillons biologiques qui sont envoyés à l'IPM pour analyse. Un atelier de mise en place a été organisé en mars 2023. Les responsables de ces nouveaux CSB_R ont été formés dans les procédures d'échantillonnage de chaque maladie à surveiller, l'envoi dans les normes des échantillons à l'IPM, le remplissage des formulaires. Une réunion annuelle a été également organisée avec la participation des responsables des 11 CSB_R pour discuter des activités, renforcer les capacités de ces responsables dans le but d'améliorer la surveillance biologique dans les CSB_R : fiche **EPI-RC-SENTI-BIO**.
- Evaluation 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-Asurv-puce**.
- La surveillance des cas humains de peste est réalisée par le laboratoire central de la peste. Au total, 358 prélèvements biologiques ont été analysés : fiche **Peste-EpiRC-Surveillance**.
- Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs : fiche **Peste-RISE-Asurv**.
- Surveillance laboratoire de la COVID-19 à Madagascar. Elle a permis de tester 4876 prélèvements dont 344 (29,5%) ont été testés positifs : fiche **Viro-Surv-COVID**.
- Surveillance de l'introduction d'*Anopheles stephensi* à Madagascar : fiche **Entomo-SurvAno**.
- Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins de 5ans à Madagascar : fiche **Viro-Surv-Diarrhées**.
- Quatre (4) **investigations d'épidémies** ont été menées en 2023 dont 3 investigations sur la peste pulmonaire à Andramasina (11-14 janvier), Ambositra (21-23 mars) et Ankazobe (2-5 octobre), et une investigation d'épidémie sur le paludisme dans le district de Vangaindrano (28 février-7 mars).

Le partage de connaissances

- Des réunions de restitution ont été organisées pour partager les résultats de différentes activités aux partenaires : mCCM, MRP, DRUGMIS, WASH-QUALITY.
- Deux notes de politiques ont été produites et partagées à la Direction du programme élargi de vaccination (DPEV) et les partenaires de mise en œuvre du projet VACC.
- Une note de politique a été rédigée et partagée à la direction de la santé familiale (DSFa) et les partenaires de mise en œuvre du projet PREG-EVAL.
- Sept (7) articles ont été publiés dans des journaux à comité de lecture. Les résultats de différentes activités ont été présentés dans des conférences nationales et internationales, en tout 13 communications orales et 4 communications affichées.

IV. Impact

- Les résultats des recherches opérationnelles et de surveillance dans le cadre du paludisme permettront d'informer la mise en œuvre des stratégies nationales pour la lutte contre le paludisme :

extension de la prise en charge communautaire pour tout âge, amélioration de la qualité de la prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires, investigation à temps des épidémies...

- Les notes politiques issues du projet VACC ont été utilisées pour informer l'élaboration de la politique nationale de communication sur la vaccination.
- Les recommandations issues du projet PREG-EVAL ont été partagées au MinSanP sous forme d'une note politique. Ces recommandations pourront améliorer la qualité des soins offerts aux femmes enceintes au niveau des formations sanitaires primaires.
- L'augmentation du nombre de CSB_Rs de 11 à 21 a permis d'étendre la surveillance biologique dans 13 des 23 régions de Madagascar.
- Les formations offertes dans le cadre du projet WASH-QUALITY ont permis de renforcer les capacités au niveau régional et district pour assurer l'analyse de la qualité de l'eau.
- Les personnels du MinSanP formés en analyses de données de surveillance et de santé publique devront être capables d'exploiter les bases de données existantes et de faire les analyses nécessaires pour informer les prises de décision au niveau du district, au niveau régional et national.
- Douze techniciens de laboratoire au niveau du district et des formations sanitaires primaires ont été formés en diagnostic microscopique du paludisme. Ces techniciens sont habilités à mener cette activité dans le cadre de la stratégie pour la surveillance et la prise en charge du paludisme à Madagascar (fiche **UP-MICROSCOPIE**).

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **A qualitative analysis of obstetric violence in rural Madagascar.** Brazy-Nancy E, Mattern C, Rakotonandrasana BI, Ravololomihanta V, Norolalao P, Kapesa L. *Heliyon*. 2023; 9(3):e13905. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13905. **IF: 4.**
- **Anthropological overview of kangaroo care in community settings in Madagascar.** Brazy-Nancy E, Mattern C, Rakotonandrasana BI, Andrianarisoa VR, Norolalao P, Al-Rashid A. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):623. doi: 10.1186/s12905-023-02781-7. **IF: 2,5.**
- **Determinants of COVID-19-related knowledge and disrupted habits during epidemic waves among women of childbearing age in urban and rural areas of the Malagasy Middle East.** Rakotosamimanana S, Mangahasimbola RT, Ratovoson R, Randremanana RV. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1990. doi: 10.1186/s12889-023-16931-x. **IF: 4,5.**
- **Excess mortality associated with the COVID-19 pandemic during the 2020 and 2021 waves in Antananarivo, Madagascar.** Rabarison JH*, Rakotondramanga JM*, Ratovoson R, Masquelier B, Rasoanomenjanahary AM, Dreyfus A, Garchitorena A, Rasambainarivo F, Razanajatovo NH, Andriamandimby SE, Metcalf CJ, Lacoste V, Heraud JM, Dussart P. *BMJ Glob Health*. 2023;8(7):e011801. doi: 10.1136/bmjgh-2023-011801. **IF: 8,1.**
- **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 SE, Heraud JM**, Dussart P**, Lacoste V**. *Viruses*. 2023;15(1):12. doi: 10.3390/v15010012. **IF: 4,7.**
- **Obstacles to routine immunization in Madagascar: Structural, relational and cultural constraints.** Ramaroson HJV, Mattern C, Huysmans E, Razafiarimanana H, Brazy-Nancy E, Ranaivoharimina MH, Pourette D. *Vaccine: X*. 2023;15:100348. doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100348. **IF: 3,8.**

- **Therapeutic efficacy and safety of artesunate + amodiaquine and artemether + lumefantrine in treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children on the rainy south-east coast of Madagascar.** Irinantenaina J, Carn G, Randriamiarinjatovo DNL, Harimanana AN, Razanatsiorimalala S, Ralemary N, Randriarison M, Razafinjato C, Hotahiene R, Randrianariveლოსია M. *Parasite*. 2023;30:32. doi: 10.1051/parasite/2023034. IF: 2,9.

V.2. Communications orales

- **Determining flea vector susceptibility to insecticides as part of plague risk monitoring in Madagascar.** Harimalala M, Rahelinirina S, Zohdy S, Rajerison M, Girod R. Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 18-22 Octobre 2023, Chicago, Illinois.
- **Efficacité des ACT dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* après deux décennies d'utilisation à Madagascar.** Harimanana A, Irinantenaina J, Randriamiarinjatovo D, Razanatsiorimalala S, Randrianariveლოსია M. Journées Scientifiques, 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar: surveillance des maladies infectieuses à Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Etiologies infectieuses des diarrhées à Madagascar : résultats de l'activité de surveillance en milieu communautaire de 2019 à 2022.** Razanajatovo IM. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Évaluation de l'efficacité de pièges de repos pour la surveillance des vecteurs du paludisme sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar.** Nepomichene T, Rajohnson S, Rajaonarison H, Randrenjarison R, Randrianaivo F, Zohdy S, Girod R. Journées Scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19 et 20 octobre 2023. Antananarivo Madagascar.
- **Evaluation de la surmortalité associée à la pandémie de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar en 2020-2021.** Rabarison JH. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Evaluation of the impact of influenza, SARS-CoV-2 and RSV on mortality in Antananarivo, Madagascar, 2016–2023.** Rabarison JH, Razanajatovo NH, Rasoanomenjanahary A, Randriambolamanantsoa TH, Heraud JM, Samuels A, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. 11-13 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Expanding community case management of malaria to persons of all ages can contribute towards universal access to malaria diagnosis and treatment: results from a cluster-randomized trial in Madagascar.** Garchitorena A. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). 18 au 22 octobre 2023. Chicago, USA.
- **Field assessment of resting boxes for the surveillance of malaria vectors in the Central Highlands of Madagascar.** Nepomichene T, Rajohnson S, Rajaonarison H, Randrenjarison R, Randrianaivo F, Zohdy S, Girod R. 9th Pan-African Mosquito Control Association Annual Conference & Exhibition. 17-21 September 2023. Addis-Ababa, Ethiopia.
- **Investigation de cas de peste pulmonaire à Fenoarivobe, Hautes Terres Centrales de Madagascar, Février 2022.** Randrianasolo L, Rahelinirina S, Harimalala M, Harimanana A, Randriamanatsoa MG, Rakotoarimisa R, Ranoelison NN, Rahajandraibe S, Ramihangihajason TR, Raherinandrasana A, Vololoniaina MA, Rasolofo V, Girod R, Rajerison M, Randremanana R. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

- **Investigation de l'épizootie/épidémie de fièvres de la vallée du Rift dans le district de Mananjary, avril-mai 2021.** Lacoste V. Réunion AFROSCREEN sur « La pérennisation de la surveillance génomique dans le Pasteur Network ». 5 Décembre 2023. Dakar, Sénégal.
- **Monitoring and surveillance of wildlife plague in old inactive and active foci in Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala M, Randriamanantsoa MG, Sarah Zohdy, Girod R, Rajerison M. The 2nd International Symposium of Wildlife Diseases Research Network. 5 au 7 décembre 2023. Beijing, China.
- **Perspectives : surveiller la délétion de pfhrp2 et pfhrp3 chez *Plasmodium falciparum* à Madagascar.** Randriamiarinjato D, Razanatsiorimalala S, Randrianariveლოსია M. Journées scientifiques des 125 ans de l'IPM : surveillance des maladies infectieuses à Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Evaluation of the impact of influenza, SARS-CoV-2 and RSV on mortality in Antananarivo, Madagascar, 2016–2023.** Rabarison JH, Razanajatovo NH, Rasoanomenjanahary A, Lacoste V. The 9th European Scientific Working Group on Influenza meeting. 17-20 Septembre 2023. Valence, Espagne.
- **Perceptions sur les pratiques d'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes dans le nord-ouest malgache : une approche par la méthode Q à Majunga.** 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. Journées scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar sur « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar ». Du 19 au 20 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Resilience of the Biological Sentinel Surveillance network of Madagascar during the first wave of COVID-19 in 2020.** Randrianasolo L, Andriamandimby SE, Razanajatovo N, Ranoaritiana D, Randriamampionona L, Razafindratsimandresy R, Razanajatovo I, Rabarison HJ, Mangahasimbola RT, Rafalimanantsoa A, Heraud JM, Harimanana A, Dussart P, Andriamahatana MV, Randremanana R, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. September 2023. Johannesburg, South Africa.
- **Vecteurs de la peste et surveillance des risques de transmission dans les districts cibles à Madagascar.** Harimalala M, Rahelinirina S, Rajerison M, Girod R. Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement. 1^{ère} édition. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| TB-APRECIT | | Evaluation de stratégies pour améliorer le dépistage et la prise en charge globale de l'infection tuberculeuse latente au Cameroun et à Madagascar | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Rila RATOVOSON Niaina RAKOTOSAMIMANANA | | Email : рила@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Mattieu SCHOENHALS , Unité d'IMI, schoenhals@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON , CNRM, Unité des Mycobactéries - Crisca RAZAFIMAHATRATRA , Unité d'EPI-RC, crisca@pasteur.mg | | Date de rédaction 26/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Jonathan HOFFMANN , Fondation Mérieux, Lyon (France) - Laurent RASKINE , Fondation Mérieux, Lyon (France) - Sara EYANGO , Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé (Cameroun) - Astrid KNOBLAUCH , Swiss Tropical and Public Health Institute (Suisse) - Rondro Nirina RAHARIMANANA , Service Pneumo-Phtisiologie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Fenoarivo, Antananarivo (Madagascar) - Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) , Ministère de la santé publique de Madagascar | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Yaoundé, Cameroun | |
| Date de début : 01/09/2019 | Date de fin : 31/07/2023 | Durée (mois) : 42 | |
| Financements : Initiative Expertise France | | | |
| Mots-clés : Tuberculose, infection, contacts intra-domiciliaires, Quantiferon-TB Gold plus, IDR | | | |
| | | Budget total 990 000 € dont 156 000 € pour l'IPM | |

I. Contexte et justification

La détection et la prise en charge des infections à tuberculose latente (ITL) sont actuellement des objectifs de nombreux programmes de lutte contre la tuberculose (PNLT) dont ceux du Cameroun et de Madagascar ; cependant très peu de personnes bénéficient d'une prise en charge de l'ITL. 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 diagnostiquer l'ITL : les tests IGRA (Quantiféron et T-SpotTB) 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 intra-domiciliaires de TB maladie ;
- De mesurer l'impact de COVID-19 dans une population spécifique de patients tuberculeux et de leurs contacts familiaux.

III. Méthodes

Un suivi longitudinal de deux cohortes par pays a été réalisé : une cohorte (A) composée d'individus avec une TB pulmonaire confirmée et une cohorte (B) de sujets contacts intra-domiciliaires (CIDs) de patients de la cohorte A. Trois tests ont été évalués pour le dépistage de l'ITL et comme outils prédictifs d'une progression de l'ITL vers une TB maladie : l'IDR, le QuantiFERON-TB Gold Plus et le T-Spot TB. Par ailleurs, la valeur ajoutée d'un test utilisant des biomarqueurs transcriptomiques (RISK-6) a été évaluée. Les personnes ayant une ITL qui progressent vers une TB maladie ont été identifiées 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 a été étudiée de manière prospective et séquentielle sur les 6 mois de traitement.

IV. Résultats et discussion

Depuis novembre 2020, 389 cas index ont été inclus à Madagascar dans les cinq CDTs impliqués dans le projet. Au total, sur les 1 030 CID qui ont été approchés, 1 025 ont été inclus. Parmi les CIDs 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 3 nouveaux cas de personnes vivant avec le VIH détectés parmi les CIDs suivis. Le tableau ci-dessous résume le nombre des CIDs qui ont effectué le suivi et les résultats de tests par suivi.

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

| Tests | | Inclusions | | M6 | | M12 | | M18 | |
|--------------------|--------------|------------|------|-----|------|-----|-------|-----|------|
| | | N | % | N | % | N | % | N | % |
| CIDs inclus | | 1 025* | 100 | 917 | 89,5 | 818 | 79,8 | 816 | 79,6 |
| 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 | 837 | 91,3 | 802 | 98,04 | 812 | 99,5 |
| | Positifs | 557 | 57,6 | 553 | 66,1 | 518 | 64,6 | 525 | 64,7 |
| | Négatifs | 351 | 36,3 | 209 | 25 | 242 | 30,2 | 287 | 35,3 |
| | Indéterminés | 59 | 6,1 | 75 | 9,0 | 42 | 5,2 | 0 | |
| T-SPOT TB | Réalisés | 1 002 | 97,8 | 813 | 88,7 | 651 | 79,6 | 799 | 97,9 |
| | Positifs | 542 | 54,1 | 559 | 68,9 | 460 | 70,7 | 603 | 75,5 |
| | Négatifs | 411 | 41 | 198 | 24,4 | 157 | 24,1 | 180 | 22,5 |
| | Indéterminés | 49 | 4,9 | 56 | 6,9 | 34 | 5,2 | 16 | 2 |

V. Impact

Les données collectées au cours de ce projet permettront d'améliorer le dépistage de l'ITL. 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 de l'ITL, au niveau communautaire à Madagascar et au Cameroun. Les résultats permettront également d'avoir une meilleure connaissance de la prévalence de la co-infection TB/VIH et TB/COVID-19 afin de développer une stratégie de prise en charge de ces patients.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Improving the management of latent tuberculosis in Cameroon and Madagascar.** Donkeng V., [Rakotosamimanana N](#), Hoffmann J, APRECIT Study Team. Oxford Immunotec Satellite Session on TB diagnostics – operations and clinical trials. The Union World Conference on Lung Health 2023. 14-18 Novembre 2023. Paris, France.
- **Improving the management of latent tuberculosis in Cameroon and Madagascar.** Donkeng V., [Rakotosamimanana N](#), Hoffmann J, APRECIT Study Team. Réunion annuelle du réseau Gabriel. Juin 2023. Yaoundé Cameroun.
- **Results from the evaluation of strategies to improve screening and overall management of Latent TB infection in Madagascar and Cameroon: APRECIT project (2020-2023).** Donkeng V., [Rakotosamimanana N](#), Hoffmann J, APRECIT Study Team. Mérieux Foundation USA – Milken Institute School of Public Health Annual Symposium. 28 Septembre 2023. Washington, USA.

Communications affichées

- **Prognostic value of interferon- γ release assays and the tuberculin skin test in predicting the development of active TB: A prospective cohort study in Madagascar.** [Ndiaye M.D.B](#), [Ratovoson R](#), [Ranaivomanana P](#), [Randrianarivony R](#), [Pouzol S](#), [Schoenhals M](#), [Raskine L](#), Hoffmann J, [Rakotosamimanana N](#), APRECIT Study Team. E-Poster sessions, The Union World Conference on Lung Health 2023. 14-18 Novembre 2023. Paris, France.

| TB-APRECIT-BIS | | Amélioration de la prise en charge de l'infection tuberculeuse: valorisation des biobanques du projet APRECIT à Madagascar et au Cameroun | |
|--|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Mattieu SCHOENHALS Niaina RAKOTOSAMIMANANA | | Email : schoenhals@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Mattieu SCHOENHALS , Unité d'IMI, schoenhals@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Arimanitra RAZAFIMAHEFA , Unité des Mycobactéries, arimanitra@pasteur.mg - Crisca RAZAFIMAHATRATRA , Unité d'EPI-RC, crisca@pasteur.mg | | Date de rédaction 26/02/2024 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Jonathan HOFFMANN , Fondation Mérieux, Lyon (France) - Stéphane POUZOL , Fondation Mérieux, Lyon (France) - Valerie DONKENG , Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé (Cameroun) | | Budget total 38 453 € pour l'IPM | |
| Date de début : 01/10/2022 | Date de fin : 30/09/2024 | Durée (mois) : 42 | |
| Financements : Initiative Expertise France | | | |
| Mots-clés : Tuberculose, Infection, progression de l'ITL, biobanque, biomarqueurs | | | |

I. Contexte et justification

La détection et la prise en charge des infections à tuberculose latente (ITL) sont actuellement des objectifs de nombreux programmes de lutte contre la tuberculose (PNLT) dont ceux du Cameroun et à Madagascar, cependant très peu de personnes bénéficient d'une prise en charge de l'ITL. 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 (TPT) des ITL au niveau communautaire, sans en préciser la stratégie diagnostique qui est dépendante du contexte pays.

II. Objectifs

L'objectif est d'identifier rétrospectivement les bénéficiaires du TPT parmi les contacts intra-domiciliaires inclus et suivis dans le cadre du projet APRECIT à Madagascar et au Cameroun par l'évaluation de 3 tests réalisés à partir des biobanques du projet (fiche TB-APRECIT).

III. Méthodes

Déployé à Madagascar et au Cameroun, le projet APRECIT-BIS consiste à transférer à l'IPM puis au CPC les techniques d'évaluation de l'ITL à partir de prélèvement sanguin : le test TASA pour « T-cell Antigen-Specific Activation assay », le test transcriptomique RISK6 basé sur la RT-PCR et un dosage de protéines plasmatiques pré-identifiées. Une fois transférées, ces techniques seront appliquées sur les échantillons correspondants dans la biobanque constituée lors du projet APRECIT pour mieux dépister l'ITL et identifier précisément les bénéficiaires du traitement préventif.

IV. Résultats et discussion

En 2023, un atelier de transfert technologique et de formation s'est tenu à l'Institut Pasteur de Madagascar du 27 juin au 5 juillet. Le Dr Munyaradzi Musvosvi de la South African TB Vaccine Initiative a supervisé le transfert technologique du test sanguin TASA. Il a été accompagné par deux post-doctorantes, Dr Rim Bayaa (aux Hospices Civils de Lyon) et Dr Mame Ndiaye. Le renforcement et la formation sur le test RISK6 des équipes partenaires ont aussi été réalisés. Une troisième approche basée sur un dosage de protéines plasmatiques comme biomarqueur précoce de progression d'une ITL vers une TB maladie sera aussi utilisée dans le cadre du projet.

V. Impact

Les données générées par ce projet contribueront à la définition d'une stratégie de dépistage et de prise en charge personnalisée de l'infection tuberculeuse latente (ITL) en milieu communautaire. Ces données permettront de quantifier, *a posteriori*, la part de population de l'étude APRECIT qui devrait bénéficier du TPT. Cette approche développée dans APRECIT apportera des éléments décisionnels aux autorités de santé en faveur d'un traitement ciblé et non un traitement systématique de l'ensemble des sujets ayant eu un contact intra-domiciliaire avec un cas de TB maladie.

| TB-EDCTP-INTENSE | | Traitement Intensifié de la tuberculose pour réduire la mortalité élevée de méningite tuberculeuse chez les patients infectés et non infectés par le VIH | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondants : Niaina RAKOTOSAMIMANANA | | Email : niaina@pasteur.mg Tél : + 261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Mamy Serge RAHERISON , Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM), rmamyserge@pasteur.mg - Holy ANDRIAMAMONJISOA , Unité des Mycobactéries, aholy@pasteur.mg - Fanantenana RANDRI-ANDRIANOMANANA , Unité des Mycobactéries | | <p>Date de rédaction 20/02/2024</p> <p>Lieux des travaux Antananarivo, Tamatave, Fianarantsoa Madagascar Côte d'Ivoire, Afrique du Sud, Ouganda</p> <p>Budget total 9.255.810 € dont 440.414 € pour l'IPM</p> | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Dr Mihaja RABERAHONA , Centre d'Infectiologie Charles Mérieux, Madagascar - Dr José MIRO , Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Spain - Dr Maryline BONNET , Institut de Recherche pour le Développement, France - Pr Alexandra CALMY , Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Suisse - Dr Conrad MUZOORA , Médecins Sans Frontières-Epicentre, Ouganda - Pr Robert WILKINSON , University of Cape Town (UCT), South Africa - Pr Serge EHOLIE , Programme PACCI, Côte d'Ivoire - Pr Fabrice BONNET , Université de Bordeaux, France | | | |
| Date de début : 01/01/2019 | Date de fin : 31/12/2026 | Durée (mois) : 60+Extension | |
| Financements : European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) , Grant RIA2017T-2019 INTENSE TBM | | | |
| Mots-clés : Tuberculose méningée, diagnostic, renforcement de capacité, essai thérapeutique, Aspirine | | | |

I. Contexte et justification

La mortalité due à la méningite tuberculeuse (TBM) atteint les 30% chez les personnes séronégatives pour le VIH et jusqu'à 70% chez les personnes séropositives porteuses du VIH, dont le décès survient plus souvent dans les deux semaines suivant le diagnostic. Parmi les survivants des TBM, 50% resteront handicapés en raison de séquelles neurologiques. Le traitement des TBM est resté inchangé depuis des décennies malgré ce taux élevé de mortalité.

II. Objectifs

- 1) Evaluer l'impact d'un schéma thérapeutique intensifié comprenant l'administration de médicaments par voie intraveineuse : la rifampicine à haute dose et le linézolide (une nouvelle stratégie), sur la mortalité par TBM chez les patients VIH séropositifs par rapport au traitement standard de l'OMS par le biais d'un essai randomisé de phase III.
- 2) Evaluer l'impact de l'ajout de l'aspirine, un nouveau médicament dans le traitement de la TBM, sur les schémas thérapeutiques standard et intensifiés, sur la mortalité par TBM chez les patients infectés ou non par le VIH à travers une phase III de conception factorielle randomisée, contrôlée contre placebo.

Pour l'IPM il s'agira spécifiquement de 1) renforcer les capacités de diagnostic de la TB méningée à partir de LCR au niveau des laboratoires partenaires et 2) être le référent national dans la détection des résistances aux antituberculeux en laboratoire lors des essais cliniques.2

III. Méthodes

Un essai contrôlé randomisé multicentres sera réalisé dans 4 pays d'Afrique (Côte d'Ivoire, Ouganda, Afrique du Sud et Madagascar). A Madagascar, trois sites cliniques (Antananarivo, Tamatave et Fianarantsoa) participeront aux essais cliniques. Les patients chez lesquels une TBM est suspectée seront randomisés 1: 1: 1: 1 selon le traitement TBM standard de l'OMS, par rapport à un traitement intensifié INTENSE-TBM, 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 dolutegravir seront analysés.

IV. Etat d'avancement

En 2023, 190 prélèvements provenant de patients nouvellement inclus ont été envoyés par les sites cliniques de l'INTENSE-TB, ce qui représente une augmentation de 36,69% par rapport à l'année 2022 (**Erreur ! Source d u renvoi introuvable.1**).

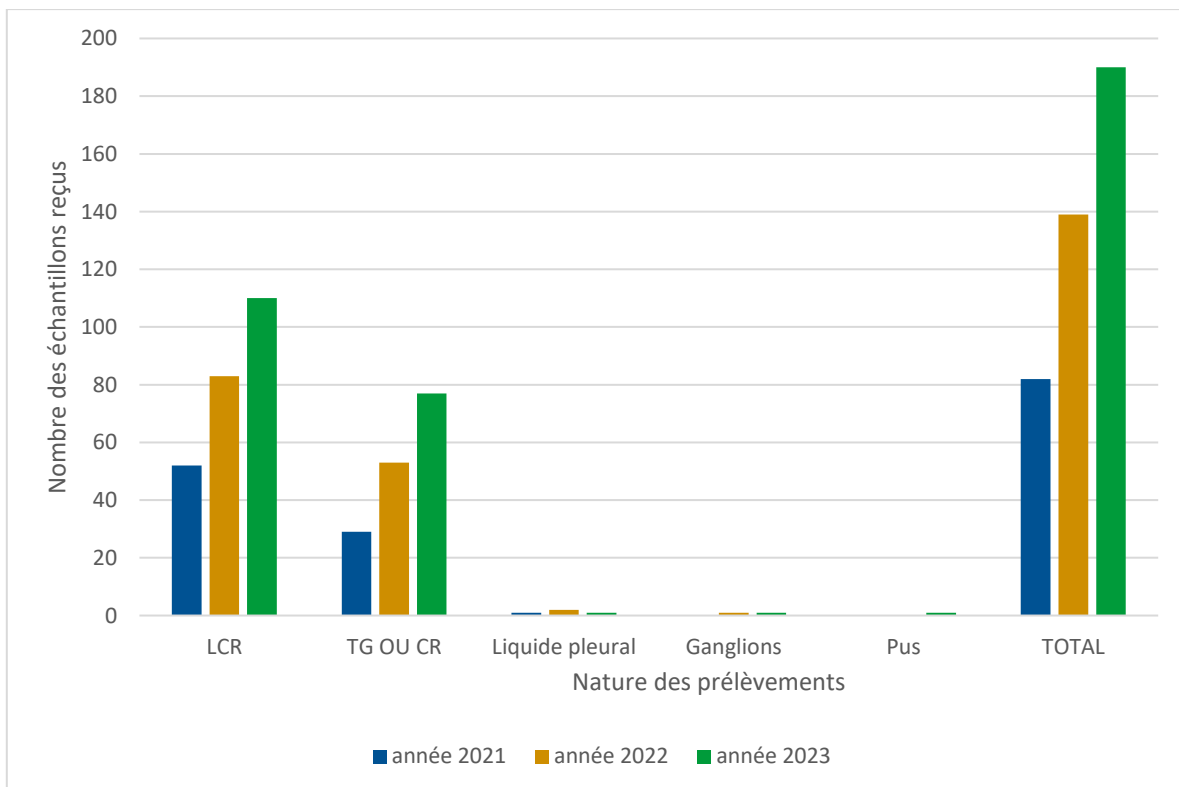


Figure 1 : Prélèvements reçus et traités pour INTENSE-TB de 2021 à 2023. LCR= Liquide céphalo-rachidien, TG = tubage gastrique, CR = Crachat.

Parmi les 190 prélèvements reçus au laboratoire, 7 échantillons de LCR ont une microscopie positive (6,36%) et 20 échantillons de LCR ont une culture positive de (18,18%). Pour les prélèvements d'expectoration, 25 échantillons ont une microscopie positive (32,46%) et 28 une culture positive (15,09%) Toutes les souches isolées ont été identifiées comme appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Une trentaine de souches ainsi confirmées ont été envoyées en Espagne (IDIBAPS) pour les antibiogrammes de seconde ligne et les analyses de pharmacocinétique (PK-PD).

V. Impact

Il est attendu que l'essai INTENSE-TBM ait un impact sur plusieurs aspects liés aux soins des patients atteints de MTB dans le monde : i) réduire la mortalité due à la MTB d'au moins 30 % chez les patients séropositifs/non séropositifs ; ii) réduire les séquelles neurologiques et les handicaps liés à la tuberculose ; iii) améliorer la prise en charge de la co-infection tuberculose-VIH ; iv) améliorer les normes de soins en Afrique subsaharienne et faciliter la mise en place de projets de recherche clinique ; v) déployer et généraliser à grande échelle le traitement intensifié INTENSE-TBM en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions fortement touchées par la MTB ; vi) étendre le programme INTENSE-TBM à d'autres formes de tuberculose.

| TB-EDCTP-MTBVACN3 | | Evaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin MTBVAC par rapport au BCG chez les nouveau-nés à Madagascar (MTBVACN3) | |
|--|---|--|--|
| Correspondant : Rila RATOVOSON Niaina RAKOTOSAMIMANANA | | Email : rila@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Paulo RANAIVOMANANA , Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , Unité d'EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS , Unité IMI, mschoenhals@pasteur.mg | | Date de rédaction 26/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - José Mahenina RANDRIA , Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie-Obstétrique Befelatanana (CHUGOB), Antananarivo (Madagascar) - Hery RAZANAPIERA RAJAONARISON , CHUGOB, Antananarivo (Madagascar) - Rivomalala RAKOTONAVALONA , Direction du Programme Elargi de Vaccination, Antananarivo (Madagascar) - Harolalaina RAKOTONDRAZANANY , Programme National de Lutte contre la Tuberculose, Antananarivo (Madagascar) - Mark HATHERILL , South African Tuberculosis Vaccine Initiative (SATVI) University of Cape Town, Cape Town (Afrique du Sud) - Ingrid MURILLO , Biofabri, Pontevedra (Espagne) | | | |
| Date de début : 01/01/2021 | Date de fin : 31/12/2025 étendue à 2027 | Durée (mois) : 60 | |
| Financements : European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) , Grant RIA2019S-2652-MTBVACN3 | | | |
| Mots-clés : Essai vaccinal, MTBVAC, BCG, nouveau-nés, innocuité, immunogénicité, biobanque, Madagascar | | | |
| | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| | | Budget total 19 368 568 € dont 1 174 000€ pour IPM | |

I. Contexte et justification

Plusieurs candidats vaccins contre la tuberculose (TB) sont en phase d'évaluation et sont soumis à des essais cliniques. Parmi eux, un vaccin vivant atténué fait actuellement l'objet d'essais cliniques de primo-vaccination. Ce vaccin est constitué d'une souche de *Mycobacterium tuberculosis* d'origine humaine atténuée appelé *Mycobacterium tuberculosis* Vaccine ou MTBVAC. Ce vaccin pourrait remplacer le BCG s'il arrive à démontrer une innocuité et une efficacité au moins meilleure que le BCG une fois administré chez les nouveau-nés dans les pays à forte endémie de TB. Ce vaccin a montré une immunogénicité mais avec une immunité plus durable par rapport au BCG dans un modèle animal. Le développement clinique prévoit d'utiliser MTBVAC en tant que stratégie 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 TB.

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 TB 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 7 jours après la naissance. Le temps estimé pour compléter le recrutement est de six à huit mois. Le suivi durera jusqu'à 365 jours après la date d'inclusion, soit à J7, J28, J56, J84, J182, J270, J365.

IV. Etats d'avancement

Le protocole global du projet a été élaboré en 2021 par le promoteur (Biofabri S.L.U, Espagne). Il a obtenu l'autorisation du Comité d'Éthique de la Recherche Biomédicale du Ministère de la Santé Publique de Madagascar (CERBM) en 2022 ainsi que l'approbation d'un 1^{er} amendement. Une visite de l'équipe de FHI (Family Health International) Clinical Africa pour une "Site Initiation Visit" (SIV) afin de former l'équipe locale s'est déroulée en mars 2023. Une 2^{ème} procédure d'importation des vaccins a été lancée en avril 2023. Un 2^{ème} amendement a été soumis et approuvé en 2023 au CERBM afin de mettre à jour la note d'information et d'apporter des précisions sur les événements indésirables. L'assemblée générale de l'équipe MTBVAC s'est tenue à Andasibe en mai 2023. La validation des compétences de l'équipe du laboratoire de l'Unité des Mycobactéries sur les analyses nécessaires pour l'essai a été certifiée en septembre 2023. Le "kick-off meeting" pour Madagascar s'est déroulé à l'IPM en octobre 2023, suivi d'une mise-à-jour du projet auprès des équipes co-investigatrices du CHUGOB, en novembre 2023. Le site de Madagascar a reçu l'autorisation de recrutement des participants en novembre 2023. Plusieurs réunions de préparation en collaboration avec les partenaires nationaux et le « Community Advisory Board » (CAB), ont été organisées au cours de l'année 2023. Les premières vaccinations sont prévues pour le premier trimestre 2024.

V. Impact

Cette étude permettra de renforcer les capacités de Madagascar en matière d'essais vaccinaux sur la TB et de faire avancer la recherche de vaccins plus efficaces contre la TB.

| | | | | | |
|--|---------------------------------|---|---|--|--|
| TB-WGS-cRCT | | | 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 | | |
| Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA | | Email : niana@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | | <p>Date de rédaction 26/02/2024</p> <p>Lieux des travaux District de Vohibato Fianarantsoa, Madagascar</p> <p>Budget total 239 200 €</p> | |
| Co-investigateurs de l'IPM : | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Rindra RANDREMANANA, Unité d'EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg - Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA, Unité des Mycobactéries, fanantenana@pasteur.mg - Simon GRANDJEAN LAPIERRE, Unité des Mycobactéries, Centre hospitalier de Montréal-Canada, simon.grandjean.lapierre@umontreal.ca | | | | | |
| Co-investigateur hors IPM : | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Rivo RAKOTOARIVELO, Service des Maladies Infectieuses, CHU Tambohobe Fianarantsoa (Madagascar) - Programme National de Lutte contre la tuberculose, Ministère de la Santé Publique, Antananarivo (Madagascar) - Astrid KNOBLAUCH, Institut Tropical et de Santé Publique, Suisse - Nimalan ARIANIMPATHY, Imperial College London, Londres (Angleterre) - Marcel BEHR, McGill University, Montreal (Canada) - Madeleine DURAND, Université de Montréal, Montréal (Canada) - Zamin IQBAL, European Bioinformatics Institute, Cambridge (Angleterre) - Elysee NOUVET, Western University, Ontario (Canada) - Kevin SCHWARTZMAN, McGill University, Montreal (Canada) | | | | | |
| Date de début : 16/05/2022 | Date de fin : 04/2024 | Durée (mois) : 24 | | | |
| Financements : Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) | | | | | |
| Mots-clés : Tuberculose, dépistage, séquençage du génome, enquêtes d'entourage, communauté rurale, district Vohibato Fianarantsoa | | | | | |

I. Contexte et justification

Les technologies de séquençage de génome de *Mycobacterium tuberculosis* permettent l'identification et les tests de sensibilité aux antituberculeux. Ces technologies pourraient soutenir les systèmes de santé dans leurs objectifs de contrôle de la tuberculose (TB) dans la communauté. À ce jour, aucune étude prospective connue n'a évalué l'impact de l'intégration de cet outil dans un système de santé sur le taux de détection des cas de TB.

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

Il s'agit d'un essai interventionnel randomisé contrôlé en grappe. L'unité de randomisation est représentée par les Fokontany qui sont des regroupements administratifs dans le district de Vohibato, Fianarantsoa, et

dans lesquels la population est homogène et vit en étroite proximité. Les Fokontany ayant au moins un cas de TB confirmé dans les 6 mois précédant la randomisation ont été sélectionnés. Tous les individus dans les Fokontany sélectionnés pour l'étude ont été éligibles. Les Fokontany de l'agglomération urbaine de Fianarantsoa, ceux à plus de 100 km d'un centre de dépistage et de traitement (CDT) ou ceux avec un enjeu de sécurité et d'accessibilité géographique ont été exclus. 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) : interventions du 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

Les critères de jugement concernent la performance de l'outil à améliorer la détection des cas de TB.

IV. Résultats et discussion

En 2023, la deuxième phase d'investigation des Fokontany a vu la participation de 14 infirmiers de recherche clinique (IRC). 13 Fokontany sur 16 ont été investigués dans le bras 2, tandis que 14 sur 16 l'ont été dans le bras 3. Dans l'ensemble, 38 961 participants ont fait l'objet d'une enquête, parmi lesquels 1,56% (n=608) présentaient des signes de TB et ont été prélevés. De ces prélèvements, 3,27% (10/307) ont été testés positifs par microscopie dans le bras 2, et 1,99% (6/301) dans le bras 3. Par ailleurs, 8,5% (26/307) ont été identifiés comme positifs par la méthode GeneXpert dans le bras 2, et 4,98% (15/301) dans le bras 3 (Figure 1).

Sur les 33 patients retrouvés dans le bras 3, 54,5% (n=18) ont eu le génome séquencé. Deux clusters génomiques comprenant deux patients ont été identifiés au sein de cette communauté avec des distances de 7 SNPs et 10 SNPs entre les génomes, suggérant une transmission active de TB dans la zone étudiée.

| | | | |
|--|------------------------------------|--|--|
| UBE-CIRCUS | | Circulation des entérobactéries multirésistantes (EMR) chez les humains, les animaux et dans l'environnement dans les zones rurales, périurbaines et urbaines des pays en développement : une approche « one health » | |
| Correspondant : Tania CRUCITTI | | Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Lalainsoa Odile RIVOARILALA , Unité de Bactériologie Expérimentale, odile@pasteur.mg - Mamitina Alain Noah RABENANDRASANA , Unité de Bactériologie Expérimentale, rnoah@pasteur.mg | | Date de rédaction 26/02/2024 Lieux des travaux Centre Hospitalier Universitaire JOSEPH RASETA BEFELATANANA (CHUJRB) à Antananarivo Budget total 50 576 € | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Pr SAMISON Luc , Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Université d'Antananarivo, drsamison@yahoo.fr - Dr RABETOKOTANY Felana , CICM, felanarrabe@gmail.com - Dr ANDRIANANJA V , CHUJRB, Antananarivo, volatiana.andriananja@gmail.com - Dr RAMHATAFANDRY I , DESMV, Antananarivo, ilotsimokhaja@gmail.com - Dr CARDINALE E , Directeur Adjoint, UMR Astre CIRAD France, eric.cardinale@cirad.fr - Dr BANULS AL , UMR MIVEGEC, IRD, France, anne-laure.banuls@ird.fr | | | |
| Date de début : 01/01/2023 | Date de fin : 31/12/2024 | | |
| Financements : AVIESAN | | | |
| Mots-clés : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, One health, communautaire, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Les antimicrobiens jouent un rôle primordial dans le traitement des maladies des humains, des animaux et des plantes. Toutefois, l'utilisation inappropriée de ces médicaments favorise l'apparition et la propagation de micro-organismes qui leur deviennent résistants. La résistance aux antimicrobiens (RAM) est un problème de santé publique mondial qui menace la médecine moderne et le traitement efficace des maladies infectieuses. Elle se caractérise par des interactions complexes impliquant diverses populations microbiennes. Les entérobactéries multirésistantes constituent l'une des priorités majeures de l'OMS dans la lutte contre la RAM par sa capacité de se retrouver chez l'homme et les animaux mais aussi dans l'environnement, et se répandent dans le monde entier. Cependant, les connaissances sur l'étendue précise de la résistance dans ces trois compartiments sont limitées aux pays disposant de réseaux de surveillance bien établis. A Madagascar, le gouvernement s'est engagé dans la lutte contre la RAM depuis 2017 par l'élaboration d'un Plan Action National, avec des moyens limités, la surveillance de la RAM décrit dans ce PAN n'a pas pu être effective. En collaboration avec ses partenaires, le centre hospitalier Universitaire d'Antananarivo et la Direction des Services Vétérinaires projette de mettre en œuvre le projet Circulation des entérobactéries multirésistantes (EMR) chez les humains, les animaux et dans l'environnement dans les zones rurales, périurbaines et urbaines des pays en développement : une approche « One Health ».

II. Objectifs

Renforcer la surveillance de la résistance aux antimicrobiens des entérobactéries (souches EMR et éléments génétiques mobiles) entre les compartiments humain, animal et environnemental des zones rurales, périurbaines et urbaines de quatre pays à ressources limitées.

Etudier la circulation de la résistance aux antimicrobiens (souches EMR et éléments génétiques mobiles) entre les 3 compartiments (humain, animal et environnement) dans les zones urbaine, périurbaine et rurale de Madagascar.

III. Méthodes

L'étude se déroule sur 9 mois, de mars à décembre 2024, au Centre Hospitalier Universitaire JOSEPH RASETA BEFELATANANA (CHUJRB) à Antananarivo. Elle est transversale et descriptive, visant à comprendre les infections urinaires ou septicémies par E-BLSE ou EPC, incluant les patients, leurs familles, animaux domestiques et environnement proche. L'échantillonnage comprend 50 patients (25 cas et 25 témoins) sur une période maximale de 9 mois. Les données sont collectées par interrogatoires hospitaliers et prélèvements au laboratoire, tandis que les échantillons des foyers comprennent selles humaines, animaux domestiques, animaux de rente et environnement. L'analyse en laboratoire implique la culture sur milieux spécifiques, l'identification des souches bactériennes et la détection moléculaire pour caractérisation.

IV. Résultats et discussion

L'approbation du comité éthique a été obtenue, et les procédures des laboratoires collaborant dans le projet ont été mises en place. Le lancement officiel du projet a eu lieu le 8 décembre 2023 au Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Université d'Antananarivo. Le début prévisionnel du projet est prévu pour mars 2024.

V. Impact

Ce projet cherche à comprendre la circulation de la résistance (EMR) entre les trois compartiments (humain, animal et environnement) dans les zones urbaines, périurbaines et rurales dans la Région Analamanga. Il pourra ainsi apporter des données pertinentes à la surveillance de la RAM contribuant à la maîtrise de ce fléau à Madagascar.

| UBE-Cowdriose | | Développement et validation d'un test de diagnostic moléculaire pour l'identification d'Ehrlichia ruminantium (agent de la Cowdriose) | |
|--|---|---|--|
| Correspondant : Tania CRUCITTI | Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | | Date de rédaction 27/02/2023 Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar Budget total 4532.98 € |
| Co-investigateurs de l'IPM : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Mamitina Alain Noah RABENANDRASANA, Unité de Bactériologie Expérimentale, rnoah@pasteur.mg - Romain GIROD, Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Rindra V RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrandrem@pasteur.mg | | | |
| Co-investigateurs hors IPM : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Azimidine HABIB, Institut Pasteur, Paris (France) | | | |
| Date de début : 01/01/2022 | Date de fin : 31/12/2023 | Durée (mois) : 24 | |
| Financements : USAID - Research, Innovation, Surveillance and Evaluation (RISE) Project (Cooperative Agreement N° 72068719CA00001) | | | |
| Mots-clés : Ehrlichia ruminantium, 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

Détermination de la prévalence d'*E. ruminantium* sur les tiques collectées sur les ruminants lors d'une épidémie de Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) à Mananjary.

III. Méthodes

Les tiques ont été collectés et identifiés sur des ruminants lors d'une épidémie de virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) à Mananjary par l'équipe d'Entomologie Médicale de l'Institut Pasteur de Madagascar du 26 avril au 5 mai 2021. Les symptômes, l'âge, sexe, localisation, statut (santé de l'animal au moment du prélèvement) et résultat du diagnostic pour la FVR des ruminants ont été collectés. La PCR repose sur les travaux de Cangi et al, 2017 et les ADN des tiques ont été extraites sur le QIACUBE HT (QIAGEN).

IV. Résultats et discussion

Au total, 410 tiques ont été analysées, comprenant 210 spécimens d'*A. variegatum* et 199 de *Rhipicephalus microplus* (Tableau 1). La prévalence de la présence de l'agent pathogène est faible chez les deux espèces, et aucune différence significative n'a été observée entre les *A. variegatum* gorgés et non gorgés. Seules les tiques gorgées ont présenté des résultats positifs pour *R. microplus*. Le seuil de positivité a été défini par l'obtention d'un Ct maximal à 33. Au total, 17 tiques ont été identifiées comme positives, dont 10 présentaient des Ct compris entre 25,4 et 32,8, tandis que 13 avaient des Ct entre 34,2 et 40,1. Les échantillons de tiques présentant un Ct > 33 ont été re-testés en duplicata, ainsi au total 3 résultats ont été obtenus. Les tiques ont été considérées positives si pour 2 analyses sur 3 un Ct inférieur ou égal a été obtenu.

Tableau 1 : Prévalence d'*E. ruminantium* chez les tiques collectées selon leur état de gorgement.

| Identification | Etat de gorgement | | | | | | | |
|---|-------------------|------|------------|------|----------|-----|------------|-------------|
| | Gorgé | | Non gorgé | | Inconnu | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| <i>Amblyomma variegatum</i> : | 65 | - | 145 | - | - | - | 210 | - |
| Négatif | 59 | 90,8 | 135 | 93,1 | - | - | 194 | 92,4 |
| Positif | 6 | 9,2 | 10 | 6,9 | - | - | 16 | 7,6 |
| <i>Rhipicephalus microplus</i> : | 175 | - | 24 | - | - | - | 199 | - |
| Négatif | 174 | 99,4 | 24 | 100 | - | - | 198 | 99,5 |
| Positif | 1 | 0,6 | - | - | - | - | 1 | 0,5 |
| Non identifié : | - | - | - | - | 1 | - | 1 | - |
| Négatif | - | - | - | - | 1 | 100 | 1 | 100 |
| Total | 240 | - | 169 | - | 1 | - | 410 | - |

La détection d'*E. ruminantium* au sein des tiques à Mananjary, Madagascar, suscite des interrogations d'importance majeure quant à la prévalence de cet agent pathogène et à son impact éventuel sur la santé animale dans la région. Les résultats révèlent que parmi les 410 tiques analysées, la majorité était constituée d'*A. variegatum* et de *R. microplus*. Toutefois, *E. ruminantium* était majoritairement retrouvé chez *A. variegatum*.

V. Impact

Cette étude préliminaire à Mananjary constitue une base propice à des investigations futures approfondies. Des comparaisons avec des études analogues et l'exploration des implications pour la santé animale permettront de mieux appréhender l'épidémiologie de l'*E. ruminantium* dans la région et orienteront le développement de stratégies de prévention appropriées.

| UBE-GIFT | | Un essai clinique observationnel multicentrique visant à comparer la faisabilité et la performance d'un test d'inflammation génitale GIFT | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Tania CRUCITTI | | Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Lala RAFETRARIVONY, Unité de Bactériologie Expérimentale, fetra@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité d'EPI-RC, rrendrem@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Stéphanie RAMBOARINA, Unité de Bactériologie Expérimentale, sramboarina@pasteur.mg - Noël harijaona RATOvonIRINA, Unité de Bactériologie Expérimentale, harijaona@pasteur.mg | | <p>Date de rédaction 08/03/2024</p> <p>Lieux des travaux Cape Town, Afrique du Sud Harare, Zimbabwe Antananarivo, Madagascar</p> <p>Budget total 533 155.79 €</p> | |
| Co-investigateurs hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Solange Bienvenue RANDRIANARIVO, Centre Hospitalier Universitaire de Gynécologie et Obstétrique Befelatanana à Antananarivo (CHU GoB) (Madagascar) - Jo-Ann PASSMORE, University of Cape Town (South Africa) - Lindi MASSON, Macfarlane Burnet Institute for Medical Research and Public Health Ltd (Australia) - Katherine GILL, Desmond Tutu HIV Health Foundation (South Africa) - Emma HARDING-ESCH, London School of Hygiene & Tropical Medicine (United Kingdom) - Janneke VAN DE WIJGERT, Utrecht University Medical Centre (The Netherlands) - Chido Dziva CHIKWARI, Organization for Public Health Interventions and Development (Zimbabwe) - Bich-Tram HUYNH, Institut Pasteur, Paris (France) | | | |
| Date de début : 01/06/2021 | Date de fin : 31/12/2024 | | |
| Financements : EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership) | | | |
| Mots-clés : Inflammation génitale, femmes, infections sexuellement transmissibles, Madagascar, Afrique du Sud, Zimbabwe | | | |

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 détecté et validé que les cytokines cervico-vaginales (IL-1 α , IL-1 β et IP-10) pouvaient être utilisées pour prédire les IST inflammatoires asymptomatiques et la VB dans diverses études avec 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 et/ou qPCR pour la VB). 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 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.

Les recrutements dans les trois sites sont achevés. L'échantillonnage est composé de 225 femmes provenant de Madagascar, 225 femmes provenant d'Afrique du Sud et 225 femmes provenant du Zimbabwe.

Les tests de références ont été faites dont les qPCR pour *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* et Nugent score pour les échantillons de Madagascar.

Des tests moléculaires pour la quantification des bactéries membre du microbiote vaginal sain (*Lactobacillus* sp) et ceux associées à la VB (*Gardnerella vaginalis* et *Fannyhassea vaginae*) et pour un diagnostic moléculaire plus performant de la VB sont en train d'être conçues à l'UBE. L'objectif est d'appliquer cet outil sur l'ensemble des prélèvements collectés dans l'étude GIFT.

La base de données est en cours de nettoyage.

Étude pilote PrevISTana

L'étude a démarré le 1^{er} mars 2022 et le recrutement a été achevé en novembre 2022.

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 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. Communications affichées

- **Asymptomatic infections with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* among women in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis.** Fortas C, Delarocque-Astagneau E, Randremanana R, Crucitti T, Huynh B-T. STI & HIV World Congress, 24-27 juillet 2023, Chicago, USA.
- **Sexually Transmitted Infections (STIs) and Bacterial vaginosis (BV) among women of childbearing age in Antananarivo, Madagascar: Prevalence and risk factors.** Fortas C, Harimanana a, Rafetrarivony L, Rasoanaivo T, Razanadranaivo H, Rasoananandrianina S, Randremanana R, Huynh B-T, Crucitti T. STI & HIV World Congress, 24-27 juillet 2023, Chicago, USA.

| UBE-MG-PrevISTana | | Prévalence de gènes associés à la résistance aux antibiotiques dans <i>Mycoplasma genitalium</i> chez les femmes en âge de procréer à Antananarivo, Madagascar | |
|---|------------------------------------|--|-------------------------|
| Correspondant : Tania CRUCITTI | | Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Lala RAFETRARIVONY , Unité de Bactériologie Expérimentale, fetra@pasteur.mg - Tsiry Tahina RASOLOFOMANANA , Unité de Bactériologie Expérimentale, rtahina@pasteur.mg | | Date de rédaction 05/03/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Camille FORTAS , Institut Pasteur Paris, camille.fortas@pasteur.fr | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Date de début : 17/ 04/2023 | Date de fin : 31/01/2024 | Durée (mois) : 09 | Budget total 3.000 € |
| Financements : Projet interne-Direction scientifique | | | |
| Mots-clés : IST, résistances, femmes, mycoplasmes | | | |

I. Contexte et justification

Mycoplasma genitalium (MG) est une infection sexuellement transmissible associée à une inflammation pelvienne, des cervicites, des accouchements prématurés, et à une possibilité d'infertilité chez les femmes. Des mutations associées à la résistance aux traitements de première ligne, les macrolides, et aux traitements de seconde ligne, les fluoroquinolones commencent à émerger dans le monde.

A ce jour, aucune étude n'a été menée sur les mutations associées aux résistances chez *Mycoplasma genitalium* à Madagascar.

II. Objectifs

L'objectif principal du projet est de déterminer la prévalence des mutations associées aux résistances aux macrolides et aux fluoroquinolones du *Mycoplasma genitalium* chez les femmes en âge de procréer à Antananarivo, Madagascar. L'objectif spécifique est de rechercher les facteurs associés aux résistances à ces deux molécules.

III. Méthodes

Ce projet se base sur les échantillons et les données collectés dans le cadre de l'étude sur la prévalence des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) à Antananarivo (étude PrevISTana). Cette étude transversale qui s'est déroulée entre mars et novembre 2022 a pour objectif de déterminer la prévalence de *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Trichomonas vaginalis* (TV), *Candida albicans*, *Mycoplasma genitalium* et la vaginose bactérienne ainsi que les facteurs de risque associés chez les femmes consultant à l'hôpital de Befelatanana.

Un séquençage Sanger est réalisé pour mettre en évidence les mutations associées à la résistance aux macrolides au niveau du gène 23S rRNA ainsi que celles induisant la résistance aux fluoroquinolones au

niveau des gènes *gyrA/parC*. Etant donné la difficulté de faire une culture des MG, une amplification de ces gènes est faite en amont par PCR à partir des échantillons.

IV. Résultats et discussion

Un total de 502 écouvillons vaginaux sont exploitables pour PreviSTana avec une prévalence de MG de 8% en PCR temps réel ciblant le gène *pdhD* (pyruvate dihydrolipoamide dehydrogenase).

Une mise au point du PCR classique ciblant les gènes *parC*, *gyrA* et *23S rRNA* a été faite en faisant varier les concentrations d'amorces, la quantité d'ADN, les températures d'hybridation ainsi que le nombre de cycles d'amplification.

Une nouvelle extraction d'ADN de ces 42 échantillons positifs MG a été effectuée. Une confirmation par PCR en temps réel a d'abord été faite avant d'amplifier en PCR classique les gènes cibles pour la résistance. Sur les 42 échantillons positifs dans l'étude PreviSTana, 26 sont ressortis positifs en PCR temps réel. Ce résultat est sûrement expliqué par le fait que la majorité des échantillons étaient faiblement positifs avec des valeurs des Ct élevées (≥ 35).

Après amplification des échantillons par PCR conventionnelle, 16 étaient positifs pour le gène *parC* et le gène *23S* tandis que 7 autres étaient positifs seulement pour le gène *parC*. Les produits d'amplification ont ensuite été purifiés et envoyés pour séquençage Sanger des deux brins d'ADN. Les analyses sont en cours pour rechercher les mutations responsables de la résistance aux macrolides et aux fluoroquinolones.

La mise au point du PCR classique du gène *gyrA* est encore en cours. Une mise au point du PCR classique ciblant le gène *23S* est encore à faire pour améliorer le rendu des résultats en testant une autre enzyme Taq polymérase.

V. Impact

- Première mise en évidence des mutations associées à la résistance chez MG à Madagascar ;
- Test à faire sur la totalité des prélèvements GIFT.

| UBE-NeoLIC | | Acquisition néonatale d'E-BLSE dans un pays à bas revenu | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Tania CRUCITTI | | Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : | | Date de rédaction 26/02/2024 Lieux des travaux Moramanga, Madagascar Budget total 132 344 € | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lalainasoa Odile RIVOARILALA, Unité de Bactériologie Expérimentale, odile@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, rrendrem@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Elliot RAKOTOMANANA, Unité EPI-RC, elliolfara@pasteur.mg - Chiarella MATTERN, Unité EPI-RC, chiarellam@pasteur.mg | | | |
| Co-investigateurs hors IPM : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Bich-Tram HUYNH, Institut Pasteur, Paris (France) - Anne-Lise BEAUMONT, Institut Pasteur, Paris (France) - Aina RAKOTONDROSOA, Institut Pasteur de Bangui (République Centrafricaine) | | | |
| Date de début : 01/10/2019 | Date de fin : 31/03/2023 | | |
| Financements : Institut Pasteur Paris (Programmes Transversaux de Recherche de l'Institut Pasteur (PTR)) | | | |
| Mots-clés : Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, nouveau-né, Madagascar, communautaire, stratégies de contrôle, voies de transmission | | | |

I. Contexte et justification

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

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

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

II. Objectifs

Volet épidémiologique : Identifier les différentes voies d'acquisition d'E-BLSE chez le nouveau-né en milieu 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 : Au total, 67 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 ont été effectué. Les analyses génomiques et les nettoyages des bases de données sont en cours.

Volet anthropologique : Les analyses sont en cours.

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.

| UBE-PERILIC | | Pertussis Immunization programs in Low-Income Countries | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Tania CRUCITTI | | Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Aina HARIMANANA , Unité d'EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Lala RAFETRARIVONY , Unité de Bactériologie Expérimentale, fetra@pasteur.mg - Solohery Lalaina RAZAFIMAHATRATRA , Unité d'IMI, solohery@pasteur.mg | | Date de rédaction 28/02/2023 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Jean-Marc COLLARD , Institut Pasteur, Paris (France) - Annick ROBINSON , Directrice d'établissement, Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant de Tsaralalàna (CHUMET), Antananarivo (Madagascar) - Mbola RAKOTOMAEFA , Chef de Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatànana (CHUJRB), Antananarivo (Madagascar) - Fabien TAIEB , Centre de Recherche Translationnelle (CRT)-IPP (France) - Nicole GUIISO , CRT-IPP (France) - Mohand AÏT-AHMED , CRT-IPP (France) - Gaëlle NOEL , CRT-IPP (France) | | | |
| Date de début : 27/02/2017 | Date de fin : 15/01/2023 | Durée (mois) : 60 | |
| Financements : Fondation TOTAL : France, convention de Mécénat du 26 janvier 2015 | | | |
| Mots-clés : <i>Bordetella pertussis</i>, diphtérie, séroprévalence, protection vaccinale, pays à faible et moyen revenu | | | |
| | | 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 : Différentes composantes 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 naso-pharyngés (NP) et prélèvement capillaire chez les contacts | Prélèvement capillaire | Prélèvements naso-pharyngés (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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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'érythromycine) n'a été détectée ; un seul profil d'allèles a été identifié *ptxP1/ptxA1/prn1/fim2-1/fim3-A*.

Nous explorons la culture de *Bordetella* à partir des échantillons nasopharyngés positifs aux *Bordetella pertussis* et/ou *Bordetella parapertussis* détectés par qPCR. L'objectif est d'isoler au moins une souche de *Bordetella* à Madagascar, ce qui serait une première dans notre connaissance, afin de pouvoir séquencer son génome complet et déterminer le génotype des souches circulantes. Nous utiliserons les souches de référence de la collection de l'Institut Pasteur comme contrôles pendant le processus de culture.

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.

| UBE-SARA | | Surveillance de l'Antibio-Résistance en Afrique | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Tania CRUCITTI | | Email : tcrucitti@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Elisoa RATSIMA HARINIAINA , CBC, elisoa@pasteur.mg - Lala RAFETRARIVONY , Unité de Bactériologie Expérimentale, fetra@pasteur.mg - Frédérique RANDRIANIRINA , CBC, frederique@pasteur.mg - Lovasoa RAMPARANY , CBC, lova@pasteur.mg | | Date de rédaction 28/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Sylvain BRISSE , Institut Pasteur Paris, sylvain.brisse@pasteur.fr - Bich-Tram HUYNH , Institut Pasteur Paris, bich-tram.huynh@pasteur.fr - Luc Hervé SAMISON , Centre d'Infectiologie Charles Mérieux, drsamison@yahoo.fr - Felana RANAIVO RABETOKOTANY , CICM, felanarrabe@gmail.com - Sébastien BREUREC , Institut Pasteur de Guadeloupe, sbreurec@gmail.com | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Date de début : 17/07/2021 | Date de fin : 31/10/2023 | Durée (mois) : 27 | |
| Financements : Fonds de Solidarité pour les Projets Innovants - MEAE | | | |
| Mots-clés : AMR, Africa, Surveillance, One Health | | | |
| | | Budget total 255.000 € | |

I. Contexte et justification

La résistance aux antibiotiques est devenue une menace mondiale urgente pour la santé publique, pouvant entraîner plus de décès que le cancer d'ici 2050. En Afrique, la consommation non réglementée d'antibiotiques contribue à une résistance accrue, créant des impasses thérapeutiques et augmentant la surmortalité. La résistance chez les Entérobactéries, des bactéries intestinales, est un indicateur majeur de l'émergence de souches bactériennes dans la communauté. À Madagascar, des études montrent une circulation importante de bactéries produisant des β -lactamases à spectre élargi (BLSE) chez les humains, les animaux et l'environnement, mais les mécanismes moléculaires et les interactions restent mal compris.

L'approche « une seule santé » est cruciale pour comprendre la résistance aux antibiotiques, impliquant des liens entre l'homme, l'animal, l'alimentation et l'environnement. Des institutions du Pasteur Network, réparties dans six pays africains, se sont associées à l'Institut Pasteur pour élaborer une stratégie de surveillance commune et renforcer les capacités de recherche en antibiorésistance. L'Institut Pasteur de Madagascar, via l'UBEX, a joué un rôle majeur dans la gestion financière et le comité scientifique du projet.

Cette collaboration vise à mieux comprendre les mécanismes de résistance, à définir des politiques de contrôle et à renforcer les capacités de recherche. Alors que les pays à faible revenu, particulièrement vulnérables, doivent se préparer à lutter contre cette menace, cette initiative offre une approche coordonnée et efficace pour faire face à la résistance aux antimicrobiens en Afrique.

II. Objectifs

L'objectif principal du projet SARA est de créer un réseau de surveillance sur l'antibiorésistance dans 6 pays d'Afrique : Bénin, Cameroun, Madagascar, Maroc, République Centrafricaine, Sénégal. La création de ce réseau permettra de définir les taux de résistance aux antibiotiques de pathogènes d'intérêt majeur en santé publique (*Salmonella* spp, *Shigella* 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 : Etude multicentrique

| | Composante 1 | Composante 2 |
|--|---|--|
| Type d'étude | Rétrospective et prospective | Prospective |
| Surveillance | Isolats cliniques isolées des laboratoires d'analyses médicales des différents Instituts | Approche 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 cyto bactériologiques d'urine (ECBU) Coprocultures Prélèvements génitaux | Ecouvillonnage rectal humain (femmes enceintes) Caeca de volailles Prélèvements d'eau |
| Population et sites d'étude pour Madagascar | Données issues des prélèvements de patients effectuant des analyses médicales au Centre de Biologie Clinique CBC de l'IPM | Maternités : CHU Analankininina Toamasina, Clinique Ave Maria Antsirabe, Clinique Fidy et Hôpital Militaire HOMI Antananarivo Volailles et environnement : Antananarivo, Antsirabe, Toamasina |
| Germes ciblés | <i>E. coli</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | <i>Escherichia coli</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> (KPN) productrice de bêta lactamase à spectre élargi (BLSE) chez les femmes enceintes KPN- BLSE dans les prélèvements animaux et environnementaux |
| Données collectées | Epidémiolo-cliniques Données microbiologiques : germe + antibiogramme | Socio-démographiques Données microbiologiques : germe + antibiogramme + génomes complets |
| Activités en cours | Nettoyage des données déjà soumises sur OWEY Nettoyage des données épidémiolo-cliniques supplémentaires des patients du CBC pour les données prospectives Analyses des séquences short reads d'une sélection des souches (carba-R et souches isolées des hémocultures) Séquençage long reads (MinION) d'une sélection de souches Rédaction articles : <i>N. gonorrhoeae</i> avec Cameroun et Modélisation des tendances temporelles de l'AMR avec le consortium | Analyses du génomes complets obtenus sur Illumina de 210 <i>E.coli</i> et 224 <i>Klebsiella</i> spp. Séquençage long reads (MinION) d'une sélection de souches Analyse phénotypique vs génomique Rédaction articles : femmes enceintes et comparaison des 3 secteurs avec le consortium |

IV. Résultats et discussion

Composante 1

Toutes les données de 2008 à 2023 (rétrospectives et prospectives) ont été extraits à partir des logiciels du Centre de Biologie Clinique de l'IPM puis fusionnés pour les hémocultures, cultures d'urines, coprocultures et les prélèvements génitaux. Un essai de collecte des données supplémentaires a été fait auprès des patients entre juillet 2023 à octobre 2023, entre autres la consommation d'antibiotiques et les dates d'hospitalisation pour voir la faisabilité. Les analyses sont en cours pour voir la plus-value de cette approche. Plus de 1 500 souches avec des profils de résistance particuliers entre autres les entérobactéries à sensibilité diminuée aux carbapénèmes ont été collectées et biobanquées auprès du laboratoire bactériologique du CBC dans le cadre de SARA. Les premiers résultats confirment la circulation des bactéries multi-résistantes avec des gènes de résistance plasmidiques type *bla_{NDM}* et *bla_{KPC}* parmi les isolats cliniques.

Composante 2

Entre mai et septembre 2023, 289 écouvillonnages rectaux de femmes enceintes ont été collectés au niveau des maternités du CHU Analankininina Toamasina (n=66), clinique Avé-Maria Antsirabe (n=106), CENHOSOA Antananarivo (n=17) et clinique Fidy Antananarivo (n=100). Un total de 165 prélèvements a donné des cultures positives *E. coli* (ESCO) et 45 *Klebsiella pneumoniae* (KP) résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G-R). Toamasina enregistre le taux de positivité le plus élevé, 71% en ESCO résistants C3G-R et 42% en KP C3G-R tandis qu'Antsirabe le plus faible taux de positivité (47% et 5% en ESCO et KP C3G-R respectivement). Des 165 prélèvements nous avons isolé 476 souches d'ESCO C3G-R, 472 produisaient phénotypiquement du BLSE et on compte 105 sur les 108 isolées chez les KP. Environ 20% des souches isolées ont une multirésistance acquise. Finalement, 210 souches d'ESCO ont été séquencées avec la technologie Illumina et les premiers résultats démontrent une grande diversité avec 79 ST identifiées dont trois STs prédominants (ST13823, ST10 et ST131). Cependant, la distribution des STs selon le site diffère. Les gènes plasmidiques BLSE *bla_{CTX-M}* ou *bla_{SHV-12}* sont retrouvés chez ces 210 souches.

Un total de 729 caeca provenant de poulets vivants achetés au niveau des marchés (252 de Toamasina, 239 d'Antsirabe et 238 d'Antananarivo) a été recueillis entre mai 2022 et août 2023. Finalement, 533 (73%) de ces prélèvements caecaux ont eu des cultures positives sur ChromAgar BLSE mais seulement 27 étaient positives aux KP C3G-R. Au total, nous avons isolé de ces 27 prélèvements un total de 46 souches KP C3G-R dont 30 phénotypiquement BLSE. De ces prélèvements positifs nous avons isolé 24% de prélèvements contenant des souches MDR principalement des prélèvements du Toamasina (n=29).

Huit campagnes ont été menées pour collecter des échantillons d'eau de rivière en amont et en aval des grandes villes, d'eaux usées urbaines et d'eaux usées d'abattoirs. Les KP C3G-R ont été isolées dans tous les types de prélèvements, les eaux usées urbaines et les rivières en aval des villes étant les plus contaminées. Au total, 204 souches de KP C3G-R ont été isolées, avec 45% à Toamasina.

Parmi eux, 176 produisaient du BLSE selon le phénotype, environ 32% étaient MDR, 2 KP carbapénèmes-R isolées à Tana dans les eaux usées urbaines et en aval de l'Ikopa, une isolée en aval de la ville à Toamasina.

211 génomes complets de bonne qualité ont été obtenus sur 217 souches séquencées sur Illumina (30 isolées des poulets, 45 des femmes enceintes et 136 des prélèvements d'eaux). Les résultats préliminaires ont identifié différentes espèces, dont 172 *KP sensu stricto* (KPSc), 24 *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae*, 10 *K. quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae* et 5 *K. quasivariicola*. Quatre STs prédominaient dans les 3 secteurs (ST37/ST307/ST147/ST39) avec une très grande diversité dans les prélèvements environnementaux. Deux gènes de résistance à la colistine (*mcr*) ont été détectés chez des KP

d'un poulet et de l'environnement. Les 3 KP résistantes aux carbapénèmes des eaux hébergeaient le gène *bla_{NDM}*.

Ces premiers résultats soulignent l'importance de l'environnement en tant que réservoir et indicateur de contamination par des bactéries résistantes et des gènes de résistance. L'étude révèle un taux élevé d'isolement de bactéries résistantes dans les trois secteurs de la ville de Toamasina, et des analyses approfondies en cours sur la génomique permettront de mieux comprendre la circulation des bactéries et des gènes de résistance entre les compartiments.

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, notamment en surveillance génomique de la résistance aux antibiotiques.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **SARA_MADAGASCAR.** Feedback. Lala R. Symposium SARA. 12 Janvier 2024. En ligne.
- **External Quality Assessment & Project Management.** Lala R. Symposium SARA 12 Janvier 2024.
- **Genomic Diversity, Virulence, and Antimicrobial Resistance Profiles of *Klebsiella pneumoniae* in Madagascar: A One Health Approach.** Lala R. et al. Genomics for Antimicrobial Resistance Surveillance in One Health Symposium 2024. 15-16 Mars. Johannesburg, Afrique du Sud.

VI.2. Communications affichées

- **Surveillance of Antibiotic Resistance in Africa: the SARA project.** Solène Cottis for the SARA consortium. Journées Départementales de la Santé Globale de l'Institut Pasteur Paris, 20 septembre 2023, Paris, France.

| UP-Bilharziose | | Dépistage de <i>Schistosoma</i> chez les enfants de 5 à 15 ans à Maevatanana II et à Ankililoaka | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA | | Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Renaud RASOLOFONIRINA , Laboratoire Central Bilharziose, rrenaud@pasteur.mg - Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité de Parasitologie, seheno@pasteur.mg - Elie Noro RAHOLIMALALA , Unité de Parasitologie, alienoro@pasteur.mg - Tiako RAMILIARIJAONA , Unité de Parasitologie, tiako@pasteur.mg - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , UP, dinanyaintsoa@pasteur.mg | | Date de rédaction 14/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Viviane RAZAFINDRAVAO , Centre Médical Betela Andaboly, Toliara - Zanah RAHASIVELO , Centre de Santé de Base Maevatanana, Maevatanana - Heritiana TOTOBETANIMENA , Centre de Santé de Base Beanana, Maevatanana - Arsène INDRIAMBELO , Faculté des Sciences, Université de Toliara, Toliara | | Lieux des travaux Communes de Maevatanana II et d'Ankililoaka, Madagascar | |
| Date de début : 1/01/2023 | Date de fin : 31/12/2024 | Durée (mois) : 24 | |
| Financements : Fonds propre de l'Institut Pasteur de Madagascar | | | |
| Mots-clés : <i>Schistosoma haematobium</i>, <i>Schistosoma mansoni</i>, enfant en âge scolaire | | | |
| | | Budget total (Financement IPM) 15.000 € | |

I. Contexte et justification

L'helminthiase en général et la bilharziose en particulier demeurent un problème de santé publique majeur à Madagascar – avec la présence de *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma mansoni*. Selon le Plan Directeur National de lutte contre les Maladies Tropicales Négligées couvrant la période 2023 à 2027 à Madagascar, la bilharziose (urinaire ou intestinale) est endémique dans 106 districts de santé sur les 114. Conformément à la politique de lutte contre les maladies tropicales négligées à Madagascar, l'Unité de Parasitologie avec le Laboratoire Central Bilharziose du Ministère de la santé publique (en son sein) contribue à la surveillance de la bilharziose. Il s'avère qu'entre autres, l'intensification des cultures irriguées et la présence des points d'eau augmentent les gîtes de contamination notamment dans les zones d'endémie chaudes. En 2023, nous avons réalisé deux missions afin de détecter et traiter la bilharziose chez les enfants en âge scolaire dans deux sites sur la partie ouest de Madagascar.

II. Objectifs

Mettre à jour les données sur l'infection par *Schistosoma* sp chez les enfants en âge scolaire dans les sites concernés.

III. Méthodes

Compte tenu des résultats de l'enquête préliminaire que nous avons réalisée en 2022, nous avons retenu deux endroits : la commune de Maevatanana II en juillet 2023 (dans la région nord-ouest, avec une pluviométrie annuelle de 825 mm et une température moyenne de 28°C) ; et la commune d'Ankililoaka en septembre 2023 (dans la région sud-ouest subaride, avec une pluviométrie annuelle de 320 mm et une température moyenne de 25°C.) Des échantillons de selles et d'urine ont été collectés chez des enfants de 5 à 15 ans consentants et avec l'accord des parents.

Pour le diagnostic microscopique de la bilharziose urogénitale, on a opté pour la méthode par filtration à partir de 10 ml d'urine. Pour le diagnostic microscopique de la bilharziose intestinale, on a opté pour la technique de Kato-Katz en examinant les selles. Les enfants infectés ont été traités par praziquantel selon la recommandation du Ministère de la santé.

IV. Résultats et discussion

A Maevatanana, sur les 423 patients qui ont accepté volontairement de participer à l'enquête, 400 (94,8%) ont fourni des échantillons d'urine ; et 376 ont fourni deux échantillons de selles (J1 et J2). Les résultats de l'examen microscopique ont montré que 184 enfants sur 400 (46% ; IC95% : 41 – 51%) ont été infectés par *S. haematobium* et un enfant sur 376 (0,3% ; IC95% : 0,01% – 1,7%) infecté par *S. mansoni* (figure 1).

A Ankililoaka, sur les 383 patients qui ont accepté volontairement de participer à l'enquête, 373 (97,4%) ont fourni des échantillons d'urine et de selles à J1 et J2. Les résultats de l'examen microscopique ont montré que 164 enfants sur 373 (44% ; IC95% : 38,9 – 49,2%) ont été infectés par *S. haematobium* et 9 enfants sur 373 (2,4% ; IC95% : 1,2 – 4,7%) infectés par *S. mansoni* (figure 1). Un cas grave de bilharziose urinaire a été observé chez une fille de 14 ans avec une forte charge en œuf de *S. haematobium*, avec une anémie sévère (hémoglobininémie à 4.8 g/dl)

Nos résultats démontrent encore la prédominance de la bilharziose sur la partie occidentale de Madagascar, avec un taux alarmant d'infection chez les enfants en âge scolaire. La baignade est le facteur de risque de contamination le plus cité par les patients, étant donné que les villages concernés sont proches des points d'eau.

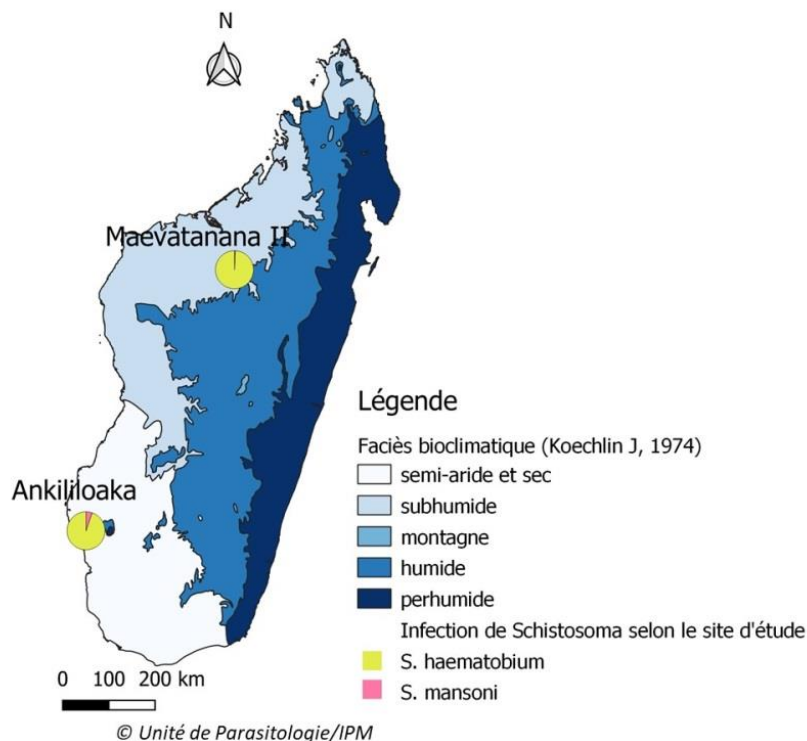


Figure 2 : Bilharziose urinaire et intestinale détectée à Maevatanana et à Ankililoaka.

V. Impact

Ces résultats sont utiles et utilisables pour les autorités sanitaires dans les districts de santé concernés ; ils permettent de voir autrement la réalité sur terrain. Notre enquête porte sur les enfants, mais des adultes se plaignent aussi de la bilharziose (avec hématurie). La confiance des parents et des villageois à l'égard de notre équipe est acquise. En collaboration avec la Direction de lutte contre les maladies transmissibles, nous envisageons de réaliser le traitement de masse répété dans les deux fokontany proches des sources à Ankililoaka. Nous avons pu former pendant la mission à Ankililoaka un technicien de la Clinique Médicale Betela Andaboly, Toliara ; et deux étudiants en Master de l'Université de Toliara sur le diagnostic microscopique de la bilharziose.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Co-infection par *Schistosoma* sp et *Plasmodium* sp chez les enfants de 5 à 14 ans à Ankililoaka.** Razanatsiorimalala S, Raholimalala EN, Indriambelo A, Randriamiarinjatovo D, Rasolofonirina R, Randrianarivelosia M. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar : surveillance des maladies infectieuses à Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| UP-mRDT | | Evaluation du test de diagnostic rapide du paludisme Paramax-3™ Pan/Pv/Pf pendant l'hiver austral à Maevatanana | |
|---|------------------------------------|---|----------------------------------|
| Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA | | Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , UP, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Elie Noro RAHOLIMALALA , Unité de Parasitologie, alienoro@pasteur.mg - Seheno RAZANATSIORIMALALA , Unité de Parasitologie, seheno@pasteur.mg | | Date de rédaction 21/02/2024 | |
| Date de début : 31/07/2023 | Date de fin : 31/12/2023 | Durée (mois) : 5 | Lieux des travaux Maevatanana |
| Financements : Institut Pasteur de Madagascar | | Budget total 15726,96€ | |
| Mots-clés : mRDT Paramax-3™ Pan/Pv/Pf, Maevatanana, évaluation | | | |

I. Contexte et justification

Quatre des cinq espèces plasmodiales infectant l'homme coexistent à Madagascar, avec une prédominance de *Plasmodium falciparum* suivi par *Plasmodium vivax*. Les tests de diagnostic rapide du paludisme (mRDT) communément utilisés dans le système de santé à Madagascar détectent à la fois l'antigène LDH pan spécifique de *Plasmodium* et l'antigène pfHRP2 spécifique de *P. falciparum*. Poser un bon diagnostic est crucial en utilisant des mRDT de qualité et qui répondent au contexte national en tenant compte de la présence des espèces plasmodiales autres que *P. falciparum*. Ainsi, nous avons évalué la performance du test rapide Paramax-3™ Pan/Pv/Pf détectant l'antigène LDH spécifique de *P. vivax*, et les antigènes pan LDH et pfHRP2.

II. Objectifs

Evaluer la performance du mRDT Paramax-3™ Pan/Pv/Pf qui est différent des tests communément utilisés par le système de santé depuis 2006 à Madagascar dans la détection des infections plasmodiales en prenant la microscopie comme méthode de diagnostic de référence.

III. Méthodes

Cette étude a été effectuée dans le district de santé de Maevatanana dans le cadre de la surveillance du paludisme à Madagascar. Le recrutement des malades suspects du paludisme a été effectué de façon exhaustive dans le Centre de Santé de Base Urbaine (CSBU) de Maevatanana du 31 juillet au 17 août 2023 et dans le Centre de Santé de Base de Beanana du 14 au 23 août 2023. Le test par Paramax-3™ Pan/Pv/Pf et la microscopie ont été réalisés pour chaque patient vu en consultation externe et suspect de paludisme. Un consentement éclairé a été signé par le patient ou les responsables des enfants mineurs. Un échantillon de sang a été prélevé au bout du doigt (ou au niveau du talon pour les nourrissons) pour la réalisation du mRDT et pour la confection des frottis sanguins sur site. Des techniciens expérimentés de l'Unité de Parasitologie (UP/IPM) ont réalisé les mRDT selon la recommandation du fabricant. Après séchage, les frottis sanguins ont été acheminés à l'UP/IPM pour coloration au GIEMSA et examen microscopique. La recherche d'hématozoaire a été réalisée en double lecture sans connaître les résultats des tests rapides. Le traitement des patients impaludés a été décidé en fonction des résultats des mRDT Paramax-3™ Pan/Pv/Pf par la combinaison artésunate + amodiaquine par voie orale en une prise par jour pendant trois jours. Les données ont été enregistrées en double saisie dans Microsoft Excel 2007 et analysées à l'aide du logiciel libre OpenEpi

(Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi : Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Version. www.OpenEpi.com). Les résultats des différents tests ont été mis dans un tableau 2 × 2 pour le calcul des indicateurs de performance tels que la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives (positives et négatives). Le test de χ^2 a été utilisé pour la comparaison des proportions. Le seuil de significativité pour comparer deux proportions a été fixé à une valeur p inférieure à 0,05. La performance des TDR a été évaluée en tenant compte de la détection des infections plasmodiales. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) ont été calculées pour ce mRDT en considérant la microscopie comme méthode de référence. Le test Kappa de Cohen a permis de mesurer la concordance des résultats entre la microscopie et le mRDT. La valeur de Kappa a été déterminée en utilisant les valeurs de référence « Landis Koch, 1977 ».

IV. Résultats et discussion

Au total, 299 patients ont été inclus dans les deux centres de santé de base dont 47,8% (143/299) du CSBU Maevatanana et 52,2% (156/299) du CSBII Beanana. La moyenne d'âge était de 17 ans, avec des extrema de 6 mois à 81 ans. Le genre féminin constituait 47,5 % (142/299) de la population d'étude tandis que le genre masculin était de 52,5% (157/299) avec un sexe ratio de 1,10. Lors du dépistage passif, un mRDT était illisible et l'évaluation portait sur les 298 tests effectués. La détection plasmodiale a donné 118 [39,6% ; IC95% : 34 – 45,2%] positifs contre 111 [37,1% ; IC95% : 31,6 – 42,9%] recherches d'hématozoaires positives en microscopie dont 94,6 % (105/111) à *P. falciparum*, 3,6% (4/111) à *P. vivax* et 4,5 % (5/111) avec des espèces autres que *P. falciparum* et *P. vivax*. Les tests effectués ont été valides. En comparant les résultats du mRDT Paramax-3™ Pan/Pv/Pf avec ceux de la microscopie, 11 se sont avérés négatifs à la microscopie (soit un taux de faux positif à 5,9%) parmi les 118 tests mRDT Paramax-3™ positifs dus à la rémanence de HRP2 (inhérents aux mRDT détectant HRP2 en général). Parmi les 180 mRDT Paramax-3™ Pan/Pv/Pf négatifs, 4 étaient positifs à la microscopie (soit un taux de faux négatif à 3,6%) dont 2 étaient une infection à *P. malariae* avec des parasitemies à 118 parasites/ μ l et à 990 parasites/ μ l ; une infection à *P. ovale* avec une parasitemie à 1657 parasites/ μ l ; et une infection à *P. falciparum* avec une parasitemie à 63 parasites/ μ l. Il n'y a pas de différence significative entre le mRDT Paramax-3™ par rapport à la microscopie pour le diagnostic du paludisme ($p = 0,6$). Les enfants de 5 à 15 ans avaient un taux élevé de positivité : 56,3% par mRDT contre 50,6% par la microscopie. La sensibilité et la spécificité du Paramax-3™ Pan/Pv/Pf étaient respectivement de 96,4% [IC95% : 91,1 – 98,6%] et 94,1% [IC95% : 89,8 – 96,7%] pour la détection de l'infection plasmodiale (Kappa = 0,9) ; de 97,1% [IC95% : 91,1 – 98,6%] et 94,3% [IC95% : 90,1 – 96,8%] pour la détection de *P. falciparum* (Kappa = 0,9) et de 100% [IC95% : 51 – 100%] et 98,6% [IC95% : 96,6 – 99,5%] pour la détection de *P. vivax* (Kappa = 0,66). Les valeurs de sensibilité et spécificité de Paramax-3™ étaient tous au-dessus de la valeur seuil définie par l'OMS (> 90%). Les valeurs prédictives positives et négatives ont été respectivement de 90,7% [IC95% : 84,9 – 94,7%] et 97,8% [IC95% : 94,4 – 99,1%] pour la détection plasmodiale ; de 90,3% [IC95% : 83,4 – 94,5%] et 98,4% [IC95% : 95,3 – 99,5%] pour la détection de *P. falciparum* et de 50% [IC95% : 21,5 – 78,5%] et 100% [IC95% : 98,7 – 100%] pour la détection de *P. vivax*. Comme les valeurs de kappa étaient supérieures à 0,61, le mRDT Paramax-3™ Pan/Pv/Pf avait une concordance adéquate par rapport à la microscopie ; « excellente » pour le diagnostic du paludisme et *P. falciparum* et « substantielle » pour la détection de *P. vivax*. Ce test est performant d'où son importance pour le diagnostic du paludisme dans les zones endémiques. Le paludisme en période hivernale à Maevatanana est alarmant car le taux de positivité de mRDT ou microscopie positive était supérieure à 35%. Une épidémie est à craindre en cette saison de pluie.

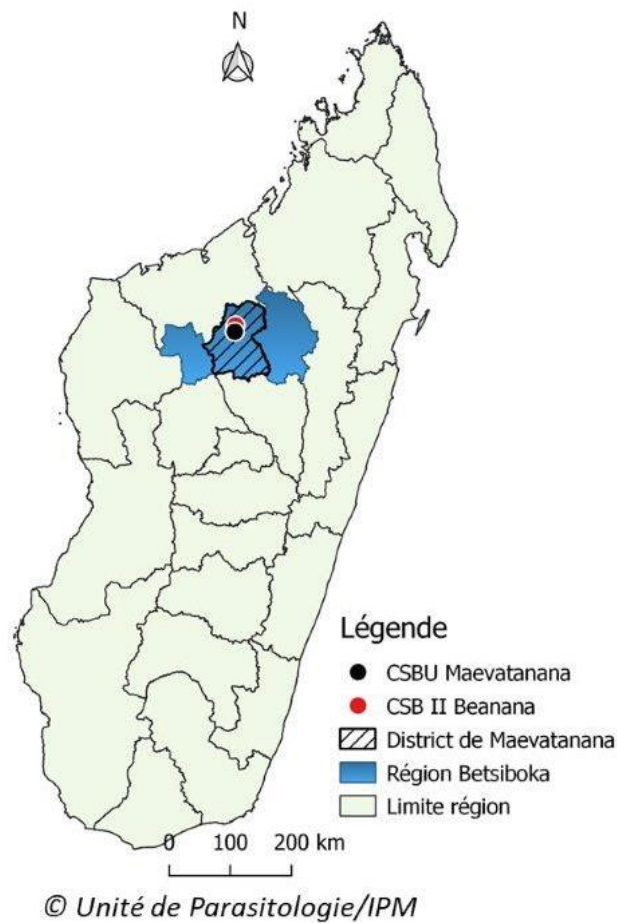


Figure 1 : Situation géographique des sites d'étude.

V. Impact

A l'issue de cette évaluation, nous avons l'ultime conviction que l'utilisation d'un type de mRDT comme Paramax-3™ Pan/Pv/Pf dans les enquêtes nationales est cruciale afin de mieux cartographier la répartition de *P. vivax*, de mieux apprécier la prévalence de *P. vivax* et de mieux définir les priorités dans la lutte contre le paludisme à Madagascar. Aussi, il ne faut pas limiter la prise en charge communautaire du paludisme aux enfants de moins 5 ans car un taux de positivité élevé d'infection plasmodiale a été observé chez les enfants de 5 à 15 ans. Durant la réalisation de ce projet, nous avons pu former une étudiante en thèse de médecine de l'Université de Fianarantsoa.

| UP-PALU-TET | | Test d'Efficacité Thérapeutique des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine | |
|---|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA | | Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , UP, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Seheno RAZANATSIORIMALALA , UP, seheno@pasteur.mg - Judickaelle IRINANTENAINA , Unité d'EPI-RC, judi@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité d'EPI-RC, aina@pasteur.mg | | Date de rédaction 21/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Eric HALSEY , CDC Atlanta, USA - Leah MORIARTY , CDC Atlanta, USA - Laurent KAPESA , PMI, USAID, Madagascar - Anna BOWEN , PMI, USAID, Madagascar | | Lieux des travaux Districts de santé de Mananjary et de Maevatanana, Madagascar | |
| Date de début : 22/03/2022 | Date de fin : 30/09/2024 | Durée (mois) : 2 ans et 6 mois | |
| Financements : USAID, PMI, Madagascar | | Budget total 178.000 € | |
| Mots-clés : Paludisme, efficacité thérapeutique, ACT, pfK13, Mananjary, Maevatanana | | | |

I. Contexte et justification

L'Unité de Parasitologie (UP) a réalisé en 2023 dans deux sites à Mananjary et Maevatanana le projet TET 2022 (Test d'Efficacité Thérapeutique) qui consiste en une "Etude multisite, randomisée, d'efficacité et de tolérance des combinaisons artésunate + amodiaquine (ASAQ) et artemether + lumefantrine (AL) dans le traitement de l'accès palustre simple biologiquement confirmé à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 mois à 15 ans. En plus des études de l'efficacité thérapeutique, des marqueurs génétiques de la résistance aux dérivés de l'artémisinine et leurs partenaires ont été typés.

II. Objectifs

Cette étude consiste (i) à évaluer l'efficacité clinique et parasitologique des médicaments à J28, (ii) à documenter la tolérance des patients aux traitements ; et (iii) à typer les marqueurs génétiques de la résistance aux antipaludiques dont notamment les mutations dans le gène *Kelch13* de *P. falciparum* (*pfk13*) qui codent pour la résistance aux dérivés d'artémisinine.

III. Méthodes

L'Unité d'Épidémiologie et de Recherche Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar a participé activement à la réalisation du projet. Le protocole de l'OMS a été utilisé. Ont été éligibles les enfants de 6 mois et jusqu'à 15 ans, avec un poids ≥ 5 kg impaludés et infectés par *P. falciparum*. Le test de diagnostic rapide du paludisme (mRDT) a été réalisé pour chaque patient. Quand le mRDT a été positif, la microscopie a été réalisée pour évaluer la charge parasitaire et identifier l'espèce plasmodiale présente. Seuls les patients consentants avec des charges parasitaires entre 1000 et 100 000 trophozoïtes de *P. falciparum* par microlitre de sang ont été inclus. L'attribution des patients dans chaque bras thérapeutique a été randomisée. Les patients ont reçu sous contrôle médical pendant trois jours la dose standard d'artésunate + amodiaquine ou ASAQ (bras 1) ou d'artemether + lumefantrine ou AL (bras 2).

Chaque patient a été suivi pendant 28 jours avec des visites obligatoires à J1, J2, J3, J7, J14, J21 et J28. A chaque visite, des examens cliniques et des examens parasitologiques ont été effectués ; et des échantillons de sang sur buvard ont été collectés. La réponse clinique et parasitologique selon les critères de l'OMS a été évaluée (échecs thérapeutiques précoces, échecs cliniques tardifs, échecs parasitologiques tardifs ou réponse clinique ou parasitologique adéquate). L'ADN des échantillons de sang de J0 et d'un Ji d'échec thérapeutique ont été extraits. Le typage de microsatellites (PolyA, Pfpk2, C2M34 et C3M69) et des gènes *msp1* et *msp2* a été réalisé en vue de la correction par PCR des réponses thérapeutiques.

Nous avons effectué le génotypage des marqueurs de résistance (*pfk13*, *pfprt*, *pfhfr*, *pfdhps* et *pfmdr1*) par PCR nichée sur des échantillons tirés au sort parmi les échantillons de sang sur papier buvard collectés à J0. Aussi, des produits d'amplification ont été envoyés à GenoScreen (Lille, France) pour le séquençage. L'analyse des séquences obtenues a été effectuée à l'UP avec le logiciel Geneious Prime en prenant des séquences de référence de Genbank.

IV. Résultats et discussion

Dans les deux sites d'études, 2238 enfants de 6 mois à 15 ans ont été vus en consultation externe pour fièvre. Les taux de positivité de mRDT étaient respectivement de 31,6% (445/1407) et 44,6% (370/830) à Maevatanana et à Mananjary. Initialement, 368 enfants ont été inclus dans l'étude. Une des difficultés rencontrées dans la réalisation de ce projet a été l'abandon des enfants après J7 à Maevatanana. Il est à souligner que ce district est dans une zone aurifère. Les familles se déplacent fréquemment loin de leurs quartiers de résidence habituelle pour l'orpaillage.

Après l'examen au sein de l'UP de tous les frottis sanguins collectés sur site, des patients ont été retirés de la base de données (4 patients pour une parasitémie inférieure à 1000/ μ l de sang à J0 ; 8 patients pour une parasitémie supérieure à 100 000/ μ l de sang à J0 ; 8 patients pour une présence de non-*P. falciparum* à J0). En per protocole, les données concernant les 347 enfants suivis jusqu'à J28 ont été analysées dont 174 dans le bras thérapeutique ASAQ et 173 dans le bras AL. Après la correction par PCR, nos résultats démontrent l'efficacité thérapeutique de ASAQ et de AL (Tableau 1).

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

| | ASAQ n = 174 | AL n = 173 |
|--|-----------------|---------------|
| Echec thérapeutique précoce – n (%) | 1 (0,6) | 1 (0,6) |
| Echec clinique tardif – n (%) | - | 1 (0,6) |
| Echec parasitologique tardive – n (%) | - | 1 (0,6) |
| Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate – n (%) | 173 (99,4) | 170 (98,3) |

V. Impact

La bonne efficacité thérapeutique d'ASAQ et d'AL dans le nord-ouest et le sud-est de Madagascar est rassurante non seulement pour la population et les prescripteurs, mais aussi pour les partenaires techniques et financiers qui appuient la lutte contre le paludisme à Madagascar. Pour innover dans la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar, il est envisageable d'utiliser ASAQ et AL simultanément en traitement de première ligne.

| UP-PFHRP2/3 | | Standardisation de la méthode de détection des délétions des gènes <i>pfhrp2</i> et <i>pfhrp3</i> chez <i>Plasmodium falciparum</i> | |
|--|--|---|-----------------------------|
| Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA | | Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Dina RANDRIAMIARINJATOVO , UP, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Seheno RAZANATSIORIMALALA , UP, seheno@pasteur.mg - Elie Noro RAHOLIMALALA , UP, elienoro@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Sitraka Ulrich Stephanson RAVELOSON , Unité d'EPI-RC, ulrich@pasteur.mg | | Date de rédaction 13/02/2024 | |
| Date de début : 28/08/2023 | | Date de fin : 31/12/2024 | Durée (mois) : 24 |
| Financements : USAID, PMI, Madagascar | | Budget total 43.000 € | |
| Mots-clés : Paludisme, Plasmodium falciparum, délétion, pfhrp2/3, mRDT, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Depuis 2006, l'utilisation des tests de diagnostic rapide du paludisme (mRDT) marque le changement de politique de lutte contre le paludisme à Madagascar. Les mRDT communément utilisés détectent le lactate déshydrogénase pan spécifique (LDH) et la protéine riche en histidine 2 spécifique de *Plasmodium falciparum* (pFHRP2). Compte tenu de la prédominance de *P. falciparum*, l'utilisation de mRDT détectant uniquement *P. falciparum* a été proposée par des partenaires financiers. Pourtant, des isolats de *P. falciparum* présentant des délétions des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* codant pour HRP2 ou HRP3 ont été déjà identifiés à Marovoay et à Farafangana selon des analyses faites au CDC Atlanta, USA, sur des isolats collectés dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des traitements combinés à base des dérivés d'artémisinine en 2018. La prévalence des délétions en *pfhrp2* a été faible (0,6%). Mais il est crucial de mettre en place à Madagascar la méthode permettant de surveiller l'émergence et la dissémination des souches de *P. falciparum* avec des délétions de *pfhrp2* et *pfhrp3* sachant que telles délétions conduisent à des mRDT faussement négatifs pour la détection de *P. falciparum*.

II. Objectifs

Standardiser la méthode moléculaire pour la détection de la délétion des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* chez *P. falciparum* à Madagascar.

III. Méthodes

Des échantillons de sang collectés sur papier buvard (Whatman 3MM CHR) provenant des patients impaludés vus en consultation dans des sites de surveillance de fièvre sont acheminés à l'Institut Pasteur de Madagascar. Des échantillons correspondant à des résultats à mRDT négatif en HRP2 avec une microscopie positive ont été analysés afin de détecter les délétions de *pfhrp2* et *pfhrp3*. L'extraction d'ADN a été réalisée à l'aide du kit Qiagen. La PCR en temps réelle a été effectuée pour détecter et identifier *P. falciparum*. Par la suite, une PCR nichée a été réalisée sur les échantillons positifs à *P. falciparum* pour le typage des gènes *msp1* et *msp2* afin d'identifier les infections multiples. Et enfin, une série de quatre PCR conventionnelles a été réalisée sur les isolats de *P. falciparum* monoclonal afin de typer le gène *pfhrp2* et le gène *pfhrp3*.

Des ADN de *P. falciparum* HB3 (avec la délétion en *hrp3*), de *P. falciparum* Dd2 (avec la délétion en *hrp2*) et de *P. falciparum* 3D7 (sans délétion) ont été utilisés comme contrôles positifs.

IV. Résultats et discussion

Nos premiers résultats portent sur la première vague d'envoi avec 16 échantillons : 14 avec mRDT positif en LDH et négatif en HRP2 mais avec la présence de *P. falciparum* selon les résultats de la microscopie effectuée dans les sites ; et 2 à mRDT négatif en LDH et HRP2 mais avec la présence de *P. falciparum* selon les résultats de la microscopie effectuée dans les sites.

Les résultats de PCR effectuée au sein de notre laboratoire ont mis en évidence la présence de *P. falciparum* (n = 12), de *P. vivax* (n = 1), de *P. ovale* (n = 1), de *P. falciparum* + *P. malariae* (n = 1) et de *P. falciparum* + *P. ovale* (n = 1). Parmi les 14 échantillons contenant *P. falciparum* (tous monoclonaux), 5 cas de délétions en *pfhrp2* ont été identifiés : 2 d'Antsohihy et 3 de Toliara.

Nous pouvons dorénavant poursuivre la surveillance de la délétion *pfhrp2* et *pfhrp3* de *P. falciparum* dans le temps et dans l'espace. La figure ci-dessous montre la distribution géographique des rares cas de délétions *pfhrp2/3* à Madagascar.

V. Impact

La surveillance de la délétion *pfhrp2* et *pfhrp3* s'inscrit dorénavant dans nos activités de surveillance du paludisme afin de guider le Ministère de la santé publique et ses partenaires techniques et financiers dans le choix de mRDT.

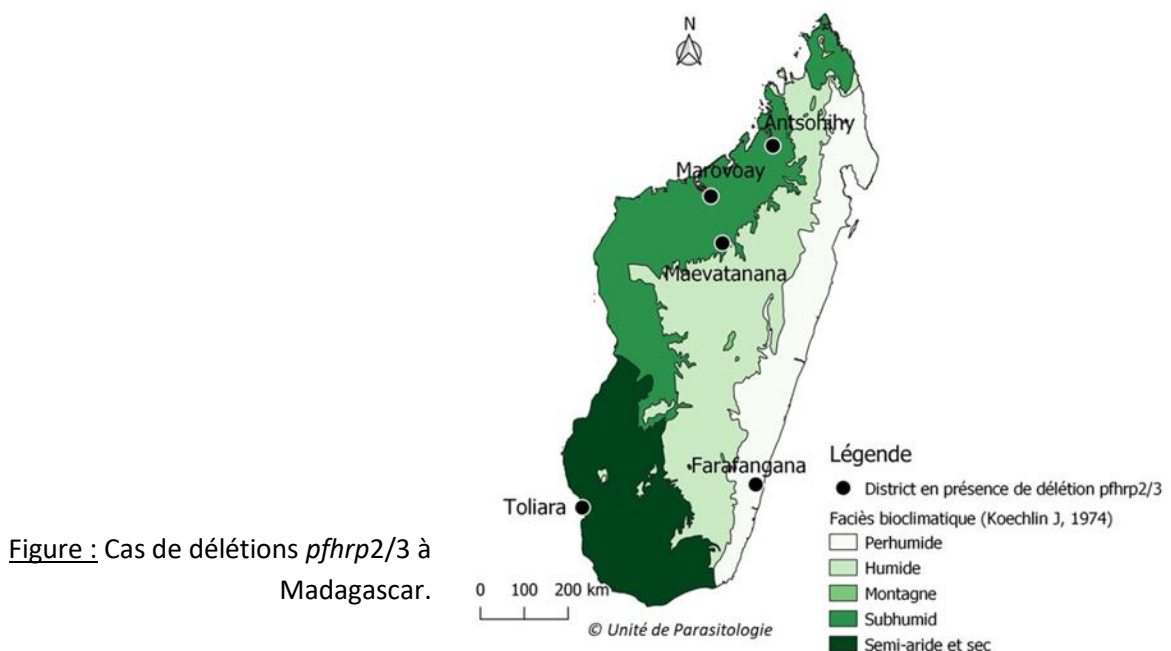


Figure : Cas de délétions *pfhrp2/3* à Madagascar.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Communications orales

- **Perspectives : surveiller la délétion de *pfhrp2* et *pfhrp3* chez *Plasmodium falciparum* à Madagascar.** Randriamiarinjatovo D, Razanatsiorimalala S, Randrianarivojosia M. Journées scientifiques des 125 ans de l'IPM. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| Viro-AfriCAM | | Renforcement de la surveillance et du contrôle de maladies prioritaires zoonotiques ou émergentes à Madagascar | |
|---|------------------------------------|--|-----------------------------|
| Correspondant : Vincent LACOSTE | | Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS , Unité IMI, schoenhals@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA , Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Diego AYALA , Unité EM, diego.ayala@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA , Unité EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg - Lova Tsikiniana RASOLOHARIMANANA , Unité IMI, tsiky@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA , Unité EM, hmireille@pasteur.mg | | Date de rédaction 26/02/2024 | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Véronique CHEVALIER , PI, CIRAD, Antananarivo (Madagascar) - Andres GARCHITORENA , co-PI, IRD, Antananarivo (Madagascar) | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Date de début : 30/06/2023 | Date de fin : 30/10/2026 | Durée (mois) : 40 | Budget total 2 000 000 € |
| Financements : Agence Française de Développement, initiative PREZODE Institutions : CIRAD, IRD, FOFIFA, MESUPRES, MSANP, MINAE et MEDD, Madagascar National Parks, AVSF, Pivot, Valbio, WCS | | | |
| Mots-clés : Zoonoses, Surveillance, Modélisation, Virus, Homme, Faune, Chiens, Ruminants, Insectes vecteurs. | | | |

I. Contexte et justification

Depuis 50 ans, on constate une augmentation importante de l'émergence de maladies infectieuses, dont 75% sont des zoonoses. Ces émergences sont profondément liées aux pressions anthropiques exercées sur l'environnement. Afin de prévenir efficacement l'émergence de ces maladies à potentiel épidémique, il est nécessaire (i) d'adopter une démarche préventive holistique, dite « une seule santé » (One Health), (ii) de renforcer les systèmes de détection précoce et de surveillance à l'aide d'approches innovantes et participatives, afin de garantir l'adaptation à chaque contexte, leur efficacité, leur acceptabilité et ainsi leur pérennisation. C'est sur la base de ce postulat que l'initiative PREZODE (PREventing ZOonotic Diseases Emergence), à laquelle le projet AfriCAM est rattaché, a été développée. L'initiative PREZODE vise à mieux comprendre les risques de transmission de maladies des animaux domestiques et sauvages à l'homme, et à construire des socio-écosystèmes résilients, afin de réduire les risques d'émergences zoonotiques tout en conservant la biodiversité et en luttant contre la pauvreté, l'injustice sociale et l'insécurité alimentaire.

II. Objectifs

L'objectif général d'AfriCAM Madagascar est de développer et/ou de renforcer les capacités de surveillance des maladies zoonotiques prioritaires telles que la fièvre de la vallée du Rift (et autres maladies vectorielles), les pathogènes ayant la faune pour origine (hantavirus et coronavirus essentiellement) et la rage. Pour atteindre cet objectif, le projet s'organise en trois composantes. La Composante I est dédiée à la mise en place d'études épidémiologiques permettant une meilleure compréhension, prédiction et gestion des facteurs de risque zoonotiques. Dans la Composante II, des ateliers participatifs avec tous les acteurs en lien avec la problématique des zoonoses vont être réalisés pour définir et initier la co-construction d'écosystèmes

résilients aux risques zoonotiques. Enfin, dans la Composante III, la surveillance participative communautaire des maladies zoonotiques va être renforcée en intégrant au système existant basé sur la détection des principaux syndromes humains tels que la fièvre ou la toux, une surveillance syndromique des maladies des animaux domestiques, une surveillance de la morbidité/mortalité de la faune et de l'environnement.

III. Méthodes

Au niveau de activités menées par les différentes unités de l'IPM :

Une première session de capture de chiens a été menée de juin à septembre 2023, au niveau du district de Fianarantsoa I et du district d'Ifanadiana (six communes). Au cours de cette campagne des échantillons de sang et de selles ont été collectés sur 865 chiens. En première intention ces échantillons ont été testés pour le virus de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV) et le virus West Nile par ELISA à l'aide de kits commerciaux (IDvet). Au cours de cette session, des ectoparasites ont également été collectés sur les chiens. Au total, 691 ectoparasites ont été collectés dont des puces, des tiques et des poux. Les échantillons sont conservés en alcool ou en tubes secs à -80°C à l'Unité d'entomologie médicale.

Concernant le volet humain, des échantillons de sérum ont été prélevés entre 2020 et 2022 dans le cadre du projet de surveillance de la circulation du COVID-19, mené en collaboration avec le ministère de la Santé et les banques de sang. Ainsi, des échantillons de donneurs de sang provenant de la banque de sang de Fianarantsoa, située dans la zone d'étude d'AfriCAM, ont été acheminés à l'unité Immunologie des Maladies Infectieuses. De plus, des échantillons de sang capillaire humain prélevés sur papier filtre (DBS) ont été collectés entre avril et juin 2021 dans le district d'Ifanadiana, dans le cadre du projet « *Ifanadiana Health Outcomes and Prosperity Longitudinal Evaluation* » (IHOPE). Ces échantillons doivent être soumis à des tests ELISA multiplex utilisant la technologie Luminex.

Enfin, concernant les activités portant sur la faune (petits mammifères terrestres et chauves-souris), des sessions de captures au niveau des deux zones d'intervention d'AfriCAM doivent être menées afin de constituer la banque d'échantillons biologiques. La première étape a tout d'abord été de déposer la demande d'autorisation de recherche pour les descentes sur le terrain auprès du Ministère de l'Environnement et du Développement Durable (MEDD).

IV. Résultats et discussion

Les premières analyses effectuées à partir de 825 sérums de chiens ont révélé que 3,4% étaient positifs pour le RVFV et 56,6% pour WNV. Au regard des résultats sérologiques pour le WNV et du fait de la réactivité croisée du kit utilisé avec d'autres flavivirus, il a été décidé de tester les échantillons par un approche multiplex en Luminex. Par ailleurs, des résultats sérologiques préliminaires pour le RVFV ont été obtenus à partir de 500 DBS humains d'Ifanadiana. Les analyses préliminaires ont révélé une séoprévalence de 8%. Afin d'élargir le spectre des virus ciblés, un important travail de sélection des antigènes et des réactifs d'analyse a été réalisé. A ce jour, les antigènes à cibler ont été sélectionnés et les commandes ont été réalisées ou sont en cours.

Concernant la faune, nous sommes en attente de l'obtention de l'autorisation du MEDD. Par ailleurs, le planning et les modalités des missions sur le terrain ont été discutés entre les différentes unités impliquées. Les commandes de matériels sont en cours. Enfin, pour le screening des ectoparasites collectés, nous sommes à la recherche de financements complémentaires et définissons les analyses à faire car ce volet sur les ectoparasites n'était pas initialement prévu.

| Viro-AFROSCREEN-MADA | | Réponse aux besoins de surveillance du SARS-CoV-2 et de pathogènes émergents | |
|--|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Vincent LACOSTE | | Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Rindra RANDREMANANA , Unité d'EPI-RC, rrendrem@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Noroso RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, noroso@pasteur.mg - Rila RATOVOSON , Unité d'EPI-RC, rila@pasteur.mg | | Date de rédaction 13/02/2024 Lieux des travaux Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Ghana, Guinée, Madagascar, Mali, Niger, République centrafricaine, République démocratique du Congo, Sénégal, Togo | |
| Co-investigateur hors IPM : - Nicole PRADA , ANRS Maladies Infectieuses Emergentes, France, nicole.prada@inserm.fr - Valérie CARO , Institut Pasteur, France, valerie.caro@pasteur.fr - Ahidjo AYOUBA , IRD, France, ahidjo.ayouba@ird.fr - Estelle MADAHA , Centre Pasteur du Cameroun, Cameroun, madaha@pasteur.yaounde.org | | | |
| Date de début : 01/07/2021 | Date de fin : 30/08/2024 | Durée (mois) : 36 | |
| Financements : Agence Française de Développement (AFD) Consortium INSERM/ANRS MIE, Institut Pasteur, IRD | | | |
| Mots-clés : NGS* , SARS-CoV-2 , Virus émergents , Santé publique (*Next Generation Sequencing) | | | |
| | | Budget total 10 M€ | |

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 2023, selon les chiffres officiels, elle a 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 et ne reflètent pas la situation épidémiologique réelle. 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 très 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 doit permettre 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.

Concernant le volet épidémiologique, l'étude se déroule au niveau de trois centres hospitaliers universitaires (CHU) : le CHU Anosiala, le CHU Befelatanana et le CH de Soavinandriana et concerne les cas d'infections respiratoires aiguës sévères (IRAS) et les cas suspects. De plus, une étude prospective visant à investiguer les cas primaires et leurs contacts intradomiciliaires a été conduite par l'équipe de l'EPI-RC. Par ailleurs, 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) et pour lesquels tous les contacts intradomiciliaires acceptent de participer à l'étude.

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 de financements du NIH et de la fondation Gates, de l'OMS, ainsi que du Pasteur Network.

En termes d'activités, 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 (500 séquences de bonne qualité obtenues). Nous avons en parallèle séquencé à l'IPM plus de 2 000 souches de SARS-CoV-2 à partir de prélèvements identifiés à l'IPM ou bien au Laboratoire d'Analyses Médicales Malagasy (LA2M) du Ministère de la Santé Publique, avec qui nous collaborons et qui nous envoie périodiquement des prélèvements pour séquençage. En 2023, nous avons séquencé 309 prélèvements et obtenu 308 séquences de bonne qualité. Au total ce sont donc 2 564 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 à la mi-décembre 2021 par le variant omicron. Ce sont depuis les sous-variants d'Omicron qui sont présents sur le territoire. Fin 2023, les premiers cas de sous-variants 23E et 23I ont été identifiés. Les résultats de séquençage obtenus sont partagés avec les autorités compétentes par l'intermédiaire de rapports dédiés.

Pour les activités du volet épidémiologique, depuis le début des collectes des données au niveau des trois CHU, qui ont démarré en juillet 2022, 2 224 individus ont été prélevés dont 98 testés positifs et parmi ceux-ci 48 cas d'IRAS. Dans l'investigation prospective des cas primaires et de leurs contacts, sur les 34 cas primaires confirmés, 19 étaient éligibles pour l'étude et quatre cas primaires avec leurs contacts intradomiciliaires ont été inclus. Ce volet a été suspendu en mars 2023 pour être élargi à d'autres pathogènes respiratoires à potentiel épidémique. La demande a été soumise au Comité d'Ethique de la Recherche Biomédicale auprès du Ministère de la Santé Publique, et est en attente d'approbation.

En 2023, l'unité de virologie a pu investir, grâce au programme AFROSCREEN, dans un nouveau séquenceur, MiniSeq d'Illumina, qui a été installé en octobre ainsi que dans des équipements informatiques, serveurs de

calcul et de stockage, qui ont été réceptionnés à la fin de l'année et qui, une fois installés et configurés, vont permettre à l'unité de traiter les métadonnées générées de manière plus efficace.

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 aux autorités sanitaires nationales et régionales un socle d'informations solides pour conduire leur stratégie de prévention et de lutte contre l'épidémie. L'élargissement de la surveillance génomique à d'autres agents pathogènes à potentiel pandémique et épidémique va 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. Communications orales

- **Investigation de l'épizootie/épidémie de fièvres de la vallée du Rift dans le district de Mananjary, avril-mai 2021.** Lacoste V. Réunion AFROSCREEN sur « La pérennisation de la surveillance génomique dans le Pasteur Network ». 5 Décembre 2023. Dakar, Sénégal.

VI.2. Communications affichées

- **Réponses aux besoins de surveillance du SARS-CoV-2 et des pathogènes émergents à Madagascar.** Ratovoson R, Razanajatovo NH, Andriamandimby SF, Lacoste V, Randremanana R. Réunion AFROSCREEN sur « La pérennisation de la surveillance génomique dans le Pasteur Network ». Du 5 au 7 décembre 2023, Dakar, Sénégal.

| Viro-EVinCA&M | | Epidémiologie et diversité génétique des Entérovirus à Madagascar : Découverte de la partie cachée de l'écosystème des Entérovirus | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Jonhson RAHARINANTOANINA | | Email : jonhson@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg | | Date de rédaction 23/02/2024 | |
| Co-investigateur hors IPM : - Maël BESSAUD , Institut Pasteur, Paris (France), mael.bessaud@pasteur.fr | | Lieux des travaux Tous les Districts de Madagascar | |
| Date de début : 01/04/2020 | Date de fin : 31/12/2022 | Durée (mois) : 32 | |
| Financements : Institut Pasteur, Paris (Programme Transversal de Recherche - PTR 161-2019) ; Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) | | Budget total 48 500 € | |
| Mots-clés : Entérovirus, diversité génétique, Madagascar, NGS* , recombinaison génétique (*Next Generation Sequencing) | | | |

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 (EV-A71).

Alors que l'épidémiologie des EV est bien documentée dans les pays développés, celle-ci 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 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 devant 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 des entérovirus entériques, respiratoires et environnementaux non identifiés par les approches de diagnostics classiques (isolement en cultures cellulaires) ;
- Détecter des 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.

Ce travail a été initié dans le cadre du programme transversal de recherches EVinCA&M (PTR2019-161) financé jusque fin décembre 2022. Il se poursuit depuis avec le concours de l'OMS et du CDC.

III. Méthodes

C'est une étude rétrospective basée sur 750 échantillons collectés entre 2018 et 2020 dans tous les districts de Madagascar :

- 500 échantillons nasopharyngés négatifs en virus grippaux (surveillance de la grippe et des syndromes respiratoires sévères) ;
- 150 surnageants de selles négatifs en EV (issus de la surveillance des paralysies flasques aiguës) ;
- 100 concentrats d'eaux usées négatifs en EV (issus de la surveillance environnementale de la polio).

Les ARN viraux ont été extraits directement à partir des échantillons primaires. Les 500 échantillons nasopharyngés ont été poolés par 10, puis les « pools » positifs ont ensuite été « dépoolés » et testés individuellement. La détection virale a été effectuée par une technique RT-qPCR ciblant la région 5' non codante (5'NC) conservée et commune à tous les EV. L'identification de chaque groupe EV-A, B, C et D s'est basée sur deux amplifications (PCR simples et nichées) du génome entier ciblant les régions structurales (capsidale) et non structurales. Les amplicons générés ont ensuite été soumis au séquençage NGS.

IV. Résultats et discussion

L'extraction a été faite à partir de 750 échantillons. Le tableau 1 résume les résultats 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 | 7 (1,4%) | 493 (98,6%) | 500 (100%) |
| Selles | 10 (6,7%) | 140 (93,3%) | 150 (100%) |
| Concentrats d'eaux usées | 8 (8,0%) | 92 (92,0%) | 100 (100%) |
| Total | 25 (3,3%) | 725 (96,7%) | 750 (100%) |

Les résultats obtenus en effectuant les tests spécifiques aux quatre groupes d'entérovirus a permis d'identifier 32 espèces virales dont trois (9,4%) EV-A, douze (37,5%) EV-B, seize (50%) EV-C et un (3,1%) EV-D. Pour les EV des échantillons « respiratoires », un EV-A71 (EV-A), un CV-B2, trois CV-B4, un CV-B5 (EV-B), et un EV-D68 (EV-D) ont été confirmés après séquençage. Par ailleurs, 15 amplicons purifiés ont pu être séquencés à partir des 10 échantillons provenant des PFA. Les types identifiés correspondaient à un EV-A120 (EV-A), un CV-B5, un EV-B107 et deux E16 (EV-B), un CV-A11, un CV-A13, un CV-A17, un CV-A20, deux EV-C99 et quatre CV-A24 (EV-C). Enfin, 12 espèces d'EV ont été séquencés à partir des échantillons

environnementaux dont un EV-A76 (EV-A), un EV-B100, deux E9 et deux E29 (EV-B), trois CV-A20 et trois EV-C99 (EV-C).

Le séquençage NGS nous a permis d'observer qu'un même échantillon (humain ou environnemental) pouvait contenir un ou plusieurs espèces d'EV. Ces résultats confirment par ailleurs 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 a tout de même permis d'obtenir vingt et une séquences génomiques d'EV, confortant ainsi l'intérêt de cette approche pour étudier la diversité génétique de ces virus. En perspective, des analyses phylogénétiques et phylogéographiques plus approfondies vont être menées.

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 NGS utilisant la technologie Illumina a permis de mettre en évidence différentes espèces d'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 uniquement 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 d'EV dans ces échantillons va aider à mieux comprendre leur diversité et leur plasticité génétique.

| Viro-SPILOVER-MADA | | Virome à haute résolution appliqué aux moustiques et identification de la circulation d'arbovirus chez l'homme | |
|--|------------------------------------|--|--|
| Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY | | Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Vincent LACOSTE, Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité d'EPI-RC, rrendrem@pasteur.mg - Romain GIROD, Unité d'Entomologie Médicale (UEM), rgirod@pasteur.mg - Michaël Luciano TANTELY, UEM, lucinambi@pasteur.mg - Matthieu SCHOENHALS, Unité d'IMI, schoenhals@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, Unité d'EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Vaomalala RAHARIMANGA, Unité d'EPI-RC, rvmalala@pasteur.mg - Philippe DUSSART, Directeur, pdussart@pasteur.mg | | <p>Date de rédaction 10/02/2024</p> <p>Lieux des travaux Mahajanga I et II, Antananarivo (Madagascar) Paris (France)</p> <p>Budget total 249 631 €</p> | |
| Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Lalatiana HOASY, Direction Régionale de la Santé de Boeny, Ministère de la Santé Publique, Madagascar - Amal BENNOUNA, Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, France - Marc ELOIT, Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, France - Sarah TEMMAM, Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, France | | | |
| Date de début : 01/10/2021 | Date de fin : 31/12/2023 | | |
| Financements : Institut Pasteur, Paris (Programme Transversal de Recherche - PTR 458-2021) | | | |
| Mots-clés : NGS* , Virome , Arbovirus , Séroprévalence , Nouveaux virus , Moustiques (*Next Generation Sequencing) | | | |

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 vectrices 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 du projet Spillover était d'identifier, par une approche viromique à haute résolution appliquée aux moustiques, des nouveaux arbovirus et de comprendre leur impact en santé publique par la mise en place de nouveaux outils sérologiques et moléculaires dédiés. **Les objectifs spécifiques étaient :** i) d'identifier les espèces de moustiques susceptibles d'héberger et de transmettre ou non les nouveaux arbovirus, ii) de développer des techniques de détection moléculaire et sérologiques spécifiques des arbovirus identifiés, iii) de dépister les arbovirus dans des échantillons humains, et iv) d'étudier la séroprévalence des infections à ces nouveaux arbovirus.

III. Méthodes

Suite aux précédentes sessions de capture où seul un petit nombre de moustiques du genre *Aedes* avaient été capturés, il a été décidé de mener une troisième session de capture sur terrain ciblant préférentiellement le genre *Aedes*. Celle-ci a été réalisée du 27 décembre 2022 au 7 janvier 2023 au niveau des mêmes sites d'étude (trois fokontany situés dans Mahajanga I et Mahajanga II) que ceux investigués en 2021-2022. Les moustiques ont été échantillonnés à l'aide de huit pièges BG sentinél Pro qui utilisent un mélange de levure et du sucre comme source organique de dioxyde de carbone pour attirer les moustiques *Aedes*. Les identifications ont été réalisées sur table froide sur site. Les moustiques ont ensuite été rassemblés par pools en fonction de l'espèce, du sexe, de l'état de gorgement des femelles, du mode de capture, de la date et du lieu de capture. Les moustiques ont été conservés en azote liquide le temps du transfert à l'IPM puis conservés à -80°C. Les pools de moustiques ont été broyés au Tissuelyser (Qiagen), puis les ARNs extraits au Trizol avant d'être envoyés à l'Institut Pasteur à Paris en vue de leur séquençage.

En parallèle des sessions de capture de moustiques, une étude observationnelle transversale et prospective à Mahajanga I et II a été menée pour collecter des échantillons de sang de patients présentant un syndrome fébrile. La seconde campagne s'est tenue du 1^{er} décembre 2022 au 30 avril 2023. Les échantillons obtenus ont été testés par différentes approches sérologiques et moléculaires ciblant certains arbovirus. Les renseignements cliniques, socio-démographiques, les facteurs d'exposition aux moustiques et les connaissances, attitudes et pratiques vis-à-vis de la lutte contre les piqûres de moustiques ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire standardisé.

IV. Résultats et discussion

En 12 jours de capture, 2 224 moustiques appartenant à 10 espèces et deux genres ont été collectés : *Aedes* (quatre espèces) et *Culex* (six espèces). Au total 1 091 (49,1%) moustiques ont été collectés au centre-ville de Mahajanga, 728 (32,7%) à Ambalamainty et 405 (18,2%) à Belobaka. Les espèces *Cx. tritaeniorhynchus*, *Culex quinquefasciatus*, *Aedes* (Skusea) et *Aedes albopictus* étaient communes aux trois sites. L'espèce *Culex quinquefasciatus* constituait à elle seule 91,2% (2 028) des collectes. Le genre *Aedes* ne constituait que 7% (n = 155) des collectes. *Aedes albopictus* (n = 86) et *Aedes aegypti* (n = 48) représentaient respectivement 3,9% et 2,2% des moustiques collectés. Les six espèces restantes ainsi que *Culex spp* représentaient 2,7% (n = 62) de la collecte. Cent douze minipools comprenant de un à dix individus ont été extraits et expédiés au laboratoire Pathogen Discovery de l'IP à Paris pour de nouvelles analyses métagénomiques.

Concernant l'étude prospective chez l'homme, la deuxième campagne a permis d'inclure 673 individus fébriles. Au total, au 31 décembre 2023, 1 650 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 montré de circulation récente de ces virus. Au regard des résultats obtenus sur les moustiques suite aux premières campagnes de collecte, les échantillons humains de la première campagne d'inclusion ont été envoyés à l'IP Paris pour des études génomiques virales. Ces analyses sont en cours.

V. Impact

La poursuite des travaux moléculaires sur les moustiques et les échantillons humains devrait permettre d'identifier de nouveaux arbovirus méconnus voire inconnus. Ceci permettra de développer de nouveaux outils moléculaires et sérologiques pour leur surveillance en populations humaines. L'ensemble des résultats obtenus permettra aux responsables de santé publique de se préparer au risque d'émergence d'arbovirus au

travers de la mise en place de prospections entomologiques autour des foyers déclarés, et d'évaluer leurs risques de dissémination afin d'en limiter l'impact sanitaire, social et économique.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **Comprehensive Characterization of Viral Diversity of Female Mosquitoes in Madagascar.** Bennouna A*, [Tantely ML*](#), [Raharinosy V](#), [Andriamandimby SF](#), Bigot T, Chrétien D, Jacquemet E, Volant S, Temmam S, [Dussart P](#), [Lacoste V](#), [Girod R](#), Eloit M. *Viruses*. 2023;15(9):1852. doi: 10.3390/v15091852.

VI.2. Communications affichées

- **Comprehensive analysis of mosquito and patient viromes using Next-Generation Sequencing in the Northwest region of Madagascar: Insights into arboviral circulation and impact for human health.** Bennouna A, [Tantely ML](#), [Andriamandimby SF](#), [Raharinosy V](#), [Schoenhals M](#), [Randremanana RV](#), [Randrianasolo L](#), [Vaomalala R](#), Bigot T, Chrétien D, Temmam S, [Dussart P](#), [Lacoste V](#), [Girod R](#), Eloit M. 10th European Meeting of Zoonotic Diseases. 22-26 Septembre 2023. Saint Raphaël, France.

| Viro-ViReSy | | Dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar | |
|---|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Norosoa RAZANAJATOVO | | Email : norosoa@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Tsiry H RANDRIAMBOLAMANANTSOA , Unité de Virologie, rtsiry@pasteur.mg | | Date de rédaction 20/02/2024 | |
| Co-investigateur hors IPM : - National Institute for Communicable Diseases , Johannesburg, Afrique du Sud - Université de Chicago , Chicago, Etats-Unis | | | |
| Date de début : 01/05/2018 | Date de fin : 31/12/2023 | Durée (mois) : 67 | |
| Financements : - Centers for Disease Control and Prevention, CDC , Atlanta, USA (Cooperative Agreement N° U51/IP000812 et N° NU51IP000932) (dans le cadre de la surveillance SARI) - Fonds Solidaire pour Projets Innovants "Santé" , Ambassade de France en Afrique du Sud (d'octobre 2020 à septembre 2022) | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Mots-clés : VRS, circulation, saisonnalité, Madagascar | | Budget total 57 500 € | |

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 de 5 ans. Il constitue ainsi un lourd fardeau pour le pays. Le VRS circule de janvier à juin chaque année. Toutefois, aucune donnée n'est disponible pour expliquer l'origine de ces épidémies récurrentes.

II. Objectifs

Les objectifs de ce travail étaient de :

- Identifier les facteurs impliqués dans la circulation saisonnière du VRS à Madagascar ;
- Etudier les mécanismes d'introduction des souches de VRS circulant dans le pays ;
- Comprendre la dynamique de diffusion spatiale du VRS à l'échelle nationale.

III. Méthodes

Les échantillons nasopharyngés reçus dans le cadre de la surveillance de la grippe entre 2011 et 2023 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 2023, 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 du VRS a montré qu'une augmentation de la pluviométrie à un niveau de 80 à 100 mm accélèrait significativement le taux de transmission du VRS déclenchant une épidémie six semaines après. De même, une température située entre 18-20°C accélèrait 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 2023. Au total, 177 séquences génomiques complètes ont pu être générées. Par ailleurs, 238 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 de réduire le nombre d'hospitalisation. Par ailleurs, Madagascar participe à la surveillance du VRS de phase 2 coordonnée par l'OMS. Les données génomiques cumulées seront 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. Communications orales

- **Séquençage NGS du VRS à Madagascar.** [Randriambolamanantsoa TH](#). Réunion du groupe de travail laboratoire Afroscreen. 6 juillet 2023. En ligne.
- **Deciphering the circulation dynamics of RSV in Madagascar over the past decade.** [Randriambolamanantsoa TH](#), [Razanajatovo NH](#), Brook CE, Ranaivoson HC, Randrianasolo L, Rabarison J, Ratsimbazafy A, Heraud JM, Samuels AM, [Lacoste V](#). The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. 11-13 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.

VI.2. Communications affichées

- **Deciphering the circulation dynamics of RSV in Madagascar over the past decade.** [Randriambolamanantsoa TH](#), Brook CE, [Razanajatovo NH](#), Ranaivoson HC, Randrianasolo L, [Rabarison J](#), [Ratsimbazafy A](#), [Heraud JM](#), [Lacoste V](#). The 9th European Scientific Working Group on Influenza meeting. 17-20 Septembre 2023. Valence, Espagne.

3. Activités de Santé Publique

CBNR-RAM

Centre Biologique National de Référence de Surveillance de la Résistance aux Antibiotiques

Introduction

Les antibiotiques ou antimicrobiens, sont des médicaments capables de combattre les infections causées par les bactéries, comme l'infection urinaire. Ils représentent une véritable révolution du 20^{ème} siècle et ont permis de sauver des millions de personnes depuis leur invention.

Cependant, les bactéries sont des êtres vivants qui évoluent en permanence et peuvent développer des mécanismes de résistance aux antibiotiques, leur permettant de continuer à se multiplier malgré la présence d'antibiotiques : on parle d'**antibiorésistance**. En effet, certaines bactéries résistent naturellement aux antibiotiques, d'autres mutent lors d'une exposition aux antibiotiques ; enfin certaines se transforment au contact d'autres bactéries déjà résistantes en acquérant leurs gènes de résistance.

Aujourd'hui certaines bactéries sont devenues si résistantes qu'aucun antibiotique disponible ne peut alors les combattre, c'est-à-dire qu'il n'y a plus de traitement pour certaines maladies. **L'antibiorésistance** est l'une des menaces principales qui pèsent aujourd'hui sur la santé de l'humanité selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Dans le cadre de la participation au « Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens » ou « Global Antimicrobial Resistance and use Surveillance System » (GLASS) lancé par l'OMS le 22 octobre 2015, un Centre National de Coordination (CNC-AMR) a été créé au sein de la Direction de la Veille Sanitaire de la Surveillance Epidémiologique et de la Riposte (DVSSER) du Ministère de la Santé Publique de Madagascar. Le CNC-AMR est appuyé techniquement l'Institut Pasteur de Madagascar, désigné par le Ministère de la Santé Publique comme **Centre Biologique National de Référence de surveillance de la résistance aux antibiotiques (CBNR-RAM)** (arrêté n°142/MSANP du 13 mai 2017). Le système GLASS vise à établir une approche standardisée de collecte, d'analyse et de communication des données sur la résistance aux antimicrobiens au niveau mondial afin de soutenir la prise de décision et de participer à la lutte.

L'antibiorésistance est un problème de santé publique et une menace pesant sur la sécurité alimentaire et le développement mondial. Le mauvais usage des antimicrobiens chez l'homme et l'animal accélère cette résistance. Il est donc important de lutter contre l'antibiorésistance afin d'aider les antibiotiques à continuer à sauver des millions de vies.

I. Activités

Le CBNR-AMR a pour missions de fournir un appui en santé publique :

- En fournissant aux institutions du réseau de surveillance l'orientation et le soutien technique dans la mesure de la susceptibilité aux antimicrobiens et la gestion de la qualité ;
- En confirmant des modèles de résistance inhabituels ;
- En assurant la liaison avec le CNC-AMR dans la normalisation et la vérification des résultats microbiologiques.

I.1. Unité de Bactériologie Expérimentale

L'unité de Bactériologie Expérimentale de l'IPM contribue CBNR-RAM à travers différents projets :

- Projet SARA : Surveillance de l'Antibio-Résistance en Afrique (cf. fiche **UBE-SARA**).
- Projet CIRCUS : Circulation des entérobactéries multirésistantes (EMR) chez les humains, les animaux et dans l'environnement dans les zones rurales, périurbaines et urbaines des pays en développement : une approche « One Health » (cf. fiche **UBE-CIRCUS**).
- Surveillance de la sensibilité de *Neisseria gonorrhoeae* aux antibiotiques.

En 2021 et 2022, l'unité de Bactériologie Expérimentale a récupéré respectivement 9 et 20 isolats de *Neisseria gonorrhoeae* auprès du CBC. L'identification définitive a été réalisée par Maldi-ToF.

La concentration minimale inhibitrice, exprimée en mg/l, a été déterminée par E-test pour l'azithromycine, la ciprofloxacine, la céftriaxone, la pénicilline, la tétracycline, la spectinomycine et la gentamycine.

Dans le tableau 1, les isollements sont catégorisés comme sensible (S), intermédiaire (I) et résistant (R), en se basant sur les seuils CASFM-EUCAST 2022 (Tableau 2).

En 2021 et 2022 tous les isollements étaient résistants à la ciprofloxacine et tétracycline, et tous les isollements étaient sensibles à l'azithromycine, céftriaxone, spectinomycine et gentamycine. Le nombre d'isollements résistants a augmenté significativement pour la pénicilline : 65% en 2022 vs 56% en 2021.

Tableau 1 : Isolements de *Neisseria gonorrhoeae* année 2021 et 2022 et susceptibilité aux antibiotiques.

| | | Azithromycine | | Ciprofloxacine | | Céftriaxone | | Pénicilline | | Tétracycline | | Spectinomycine | | Gentamycine | |
|------|--------------|---------------|------------|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|--------------|------------|----------------|------------|-------------|------------|
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 2021 | S | 9 | 100 | | | 9 | 100 | | | | | 9 | 100 | 9 | 100 |
| | I | | | | | | | 4 | 44 | | | | | | |
| | R | | | 9 | 100 | | | 5 | 56 | 9 | 100 | | | | |
| | Total | 9 | 100 | 9 | 100 | 9 | 100 | 9 | 100 | 9 | 100 | 9 | 100 | 9 | 100 |
| 2022 | S | 20 | 100 | | | 20 | 100 | 1 | 5 | | | 20 | 100 | 20 | 100 |
| | I | | | | | | | 6 | 30 | | | | | | |
| | R | | | 20 | 100 | | | 13 | 65 | 20 | 100 | | | | |
| | Total | 20 | 100 | 20 | 100 | 20 | 100 | 20 | 100 | 20 | 100 | 20 | 100 | 20 | 100 |

Plasmides

En 2021, 7 isollements (77,8%) et en 2022, 18 isollements (90%) étaient des beta-lactamases positifs.

Tableau 2 : Valeurs seuils CASFM -EUCAST 2022.

| | S | R |
|----------------|-------------|-------------|
| Azithromycine | ≤1mg/L | |
| Ciprofloxacine | ≤0,03 mg/L | >0,06 mg/L |
| Céftriaxone | ≤0,125 mg/L | >0,125 mg/L |
| Pénicilline | ≤0,06 mg/L | >1 mg/L |
| Tétracycline | ≤0,5 mg/L | |
| Spectinomycine | ≤64 mg/L | |
| Gentamycine | S≤16mg/L | |

I.2. Centre de Biologie Clinique

En 2023, le laboratoire a traité **23 554** prélèvements bactériologiques et a isolé **4 872** bactéries pathogènes, soit **20,7%** de prélèvements positifs. Le tableau 3 présente l'évolution des principaux profils de résistance aux antibiotiques « à surveiller » car ils constituent un grand problème de santé publique.

Tableau 3 : Profils de résistance à surveiller des germes isolés au Centre de Biologie Clinique.

| | 2021 | | 2022 | | 2023 | |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | N | R (%) | N | R (%) | N | R (%) |
| <i>Entérobactéries</i> ¹ (Toute espèce confondue) | 2 315 | 4,5 | 2 420 | 9,6 | 2 908 | 16,9 |
| <i>Acinetobacter spp</i> ¹ | 68 | 63,2 | 96 | 45,9 | 131 | 40,5 |
| <i>Pseudomonas spp</i> ² | 132 | 64,4 | 149 | 40,3 | 142 | 47,2 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ³ | 247 | 12,5 | 274 | 15,3 | 315 | 35,9 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁴ | 33 | 18,1 | 17 | 5,0 | 31 | 41,9 |
| <i>Enterococcus spp</i> ^{*****} | 332 | 6,6 | 310 | 2,6 | 333 | 24,6 |

1 : Résistantes aux Carbapénèmes ; 2 : Résistants à la Ceftriaxime (CAZ) ; 3 : Résistants à la Méricilline (Meti-R) ; 4 : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la Pénicilline (PSDP) ; 5 Résistants aux glycopeptides.

I.3. Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

Le LHAÉ se focalise sur l'Antibiorésistance et l'Environnement avec pour objectifs de :

- Évaluer la contamination de différents hydrosystèmes par les Entérobactéries productrices de BLSE, les antibiotiques et les supports génétiques de la résistance aux antibiotiques, dans les pays à faible revenu (thèse en cours) ;
- Mettre en place la surveillance de la résistance aux antimicrobiens pour les pathogènes d'origine alimentaire et en médecine vétérinaire, dans le cadre de plans nationaux de surveillance ;
- Mettre en place le dosage des antibiotiques dans les produits d'origine animale, toujours dans le cadre de plans nationaux de surveillance.

I.4. Unité Peste

L'Unité Peste est impliquée dans la surveillance de la sensibilité de *Yersinia pestis* aux antibiotiques.

Quatre-vingt-dix-sept souches ont été isolées durant l'année 2023, et aucune résistante n'a été détectée sur les antibiotiques testés (Streptomycine, Sulfamides, Tétracycline, Ciprofloxacine et Chloramphénicol) (cf. fiche **Peste-EpiRC-Surveillance**).

I.5. Unité des Mycobactéries

Dans le cadre d'une surveillance plus large de l'antibiorésistance conduite par différentes unités de l'IPM, il nous paraît important de mentionner ici celle des antituberculeux. En effet, le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) à Madagascar, actuellement sous la supervision de la Direction de la Lutte contre les Maladies transmissibles du Ministère de la Santé Publique de Madagascar a mis en œuvre le programme de la surveillance de la tuberculose multirésistante aux anti-tuberculeux (« Programme TB-MR ») au niveau national malgache. Dans le cadre de ce programme de TB-MR, le Centre National de Référence des

Mycobactéries (CNRM) assure la confirmation du diagnostic, le dépistage de la résistance contre les antituberculeux et le suivi bactériologique des cas de MDR-TB. A Madagascar, le CNRM est codirigé par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et le PNLT du Ministère de la Santé Publique de Madagascar. A l'IPM sont réalisés l'isolement de mycobactéries par culture, l'identification des souches mycobactériennes, leur géotypage, les tests de résistance aux antituberculeux de première et de deuxième lignes (Tableau 4) sont hébergés par l'Unité des Mycobactéries. En 2023, 377 prélèvements provenant de patients nouvellement inclus ont été envoyés par les sites de tout Madagascar pour le programme TB-MR. Sur 247 prélèvements testés, 21 (5,5%) ont présenté une multirésistance au moins à l'Isoniazide et à la rifampicine (fiche **TB-MR**).

Tableau 4 : Groupe des médicaments contre les tuberculoses multirésistantes (selon le Guide National de Prise en charge des TB-MR de Madagascar 2018).

| Groupes | Médicaments |
|---|--|
| Groupe 1 : les médicaments antituberculeux de première ligne (administrés par voie orale) | <ul style="list-style-type: none"> - Isoniazide - Ethambutol - Pyrazinamide - Rifabutine - Rifapentine |
| Groupe 2 : les médicaments antituberculeux injectables | <ul style="list-style-type: none"> - Streptomycine - Kanamycine - Amikacine - Capreomicine |
| Groupe 3 : les fluoroquinolones | <ul style="list-style-type: none"> - Levofloxacin - Moxifloxacin - Gatifloxacin |
| Groupe 4 : les médicaments antituberculeux bactériostatiques oraux de seconde ligne ou intention | <ul style="list-style-type: none"> - Ethionamide - Prothionamide - Cyclosérine - Térizidone - Para-aminosalicylique acide - Para-aminosalicylate de sodium |
| Groupe 5 : les agents antituberculeux dont l'efficacité n'est pas certaine (incluant les nouveaux antituberculeux) | <ul style="list-style-type: none"> - Bedaquiline - Delamanide - Linezolid - Clofazimine - Amoxicilline/Clavulanate - Imipenem/Cilastatin - Meropenem - High-dose Isoniazid - Thiocethazone - Clarithromycine |

| Entomo-ASurv-puce | | Surveillance des indicateurs entomologiques du risque pesteux dans dix districts de Madagascar | |
|--|---|--|--|
| Correspondant : Mireille HARIMALALA | Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 22/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie médicale, rgirod@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg | | Lieux des travaux 10 districts, Madagascar | |
| Financements : USAID : Projet RISE (Activité 4.19.P2) | | | |
| Mots-clés : Puces, surveillance, susceptibilité/résistance aux insecticides, peste, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

La peste est originellement 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, infectant alors l'homme de manière accidentelle. 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 (Recherche, innovation, surveillance et évaluation).

II. Faits marquants de l'année

Les faits marquants de l'année ont été :

- La poursuite des activités de surveillance entomo-mammalogique pour la quatrième année du projet,
- La communication des résultats obtenus les années précédentes.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2023, dix districts ont pu être investigués pour la collecte des puces (et de leurs mammifères hôtes) à savoir Ambohidratrimo, Ambohimahaso, Ambositra, Ankazobe, Arivonimamo, Fenoarivobe, Manandriana, Toamasina I et II, Tsiroanomandidy. Au total, 9479 puces ont été collectées regroupant les puces de mammifères et les puces libres.

Des échantillons de puces de petits mammifères et des puces libres au nombre de 354 (individus ou pools) ont été utilisés pour le diagnostic du portage du bacille pesteux. Deux échantillons ont été positifs et le taux de positivité a été 0,56%.

Au total, 38 tests insecticides ont été effectués sur les puces collectées sur terrain et qui ont été élevées en insectarium (Tableau 1).

Tableau 1 : Récapitulatifs des résultats des tests insecticides effectués

| Insecticides et concentrations | Nombre de tests effectués | Statut des populations testées | | |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------|------------|
| | | Sensible | Tolérante | Résistante |
| Fénitrothion 1% | 21 | 8 | 6 | 7 |
| Deltaméthrine 0.1% | 17 | 2 | 1 | 14 |
| Totaux | 38 | 10 | 7 | 21 |

IV. Impact

Les activités de surveillance entomologique de la peste sont essentielles pour déterminer la présence des espèces vectrices, détecter l'éventuelle circulation du bacille chez ces vectrices et identifier les risques de transmission à l'homme. L'évaluation du statut de résistance/sensibilité aux insecticides est cruciale pour sélectionner les produits les plus efficaces.

V. Productions scientifiques

V.1. Communications orales

- **Determining flea vector susceptibility to insecticides as part of plague risk monitoring in Madagascar.** Harimalala M, Rahelinirina S, Zohdy S, Rajerison M, Girod R. Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 18-22 Octobre 2023, Chicago, Illinois.

V.2. Communications affichées

- **Vecteurs de la peste et surveillance des risques de transmission dans les districts cibles à Madagascar.** Harimalala M, Rahelinirina S, Rajerison M, Girod R. Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement. 1^{ère} édition. 9-13 Octobre 2023, Antananarivo, Madagascar.

| Entomo-HTC-Surv-puce | | | Investigation des indicateurs entomologiques de la persistance de la peste dans les Hautes Terres Centrales | | |
|---|--|---|---|--|--|
| Correspondant : Mireille HARIMALALA | | Email : hmireille@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | | Date de rédaction 22/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Beza RAMASINDRAZANA , Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg | | | | Lieux des travaux Andramasina, Ambositra, Antananarivo Avaradrano, Ankazobe, Madagascar | |
| Financements : OMS | | | | | |
| Mots-clés : Surveillance, puce, peste, Hautes Terres Centrales | | | | | |

I. Contexte et justification

Suite à des alertes épidémiques dans plusieurs districts se situant dans les Hautes Terres Centrales (HTC), des activités de surveillance mammalogiques et entomologiques ont été demandées par l'Organisation Mondiale de la Santé. Ces activités de surveillance animale ont eu pour but de confirmer la présence d'une épidémie, de collecter des informations préliminaires sur l'origine des cas et d'appuyer la riposte.

Ce document rapporte une partie des activités prévues, particulièrement sur les activités de surveillance des puces vectrices à savoir les travaux de détection du portage du bacille pesteux et de détermination des statuts des puces vis-à-vis des insecticides. Les activités de surveillance des rongeurs sont rapportées ailleurs dans ce rapport annuel.

Les objectifs principaux ont été d'identifier les puces vectrices présentes dans chaque district, de détecter le portage du bacille pesteux et d'évaluer la sensibilité aux insecticides.

II. Faits marquants de l'année

Les faits marquants ont été :

- La réalisation de cinq missions de terrain dans quatre districts des HTC ;
- Le démarrage et la finalisation des activités d'analyses des échantillons au laboratoire (détection de l'infection et tests insecticides).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Quatre districts ont pu être investigués à savoir Andramasina, Antananarivo Avaradrano, Ankazobe et Ambositra. Au total, 1512 puces ont été collectées regroupant des puces de mammifères et des puces libres. 170 échantillons (individuels ou pools) ont été testés pour le portage du bacille pesteux. Un échantillon a été positif à l'ADN de *Yersinia pestis* et le taux de positivité est donc égal à 0,59%.

Quinze tests insecticides ont pu être effectués après que les puces collectées sur terrain ont été élevées en insectarium (Tableau 1).

Tableau 1 : Récapitulatifs des résultats de tests insecticides effectués

| Insecticides | Nombre de tests effectués | Statuts des puces | | |
|--------------------|---------------------------|-------------------|-----------|-------------|
| | | Sensible | Tolérante | Résistantes |
| Fénitrothion 1% | 9 | 5 | 4 | 0 |
| Deltaméthrine 0.1% | 6 | 0 | 3 | 3 |
| Totaux | 15 | 5 | 7 | 3 |

IV. Impact

Ces investigations des vecteurs ont permis de confirmer la circulation du bacille pesteux pendant la période épidémique et l'origine vectorielle de l'épidémie notamment pour le district d'Ambositra. Les évaluations de la sensibilité des puces aux insecticides ont permis de conclure que la lutte anti-vectorielle utilisée actuellement reste efficace pour les districts traités.

| | | | |
|--|--|--|---------------------------------|
| Entomo-LLIN | | Évaluation de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées à Madagascar | |
| Correspondant : Thiery NEPOMICHENE | | Email : Jthiery@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 21/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Thiery NEPOMICHENE , Unité d'Entomologie Médicale, Jthiery@pasteur.mg - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Financements : USAID : Projet RISE | | | |
| Mots-clés : Moustiquaires, bio-efficacité, anophèles, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

L'IPM, en collaboration avec PSI Madagascar (Population Services International) réalise des suivis de la bio-efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD) distribuées à Madagascar selon les directives de l'OMS (Organisation mondiale de la santé). Ces suivis doivent permettre de faire des recommandations d'utilisation aux bailleurs de fonds, aux ONG et au Ministère de la santé publique.

La dernière campagne de distribution de MILD a été mise en œuvre sur le territoire malgache en septembre 2021. Les moustiquaires de type Olyset Plus®, PermaNet® 3.0, Yahe LN et SafeNet ont été distribués et leur bio-efficacité a été testée avant distribution. Le suivi de la bio-efficacité des trois modèles de moustiquaires PermaNet® 3.0, Yahe LN et SafeNet a été planifié à 12 mois, 24 mois et 36 mois d'utilisation sur le terrain. Le type PermaNet® 3.0 est une moustiquaire de nouvelle génération. En effet, un synergiste, le Pipéronyl Butoxyde (PBO) est aussi imprégné sur le toit de la moustiquaire, en plus de l'insecticide deltaméthrine, Ce rapport complète les résultats obtenus avec les analyses des moustiquaires après 12 mois de distribution et présente les résultats des analyses des moustiquaires après 24 mois de distribution.

II. Faits marquants de l'année

En 2023, les tests de la bio-efficacité des moustiquaires PermaNet® 3.0, Yahe LN et SafeNet après 12 et 24 mois de distribution sur le terrain dans les districts de Toamasina II, Mananjary et Vangaindrano respectivement ont été finalisés.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le tableau 1 montre les résultats sur les moustiquaires SafeNet, Yahe LN et PermaNet 3.0 après 12 et 24 mois de distribution. Pour les deux premiers types de moustiquaires, les taux de Knock Down et de mortalité observés étaient inférieurs aux seuils d'efficacité établis par l'OMS (Knock Down ≥ 95% ; mortalité ≥ 80%). Pour PermaNet® 3.0, le Knock down induit par les côtés de moustiquaires était inférieur audit seuil.

Tableau 1 : Mortalité des moustiques de la souche sensible de laboratoire *An. arabiensis* mis en contact avec les moustiquaires Olyset Plus®2.0, Yahe LN et PermaNet® 3.0 après 12 et 24 mois de distribution.

| Districts | Type de moustiquaires ; N = 30 | Knock Down et mortalité induits | Après 12 mois De distribution | Après 24 mois de distribution |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Mananjary | Yahe® LN | Knock down | 76.8 | 76.4 |
| | | Mortalité | 66.0 | 60.7 |
| Vangaindrano | SafeNet® | Knock down | 88.7 | 87.5 |
| | | Mortalité | 70.6 | 72.6 |
| Toamasina II | PermaNet®3.0 Toit (+ PBO) | Knock down | 96.0 | 96.6 |
| | | Mortalité | 90.2 | 86.6 |
| | PermaNet®3.0 Cotés | Knock down | 92.6 | 91.7 |
| | | Mortalité | 80.3 | 81.1 |

IV. Impact

Comme chaque année, les résultats de cette étude constituent un élément d'explication de l'augmentation de cas de paludisme dans un district où les MILDs ont été distribuées et permettront de faire des recommandations au Ministère de la santé publique pour le choix des modèles de MILD à privilégier lors de la réalisation des prochaines campagnes de distribution de masse à Madagascar.

| Entomo-SurvAno | | Surveillance de l'introduction d' <i>Anopheles stephensi</i> à Madagascar | |
|--|------------------------------------|---|--|
| Correspondant : Thiery NEPOMICHE | | Email : jthiery@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 (n° 705) | |
| Co-investigateurs de l'IPM : - Romain GIROD , Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg | | Date de rédaction 21/02/2024 Lieux des travaux Mahajanga, Toamasina, Madagascar Budget total 35 074 € | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Jean Désiré RAKOTOSON , PMI EVOLVE, Madagascar - Jacquelin RANDRIAMIHAJA , PNL, LA2M, MinSanP, Madagascar | | | |
| Date de début : 01/10/2022 | Date de fin : 30/09/2024 | | |
| Financements : USAID : Projet RISE | | | |
| Mots-clés : Anopheles stephensi, Paludisme, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Anopheles stephensi est un vecteur majeur de *Plasmodium falciparum* et de *P. vivax* dans les régions de l'Asie du Sud-Est, de la péninsule indienne et de la péninsule arabique. Durant la dernière décennie, cette espèce a été détectée dans plusieurs pays d'Afrique : en 2012 à Djibouti, en 2016 en Éthiopie, en 2018 au Soudan, en 2019 en Somalie et très récemment au Nigeria.

Cette espèce a été démontrée capable de coloniser des milieux anthropisés ce qui lui confère un statut de vecteur majeur du paludisme dans les zones urbaines. Les stades larvaires peuvent se développer dans des gîtes artificiels abondants en milieu urbain tels que les pneus usagés, les conteneurs d'eau divers (citernes, fûts métalliques, bidons en plastique, réservoirs etc...), des piscines abandonnées ou des puits d'eau assez profonds. En particulier, les gîtes de prédilection d'*Aedes albopictus* et d'*Ae. aegypti* peuvent héberger des stades pré-imaginaux d'*An. stephensi*. Les adultes peuvent se reposer aussi bien à l'intérieur des habitations humaines qu'à l'extérieur. Les étables, notamment, constituent de bons gîtes de repos de cette espèce.

L'introduction d'*An. stephensi* à Djibouti a été clairement associée à la réémergence du paludisme localement. Les modèles suggèrent que l'introduction de l'espèce dans certains pays pourrait être responsable d'une augmentation annuelle de cas de paludisme (dû à *P. falciparum*) de l'ordre de 50% si aucune intervention spécifique n'est mise en œuvre.

Madagascar et les pays du sud-ouest de l'Océan Indien ne sont pas à l'abri du risque de l'introduction de cette espèce compte tenu des échanges commerciaux existants avec les pays où *An. stephensi* est déjà présent. Les aéroports et les ports constituent des points d'entrée privilégiés. De plus, les milieux urbains entourant certains aéroports et ports de Madagascar sont favorables au développement de cette espèce.

L'introduction d'*An. stephensi* à Madagascar pourrait bouleverser l'épidémiologie du paludisme surtout dans certaines villes où l'incidence est actuellement quasi nulle comme Antananarivo, Antsirabe ou Antsiranana. Le meilleur moyen de minimiser l'impact de sa présence est de surveiller son introduction afin de mettre en œuvre à temps des stratégies de lutte adéquates.

II. Objectifs

L'objectif de cette étude est de surveiller les points d'entrée de Madagascar afin de détecter promptement l'introduction d'*An. stephensi* et le cas échéant, de déterminer son rôle dans la transmission du paludisme.

III. Méthodes

Les sites d'études priorités pour cette étude étaient les villes et ports de Mahajanga et de Toamasina.

Les moustiques adultes en activité ont été échantillonnés par capture directe sur homme, à l'aide de pièges lumineux (PL) et de pièges à odeur de type BG-sentinel (BG). Des aspirations dans les gîtes de repos de moustiques ont été effectuées à l'aide d'aspirateurs de type Prokopack dans chacun des trois îlots sélectionnés et dans la zone portuaire.

Les stades larvaires et les nymphes ont été échantillonnés dans différents points d'eau existant dans les sites d'études. Les méthodes d'échantillonnage ont été effectuées selon la nature et les dimensions (superficie, profondeur) de chaque gîte : à l'aide de louches, pipettes à poire, bacs à larves...

IV. Résultats et discussion

Cette étude est en cours. En 2023, trois descentes sur le terrain ont été effectuées dans les sites de Mahajanga et deux dans ceux de Toamasina. Dans les sites de Mahajanga, plus de 10 000 moustiques appartenant aux genres *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Mansonia* ont été capturés. Par rapport aux anophèles, moins de 10 individus ont été capturés. Dans les sites de Toamasina, aux environs de 5 000 moustiques appartenant aux genres *Aedes*, *Culex* et *Mansonia* ont été capturés.

Jusque-là, aucun moustique (adulte et larve) appartenant à l'espèce *An. stephensi* n'a été trouvé dans les sites d'étude.

V. Impact

En cas de présence d'*An. stephensi* à Madagascar, cette étude permettra de signaler à temps le Ministère de la Santé Publique et de proposer de stratégies de lutte adéquates.

| EPI-RC-SENTI-BIO | | Réseau de surveillance sentinelle biologique par les CSB_R à Madagascar | |
|---|---------------------------------|---|---|
| Correspondant : Laurence RANDRIANASOLO | | Email : laurence@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 08/02/2024 Lieux des travaux Antananarivo Renivohitra, Toamasina I, Fianarantsoa, Mahajanga I, Antsiranana I, Toliara I, Antsirabe I, Nosy Be, Antsohihy et Morondava, Madagascar |
| Co-investigateurs de l'IPM : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Rindra RANDREMANANA, Unité EPI-RC, rindrem@pasteur.mg - Aina Nirina HARIMANANA, Unité EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Vincent LACOSTE, Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg | | | |
| Co-investigateur hors IPM : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Dany Bakoly RANOARITIANA, DVSSER, Ministère de la Santé Publique, rdanytia2@gmail.com - Manuela Vololoniaina ANDRIAMAHATANA, DVSSER, Ministère de la Santé Publique, manuelachristophere@gmail.com | | | |
| Date de début : 09/2018 | Date de fin : 05/2025 | Durée (mois) : 81 | |
| Financements : Wellcome Trust / Department for International Development (WT/FCDO) | | | |
| Mots-clés : CSB_R, Sentinelle, Surveillance biologique, Investigation épidémique, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Le réseau de surveillance sentinelle biologique est un système de surveillance spécifique et hebdomadaire faisant appel aux expertises des différents laboratoires de référence national pour le diagnostic, le contrôle qualité et la formation des techniciens. Le principe de la surveillance biologique 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 ou mRDT), de paralysie flasque aiguë (PFA) ou de suspicion de rougeole au niveau des centres de santé de base dénommés « centres de surveillance biologique référents, CSB_R ».

En cas d'alerte ou identification d'un agent pathogène circulant, l'équipe multidisciplinaire de l'IPM peut appuyer l'équipe du Ministère de la Santé Publique dans le cadre d'une/des investigations épidémiques en fonction de la sollicitation du Ministère de la Santé Publique.

II. Faits marquants de l'année

- Mise en place de 10 nouveaux CSB_R dans les districts : Antananarivo Avaradrano (2), Antananarivo Atsimondrano, Antananarivo Renivohitra, Antsirabe II, Ambanja, Moramanga, Ambositra, Sainte Marie et Tsiroanomandidy ;
- Formation de deux techniciens du CSB_R à Moramanga et Sainte Marie pour le diagnostic microscopique du paludisme ;
- Intégration de la surveillance de la délétion pfHRP2/HRP3 ;
- 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 ou DNRS1 ;
- Epidémie saisonnière de la grippe A/H3N2 de S41/2023 à S52/2023 ;
- Circulation du virus de la rubéole ;
- Organisation de la réunion annuelle des responsables des 11 CSB_R en mars 2023 pour la coordination des activités de surveillance sentinelle biologique.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au cours de l'année 2023, les données épidémiologiques des 21 CSB_R (Figure 1) ont été transmises à la DVSSER en étant colligées avec les données des autres formations sanitaires du district sanitaire de rattachement. Le nombre de consultations externes a été de 579 720. Parmi les consultants, 13,1% étaient des syndromes grippaux, 1,8% étaient des diarrhées aiguës chez les enfants < 5ans, 1,1% de cas de paludisme confirmés par mRDT, moins de 1% pour les cas suspects d'arbovirose, les cas suspects de rougeole et de PFA. Le mRDT a été réalisé chez tous les cas des syndromes fébriles (61 876/61 876) et le taux de positivité du test était de 10% (6 199/61 876).

Pour le diagnostic microscopique du paludisme, 2 628 gouttes épaisses et frottis mince ont été effectués et qui représentaient 45,8% de mRDT positifs et 7,2% de mRDT négatifs. Parmi les 1 088 patients qui avaient un mRDT+, 78,7% étaient positifs pour *P. falciparum*, 2,1% pour *P. vivax*, moins de 1% respectivement pour *P. malariae* et une infection mixte *P. falciparum*-*P. vivax*, 9,4% étaient négatifs. Mille cinq cent quarante (1 540) patients avec mRDT- ont fait l'objet de diagnostic microscopique, 88,1% étaient négatifs et 0,1% étaient positifs pour *P. falciparum*. La délétion de *pfHRP2/3* était suspectée pour 46 échantillons de sang de patients ayant eu un examen microscopique positif à *P. falciparum* alors que le test mRDT était négatif ou positif à d'autre parasite que *P. falciparum*. Quatorze (14/46) échantillons ont présenté une délétion *pfHRP2* et ils étaient en provenance d'Antsohihy, Mahajanga, Antananarivo Atsimondrano, Moramanga, Fianarantsoa et Toliara I.

Au total, 3 306 échantillons biologiques ont été collectés dont :

- 1 690 échantillons naso-pharyngés de patients présentant un syndrome grippal ou suspects de COVID-19 : 6,2% se sont révélés positifs au SARS-CoV-2, 8,2% à influenza B et 24,1% à influenza A.
- 103 échantillons de sang « précoces » de patients suspects d'arboviroses et 19 échantillons de sang « tardifs » (ou prélèvement de sang réalisé entre J7 et J21). Les résultats des tests au labo ont montré qu'un individu a présenté une infection probable au WNV et un individu a présenté une infection probable par d'autre Flavivirus.
- 686 échantillons de selles d'enfants âgés de moins de 5 ans fébriles présentant une diarrhée aiguë, les trois principaux entéropathogènes identifiés étaient Verocytotoxin-producing *E. coli* (53,6%), Rotavirus (36,9%) et *Shigella* spp (17,8%) ;
- 512 échantillons de sang et sept (7) échantillons gingivaux de patients suspects de rougeole. Le virus de la rubéole était mis en évidence à S4/2023 à Antananarivo Renivohitra. Au total, 3,1% (16/512) des échantillons de sang étaient positifs en IgM rougeole et 20,9% (107/512) en IgM rubeole (Figure 2).
- 296 échantillons de selles de cas de PFA dont 32 positifs au polio virus vaccinal (type PV1SL et/ou PV3SL).

IV. Impact

Plusieurs maladies ou affections présentent des signes et des symptômes identiques ou similaires, la confirmation biologique du diagnostic clinique est donc nécessaire. Ce réseau de surveillance sentinelle biologique permet de suppléer la surveillance syndromique des maladies à potentiel épidémique à Madagascar.

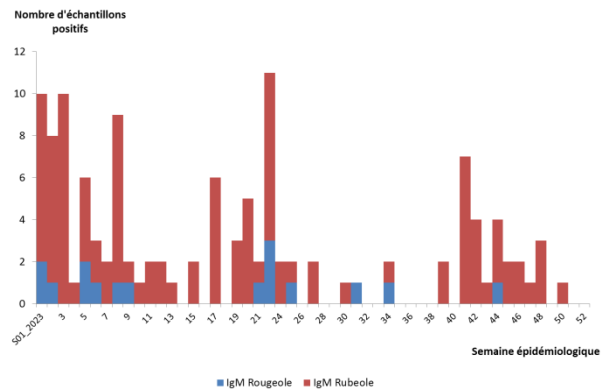
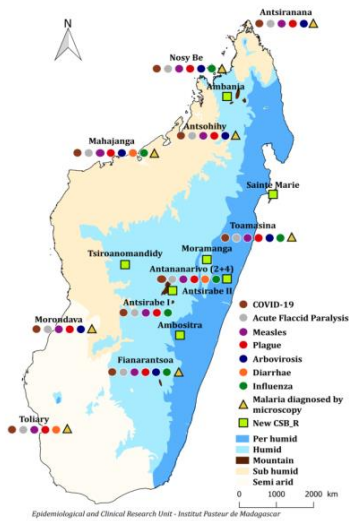


Figure 1 : Localisation géographique des 21 centres de surveillance biologique référents (CSB_R), Madagascar, 2023.

Figure 2 : Résultats des analyses des échantillons de sang pour la surveillance de la rougeole/rubéole (n=512), Madagascar, 2023. Source : Centre National de Référence pour la rougeole-IPM

V. Productions scientifiques

V.1. Communications affichées

- **Resilience of the Biological Sentinel Surveillance network of Madagascar during the first wave of COVID-19 in 2020.** Randrianasolo L, Andriamandimby SE, Razanajatovo N, Ranoaritiana D, Randriamampionona L, Razafindratsimandresy R, Razanajatovo I, Rabarison HJ, Mangahasimbola RT, Rafalimanantsoa A, Heraud JM, Harimanana A, Dussart P, Andriamahatana MV, Randremanana R, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. Johannesburg, Afrique du Sud. Septembre 2023.

| Peste-CCOMS | | Centre collaborateur OMS pour la lutte contre la peste et la recherche | |
|--|---|---|---------------------------------|
| Correspondant : Minoarisoa RAJERISON | Directeur du Centre : Philippe Dussart , pdussart@pasteur.mg | Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 26/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Beza RAMASINDRAZANA , Unité Peste, rbeza@pasteur.mg | | Lieux des travaux Hautes Terres Centrales Madagascar | |
| Financements : OMS | | Budget total 55086,66\$ | |
| Mots-clés : Peste, Madagascar, lutte, recherche | | | |

I. Contexte et justification

L'Unité Peste-Laboratoire Central Peste (LCP) de l'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 le 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 l'Unité Peste 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 2023 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.

Evaluation et validation des techniques de confirmation biologique de la peste

Le CCOMS a entrepris différents projets d'évaluation d'un test rapide et du développement et évaluation d'un test de biologie moléculaire dans le cadre de cette activité.

- Evaluation d'un test rapide : 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 peste pulmonaire, PP).
- Développement et évaluation d'une PCR multiplex ciblant 3 gènes (*caf1*, *pla*, and *yopM*) de *Yersinia pestis* sur les prélèvements biologiques. Les objectifs sont d'avoir deux gènes positifs en un run seulement et se conformer aux lignes directrices de l'OMS sur l'utilisation d'outil moléculaire pour le diagnostic de confirmation de la peste.

Investigation et contrôle d'épidémies

Apport d'expertises en diagnostic de laboratoire, épidémiologie, entomologie et mammalogie pendant les épisodes épidémiques de peste pulmonaire à Antananarivo-Avaradrano (janvier 2023), Ankaobe

(septembre 2023) et Midongy du Sud (novembre 2023) : 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, 4000 tests de diagnostic rapide pour la détection d'antigène F1 (TDR-F1) de la peste ont été produits par le CCOMS en 2023.

Au niveau national, 2742 TDR-F1 avec son kit de prélèvement ont été distribués au niveau des Services de Santé du District (25 SSD) de janvier à décembre 2023.

Au niveau international, le CCOMS a mis à la disposition du Laboratorio Referencia Nacional Metaxénicas y Zoonosis Bacterianas – Centro Nacional de Salud Pública – Instituto Nacional de Salud du Pérou 2200 tests de détection d'antigène F1 de *Y. pestis* (octobre 2023).

Autres activités dans le cadre du CCOMS

Participation aux réunions organisées par le siège :

- WHO-EPI-WIN webinar “Managing plague in the field” avec la participation du responsable du CCOMS pour la présentation “Pneumonic Plague outbreaks Madagascar 2017 and 2022”. 19 Avril 2023.
- Strategic and Technical Advisory Group on Infectious Hazards with Pandemic and Epidemic Potential (STAG-IH) réunion au niveau WHO HQ Genève du 23-24 novembre 2023 (hybride).
- Diffusion en boucle d'une vidéo élaborée par l'équipe Communication de l'IPM sur les success-story du cours “International course on plague: Laboratory diagnosis and Surveillance” lors de la réunion STAG-IH.

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 orale

- **Pneumonic Plague outbreaks Madagascar 2017 and 2022.** [Rajerison M.](#) WHO-EPI-WIN webinar. 19 Avril 2023 (en ligne).

IV.2. Communication (autre)

- Vidéo sur les success-story du « International course on plague : laboratory diagnosis and surveillance », diffusion en boucle lors de la réunion STAG-IH-OMS/HQ Genève. 23-23 Novembre 2023.

| Peste-EpiRC-Surveillance | | Laboratoire Central de la Peste : Surveillance de la peste humaine à Madagascar, 2023 | |
|--|---|---|--|
| Correspondant : Minoarisoa RAJERISON | Email : mino@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 19/01/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Beza RAMASINDRAZANA, Unité Peste, rbeza@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA, Unité Peste, rahelinirina@pasteur.mg - Thomas RANDRIANARIVONY, Unité Peste, thomasdesire@pasteur.mg - Soloandry RAHAJANDRAIBE, Laboratoire Central de la Peste (LCP), soloandry@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité EPI-RC, rrandrem@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA, Unité EPI-RC, fanja@pasteur.mg - Reziky MANGAHASIMBOLA, Unité EPI-RC, mreziky@pasteur.mg - Jean Marius RAKOTONDRAMANGA, Unité EPI-RC, rjmarius@pasteur.mg - Eliharintsoa RAJAONARIMIRANA, Unité EPI-RC, reliharintsoa@pasteur.mg - Masiarivony RAVAOARIMANGA, Unité EPI-RC, masiarivony@pasteur.mg | | Lieux des travaux Hautes Terres Centrales, Madagascar Budget total 62 242\$ | |
| Financements : USAID (Projet RISE), OMS (APW-OMS) | | | |
| Mots-clés : Yersinia pestis, peste humaine, Madagascar, surveillance, 2023 | | | |

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 2023 a connu quelques semaines de dépassement des seuils épidémiques définis par la moyenne historique et du maximum des cinq dernières années (figure 1). Les dépassements de S1 à S6 correspondaient à l'épisode de peste pulmonaire (PP) survenue à Antananarivo-Avaradrano ainsi qu'une forte activité de transmission dans quelques Services de santé de district (SSD : Ambositra, Ambohimahaso et Manandriana) et ceux de S46 et 47 correspondaient à l'épisode de PP à Midongy du Sud et une persistance de la transmission à Ambohimahaso.

Une tendance à la hausse des cas enregistrés au niveau national a été observée notamment pour les districts d'Ambohimahaso, Ambositra et Manandriana.

Pendant l'année 2023, 358 notifications émanant de 28 districts (SSD) (figure2), accompagnés de prélèvement biologique, ont été reçues au LCP ; 189 ont été classés Confirmés et/ou Probable (52,8% taux de confirmation). La forme pulmonaire (PP) a été représentée par 12,3% et la forme bubonique (PB) par 84,4% (Tableau 1). Le taux de létalité parmi les cas confirmés et probables a été de 15,4% pour toutes formes

confondues et de 15,96% pour la PP. Quarante-vingt-dix-sept souches ont été isolées durant l'année 2023, et aucune résistante n'a été détectée sur les antibiotiques testés (Streptomycine, Sulfamides, Tétracycline, Ciprofloxacine et Chloramphénicol).

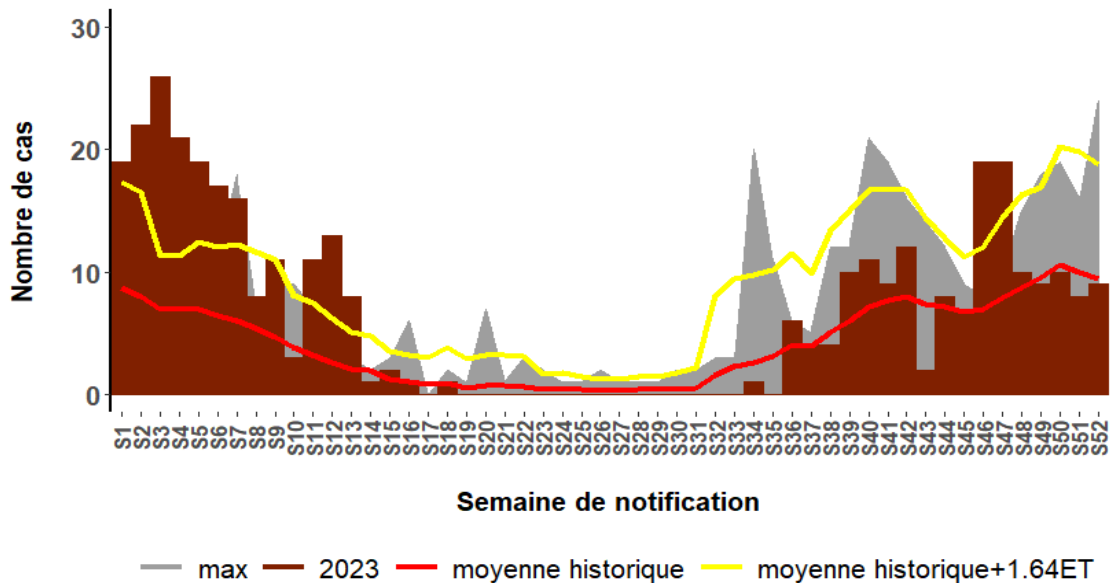


Figure 1 : Evolution hebdomadaire du nombre total de cas de peste en 2023 et comparaison avec la moyenne des données historiques sur 5 ans (2016, 2018, 2019, 2021 et 2022).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Cas notifiés du 01/01 au 31/12/2023 selon la forme clinique et la définition des cas (N=358).

| | Peste Pulmonaire | | Peste Bubonique | | Non-précisé | | Total | |
|--------------|------------------|------------|-----------------|------------|-------------|------------|------------|------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Confirmés | 25 | 56,8 | 147 | 48,7 | 7 | 58,3 | 179 | 50,0 |
| Probables | 2 | 4,5 | 8 | 2,6 | 0,0 | | 10 | 2,8 |
| Suspects | 17 | 38,6 | 147 | 48,7 | 5 | 41,7 | 169 | 47,2 |
| Total | 44 | 100 | 302 | 100 | 12 | 100 | 358 | 100 |

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 2023.

| Lieu | Date | Nature de l'intervention* |
|-----------------|-----------------------|---|
| Ambalavao | 20-23/06/2023 | Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR |
| Ambositra | 24/03- | Capture de rongeurs |
| | 02/04/2023-11/05/2023 | Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs |
| | 14-24/08/2023 | |
| Ambohidratrimo | 26/04- | Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs |
| | 05/05/2023 | |
| Ambohimahasoa | 13-20/01/2023 | Investigation rongeurs et vecteurs |
| | 01-11/05/2023 | Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs |
| | 14-24/08/2023 | |
| Miarinarivo | 04- | Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR |
| | 08/07/2023 | |
| Andramasina | 23/01- | Investigation rongeurs et vecteurs |
| | 01/02/2023 | Formation des agents de santé et surveillance murine |
| | 10-15/07/2023 | |
| Ankazobe | 13-22/04/2023 | Surveillance murine |
| | 07/07/2023 | Mission de capture de rongeurs et de formation |
| Antsirabe | 22-28/05/2023 | Mission de capture de rongeurs et de formation |
| | 10-15/07/2023 | Formation des agents de santé et surveillance murine |
| Manandriana | 20-23/06/2023 | Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR |
| | 01-11/05/2023 | Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs |
| | 14-24/08/2023 | Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs |
| Miarinarivo | 04-08/07/2023 | Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR |
| Arivonimamo | 04-08/07/2023 | Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR |
| | 26/04-01/05/2023 | Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs |
| Toamasina | 16-29/04/2023 | Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs |
| | 16-29/07/2023 | |
| Fenoarivobe | 26/04- | Surveillance sentinelle des réservoirs et vecteurs |
| | 05/05/2023 | |
| Moramanga | 10-12/07/2023 | Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR |
| Tsiroanomandidy | 30/03- | Capture de rongeurs |
| | 12/04/2023 | Formation au niveau des SSD, suivi et évaluation EMAR |
| | 04-08/07/2023 | |

* EMAR : Equipe Managériale de Région

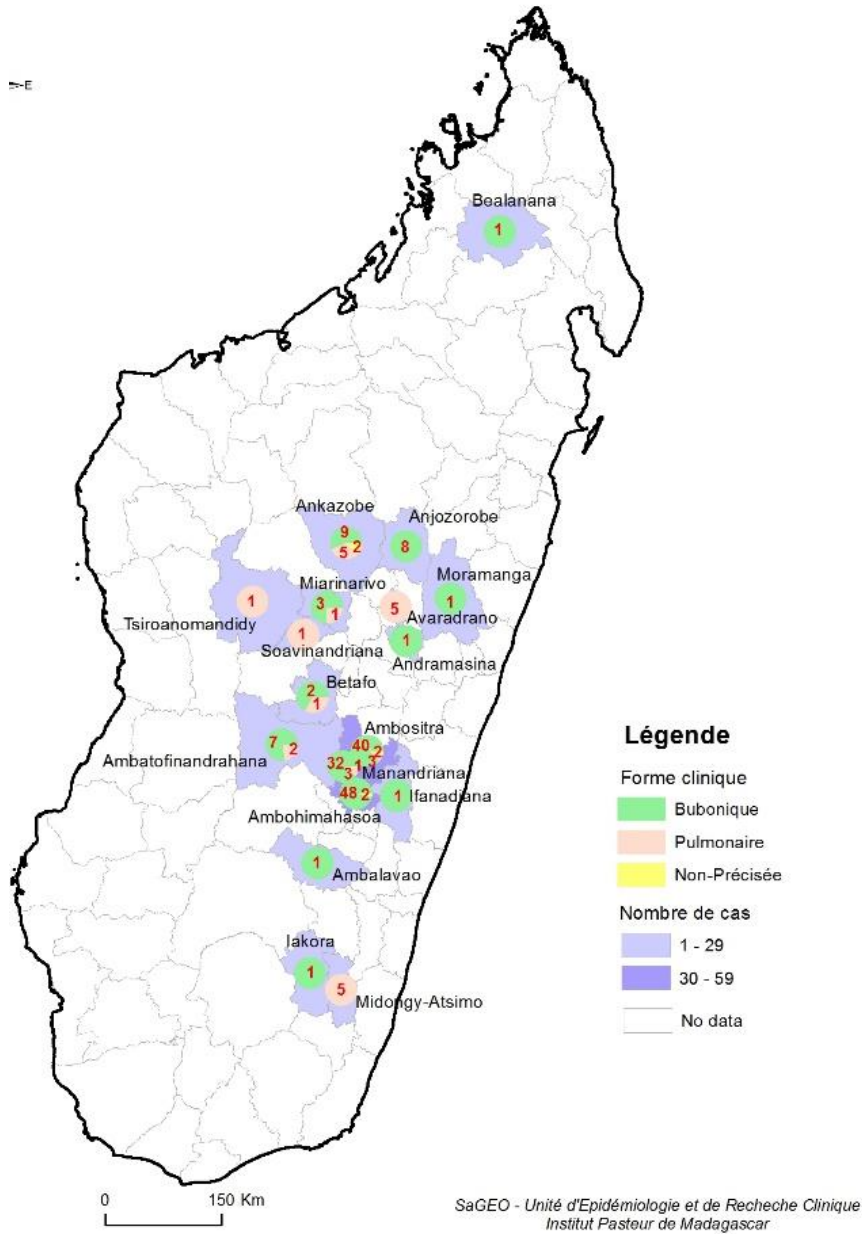


Figure 2 : Répartition géographique des cas confirmés et probables de peste en 2023 selon les districts de résidence (N=189).

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.

| Peste-RISE-Asurv | | Surveillance sentinelle de la peste à Madagascar : investigations chez les réservoirs et les vecteurs | |
|--|---|---|--|
| Correspondant : Soanandrasana RAHELINIRINA | Email : rahelinirina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 28/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Minoarisoa RAJERISON, Unité Peste, mino@pasteur.mg - Romain GIROD, Unité d'Entomologie Médicale, rgirod@pasteur.mg - Mireille HARIMALALA, UEM, hmireille@pasteur.mg - Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA, UP, f.rasoamalala@pasteur.mg | | Lieux des travaux Toamasina I, Toamasina II, Manandriana, Ambohimahasoa, Ambositra, Tsiroanomandidy, Ambohidratrimo, Ankazobe, Arivonimamo, Fenoarivobe | |
| Financements : USAID : Projet RISE | | Budget total 22 014€ | |
| Mots-clés : Réservoirs, vecteurs, peste, <i>Yersinia pestis</i>, surveillance | | | |

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 comprend la détection de *Y. pestis* chez les rongeurs et les puces (bactériologie et sérologie), la surveillance des rats morts (épizootie) et de la densité des rats et des puces (index pulicidien, index spécifique et abondance des puces libres), et du statut de sensibilité des puces aux insecticides (testé sur des puces élevées à l'insectarium de l'IPM). Des surveillances actives ont été effectuées pour certains foyers actifs.

II. Faits marquants de l'année

Des surveillances longitudinales ont été menées dans cinq districts objet de la surveillance depuis le début du projet à Madagascar et des surveillances actives dans les districts actifs (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, prévenir l'apparition des cas humains et mettre à jour la base de données en vue d'une modélisation de la transmission :

- Une souche de *Y. pestis* a été isolée chez un rat noir dans le foyer actif d'Ambohimahasoa ;
- Un script est en cours de mise en place pour l'utilisation des données collectées dans la modélisation de la transmission et la prédiction des risques.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Résultats des indicateurs de risque de peste dans les 10 districts investigués en 2023

| Sites | Nombre de captures | Rendement de piégeage (%) | Nombre de puces | Index pulicidien | TDR + (%) | Séroprévalence (%) | <i>Y.pestis</i> |
|------------------|--------------------|---------------------------|-----------------|------------------|-----------|--------------------|-----------------|
| Manandriana* | 116 | 27,6 | 71 | 0,6 | 0,0 | 7,2 | 0 |
| Ambositra* | 116 | 27,6 | 99 | 0,9 | 0,9 | 18,1 | 0 |
| Ambohimahaso* | 90 | 21,4 | 100 | 1,1 | 1,1 | 32,7 | 1 |
| Tsiroanomandidy* | 383 | 91,2 | 650 | 1,7 | 0,0 | 0,0 | 0 |
| Toamasina I* | 109 | 26,0 | 27 | 0,2 | 1,8 | 0,0 | 0 |
| Toamasina II* | 202 | 48,1 | 89 | 0,4 | 2,0 | 0,0 | 0 |
| Ankazobe | 112 | 26,7 | 216 | 1,9 | 2,7 | 15,0 | 0 |
| Fenoarivobe | 175 | 41,7 | 231 | 1,3 | 0,0 | 0,0 | 0 |
| Ambohidratrimo | 37 | 8,8 | 60 | 1,6 | 0,0 | 0,0 | 0 |
| Arivonimamo | 65 | 15,5 | 96 | 1,5 | 4,6 | 0,0 | 0 |
| TOTAL | 1405 | | 1639 | | | | |

*Districts objet de la surveillance longitudinale

IV. Impact

Ces résultats montrent la circulation du bacille chez les réservoirs de certaines zones permettant de déterminer le risque de transmission à l'homme et d'affiner les stratégies proactives de prévention de la peste.

V. Productions scientifiques

V.1. Communications orales

- **Monitoring and surveillance of wildlife plague in old inactive and active foci in Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala M, Randriamanantsoa MG, Sarah Zohdy, Girod R, Rajerison M. The 2nd International Symposium of Wildlife Diseases Research Network. 5 au 7 décembre 2023. Beijing, China.

| SM-CTAR | | Centre de Traitement Antirabique | |
|---|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA | | Email : ravo@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 28/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Prisca ANDRIANTSALAMA , Service Médical, pandriatsalama@pasteur.mg - Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY , Service Médical, andrymamy@pasteur.mg - Rova Safidy FIFALIANISOA , Service Médical, rovasafidy@pasteur.mg | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Mots-clés : Rage, vaccination post-exposition | | | |

I. Contexte et justification

Suivant la convention de 1961, entre l'Etat Malagasy et l'Institut Pasteur à Paris, le Centre de Traitement antirabique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) traite à titre gratuit les personnes exposées à la rage. De plus, le CTAR approvisionne en vaccin antirabique les 31 centres de traitement antirabique (CTAR) de Madagascar.

II. Faits marquants de l'année

La fréquentation du CTAR de l'IPM a connu une hausse de 14,1% (6 344 patients en 2023 vs 5 560 patients en 2022). L'ouverture d'un 31^{ème} CTAR est à noter pour l'année 2023. Une hausse de 10,7% a été observée pour la fourniture de flacons de vaccin antirabique aux 31 autres CTAR de Madagascar (20 295 vs 18 339).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le protocole vaccinal de prophylaxie post-exposition reposant sur « 3 passages » est appliqué depuis le mois de novembre 2018 :

- J0 : 0,1 ml de vaccin en intradermique sur chaque face deltoïdienne ;
- J3 : 0,1 ml de vaccin en intradermique sur chaque face deltoïdienne ;
- J7 : 0,1 ml de vaccin en intradermique sur chaque face deltoïdienne.

Tableau 1 : Répartition des patients selon le type de traitement et l'application de sérothérapie lors de la consultation initiale.

| | Patients traités | | Patients non traités | | Total patients reçus |
|-------------------|---|-----------------------------------|----------------------|--|----------------------|
| | Protocole Thaïlandais Intra dermique | Protocole OMS Intra musculaire | | | |
| Avec sérothérapie | 2 697 | 0 | 0 | | 2 697 |
| Sans sérothérapie | 3 544 | 4 | 99 | | 3 647 |
| Total | 6 241 | 4 | 99 | | 6 344 |

Tableau 2 : Répartition des caractéristiques des animaux mordeurs.

| Caractéristique de l'animal mordeur | Nombre | % |
|---|--------------|------------|
| Sauvage | 25 | 0,4 |
| Errant ou disparu | 2 868 | 42,9 |
| Domestique propriétaire connu | 3 581 | 53,5 |
| Domestique abattu ou mort par « maladie » | 216 | 3,2 |
| Total | 6 690 | 100 |

Tableau 3 : Nombre de flacons de vaccins fournis aux centres de traitement antirabique de Madagascar.

| Centres de traitement anti rabique | 2022 | 2023 |
|------------------------------------|---------------|---------------|
| IPM | 7 535 | 8 538 |
| Autres CTAR | 18 339 | 20 295 |
| Total | 25 874 | 28 833 |

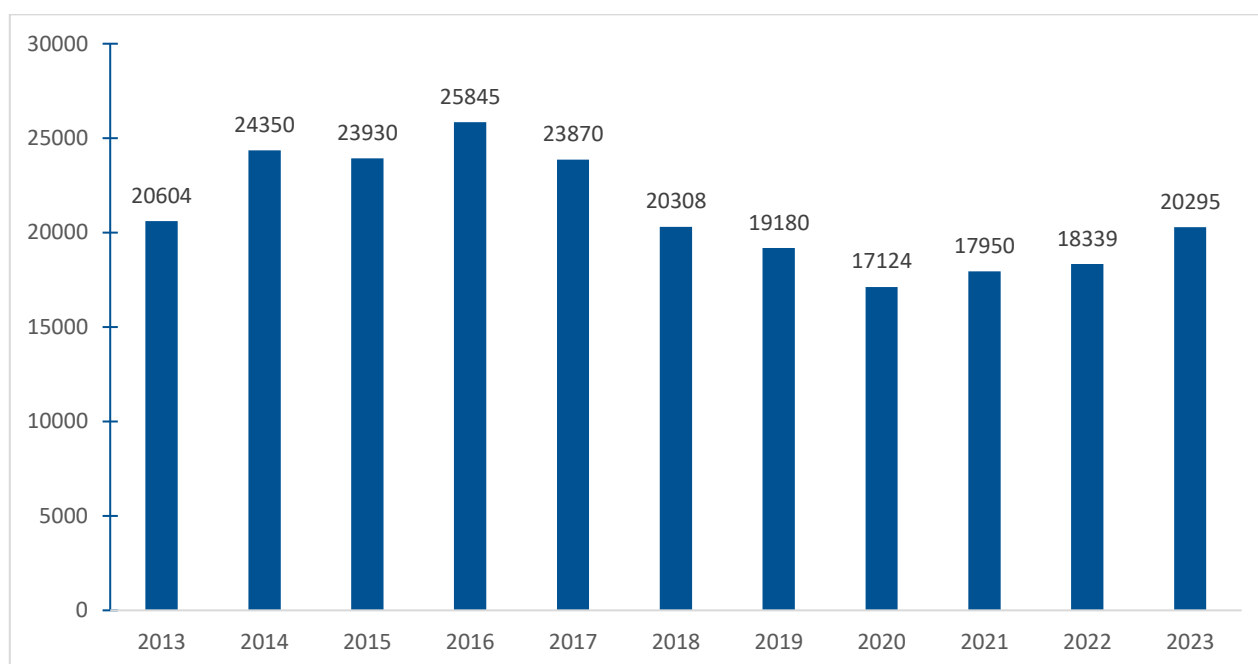


Figure 1 : Nombre de flacons de vaccin antirabique fournis par l'IPM aux centres de traitement antirabique du MSP (2013 – 2023) Madagascar.

| TB-CNRM | | Centre National de Référence des Mycobactéries | |
|---|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA | | Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 21/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Mamy Serge RAHERISON, Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Niaina RAKOTOSAMIMANANA, Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Paulo RANAIVOMANANA, Unité des Mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg - Holy ANDRIAMAMONJISOA, Unité des Mycobactéries, Centre National de Référence des Mycobactéries, aholy@pasteur.mg | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Financements : IPM, Fond Mondial, PNLT | | | |
| Mots-clés : Tuberculose, diagnostic, surveillance, référence, mycobactéries | | | |

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) jusqu'en décembre 2023 et le laboratoire des Mycobactéries de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

Le Laboratoire des Mycobactéries de l'IPM effectue le diagnostic de la tuberculose (TB) pour (i) le centre de biologie clinique (CBC) de l'IPM et le PNLT, (ii) les activités de surveillance de la résistance aux antituberculeux pour le PNLT (voir fiche TB-MR) et (iii) les activités de recherche. Le CNRM est certifié 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 chiffres publiés par l'OMS en 2022 indiquent 45200 cas de TB notifiés dans tout Madagascar (Organisation Mondiale de la Santé, 2023). Au CNRM, le diagnostic de la TB est réalisé par biologie moléculaire utilisant le GeneXpert MTB/RIF Ultra ainsi que par microscopie à fluorescence après coloration à l'auramine. Ces tests peuvent être confirmés par la culture. La culture et le test GeneXpert y sont demandés pour les cas de TB à microscopie négative, de suspicion de TB chez l'enfant, de suspicion de TB extrapulmonaire et pour les projets de recherche spécifiques à la TB (souvent à la demande du PNLT). Pour les patients entrant dans le programme de prise en charge des patients à TB multi-résistante (TB-MR), le test GeneXpert MTB (RIF Ultra et XDR) et les tests de sensibilité aux antituberculeux ainsi que le suivi bactériologique des patients sous traitement sont effectués à l'IPM (voir fiche TB-MR). Enfin, le séquençage de génome complet à haut débit (NGS) est disponible et utilisé dans le laboratoire des Mycobactéries pour les vérifications de méthodes de détections discordantes.

I. Faits marquants de l'année

- Dépistage de la TB latente par le test IGRA Quantiferon-TBGGoldPlus ouvert à la patientèle de l'IPM ;
- Mise en place du test GeneXpert/XDR pour la détermination de la résistance aux antibiotiques antituberculeux de première et deuxième lignes ;
- Non-reconduction du Catholic Relief Services (CRS) en tant que principal bénéficiaire du Fonds mondial qui sera remplacé par le PSI en 2024 ;
- Acquisition d'un nouveau microscope ZEISS avec visualisation des objectifs sur écran ;
- Mise en œuvre de l'Enquête nationale sur la pharmaco-résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux à Madagascar jusqu'à fin novembre 2023;

- Accord du Fonds mondial pour l'extension de l'Enquête nationale sur la pharmaco-résistance pour 2024 ;
- Renforcement de capacités des personnels sur l'initiation et l'analyses des séquences de Data TB effectué au Departement of Biomedical sciences, Stellenbosch, University in Cape Town Afrique du Sud ;
- Transfert administratif du LNR-TB du PNLT vers le LA2M en décembre 2023 ;
- Lancement des démarches pour la mise en place de LQMS et de la certification SLIPTA du CNRM-IPM : deuxième évaluation par le candidat SRL-Rwanda.

II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2023, le CNRM a réalisé au total 6 474 tests de diagnostic ou de suivi de traitement (TB-MR) de la TB, une augmentation globale de 8,33% par comparaison à l'année 2022 (tableau 1). Ce nombre est subdivisé en 3 930 tests de diagnostic de routine de la TB et de 2 544 tests réalisés dans le cadre des projets de recherche (figure 1).

Tableau 1 : Prélèvements reçus et traités pour le diagnostic de TB en 2023.

| Organisme demandeur | Nombre | Proportion | Différence % 2022 | |
|---------------------|-------------|------------|-------------------|--------|
| CBC (IPM) | 2625 | 40.55% | 11.51% | |
| PNLT | CNRM | 506 | 7.82% | |
| | TB-MR* | 799 | 12.34% | |
| | TB DRS | 1696 | 26.20% | na |
| RECHERCHE | APRECIT | 453 | 7.00% | 1.62% |
| | TB HINTT | 78 | 1.20% | na |
| | OIM | 11 | 0,17% | -0.51% |
| | TB INTENSE | 190 | 2,93% | 0,89% |
| | TB MIARINA | 6 | 0.09% | -1.61% |
| | TB WGS-Crct | 107 | 1.65% | 0.83% |
| | IPM (TNM**) | 3 | 0.05% | na |
| Total | 6474 | | +8.33% | |

*Voir fiches correspondantes et incluant nouveaux cas et suivis, ** Suspicion de mycobactériose due à une mycobactérie atypique (non *tuberculosis*)

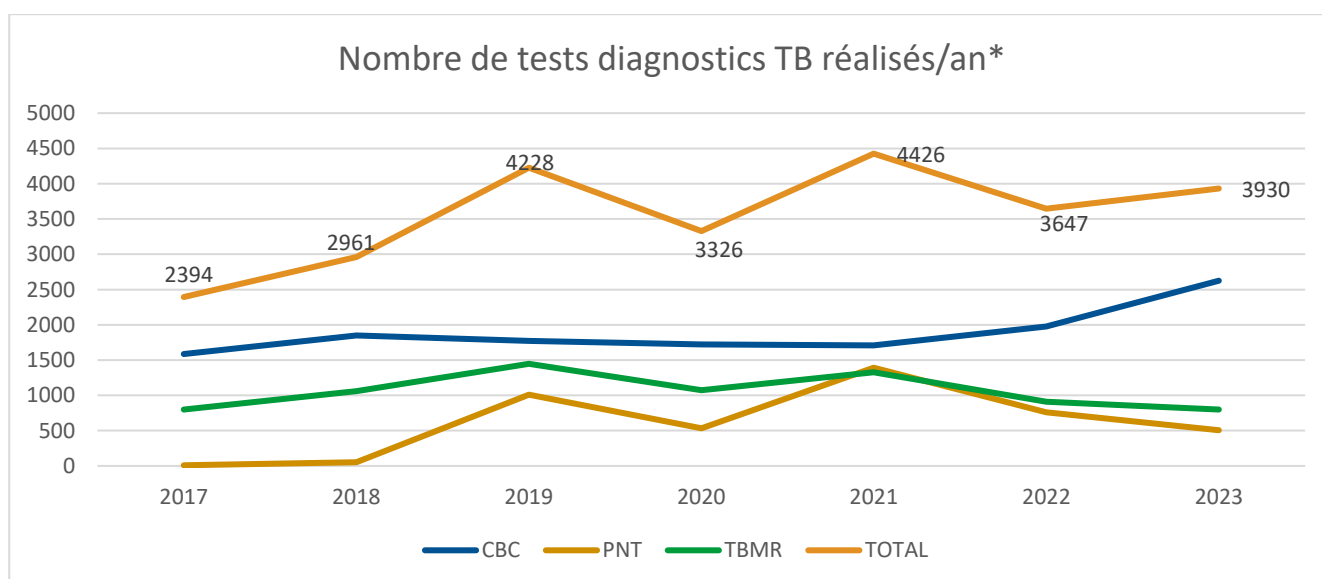


Figure1 : Prélèvements reçus/traités pour le diagnostic de TB de 2017 à 2023 (sans les activités de recherche).

IV. Tableaux de résultats annuels

Le test moléculaire GeneXpert MTB/RIF Ultra est appliqué pour tous les prélèvements issus du CBC et sur demande du PNLT (tableau 2). La microscopie est réalisée pour le programme TB-MR et la recherche.

Parmi les 6474 prélèvements reçus au laboratoire, 5645 ont été traités par le GeneXpert, 4887 ont été mis en culture sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) ou sur MGIT, dont à la date de ce rapport, 1808 (36,99%) ont une culture positive. Toutes les souches isolées ont été identifiées comme Complexe *M. tuberculosis* (tableau 3). La comparaison des résultats de la microscopie avec ceux de la culture est donnée dans le tableau 4, donnant une sensibilité de 79% et une spécificité de 90% 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 MTB/RIF Ultra effectués en 2023 selon le type de prélèvement.

| Type d'échantillons | Nég ¹ | Pos ² | Ind ³ | TOTAL |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| Extrapulmonaire | 916 | 235 | | 1151 |
| Pulmonaire | 2068 | 2420 | 6 | 4494 |
| Total | 2984 | 2655 | 6 | 5645 |

¹Nég : Négative, ²Pos : Positive, ³Ind : Indéterminé

Tableau 3 : Cultures réalisées sur milieu solide (LJ) ou milieu liquide (MGIT) selon le type de prélèvement.

| Type d'échantillons | Négative | Positive ¹ | CJ ² | En cours | Non faite | Total |
|---------------------|----------|-----------------------|-----------------|----------|-----------|-------|
| Extrapulmonaire | 776 | 91 | 26 | 40 | 34 | 1207 |
| Pulmonaire | 892 | 1717 | 25 | 1120 | 1425 | 5179 |
| Total | 1668 | 1808 | 51 | 1360 | 1459 | 6364 |

¹99.83% identifiés comme Complexe *M. tuberculosis* (CMTB) par le test SD MPT64, et 0.17% Non tuberculosis (Non CMTB)

²CJ : Cultures contaminées/Jetées-refaites

Tableau 4 : Résultats de la microscopie comparés à ceux des cultures.

| Microscopie | Culture | | TOTAL |
|-------------|----------|----------|-------|
| | Négative | Positive | |
| Négative | 1081 | 217 | 1298 |
| Positive | 116 | 827 | 943 |
| TOTAL | 1197 | 1044 | 2241 |

V. Impact

Les données issues du CNRM permettent de fournir les données au niveau national, nécessaires pour adapter la prise en charge des patients et les stratégies de lutte du PNLT.

VI. Productions scientifiques

VI.1. Publications

- **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*. 2023;4(2):e84-e92. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00301-9. **IF : 38,2.**
- **Genomic Sequencing from Sputum for Tuberculosis Disease Diagnosis, Lineage Determination, and Drug Susceptibility Prediction.** Nilgiriwala K*, Rabodoarivelo MS*, Hall MB*, Patel G, Mandal A, Mishra S, Andrianomanana FA, Dingle K, Rodger G, George S, Crook DW, Hoosdally S, Mistry N, Rakotosamimanana N, Iqbal Z, Lapierre SG*, Timothy M Walker* *J Clin Microbiol*. 2023; 61(3):e0157822. doi: 10.1128/jcm.01578-22. **IF : 25,14.**
- **Improving measurement of tuberculosis care cascades to enhance people-centred care.** Faust L, Naidoo P, Caceres-Cardenas G, Ugarte-Gil C, Muyoyeta M, Kerkhoff AD, Nagarajan K, Satyanarayana S, Rakotosamimanana N, Lapierre SG, Adejumo OA, Kuye J, Oga-Omenka C, Pai M, Subbaraman R *Lancet Infect Dis*. 2023; 23(12):e547-e557. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00375-4. **IF : 2,067.**
- **Tuberculosis in Lemurs and a Fossa at National Zoo, Madagascar, 2022.** LaFleur M, Rasoanaivo HA, Andrianarivo TH, Andrianomanana FR, McKernan S, Raherison MS, Andrianantenaina R, Miller M, Ratsimbazafy J, Lapierre SG, Ranaivomanana P, Rakotosamimanana N. *Emerg Infect Dis*. 2023; 23(12):e547-e557. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00375-4. **IF : 11,8.**

VI.2. Communications orales

- **Genetic characteristics of *Mycobacterium bovis* isolates from cattle and humans in Madagascar.** Andrianomanana FR, Andrianarivo TH, Raherison MS, Miller M, Ranaivomanana P, Rakotosamimanana N. The Union World Conference on Lung Health 2023. 14-18 Novembre 2023. Paris, France.

| TB-DRS | | Enquête nationale sur la résistance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> aux antituberculeux à Madagascar | |
|---|-------------------|--|--|
| Correspondant : Rila RATOVOSON Niaina RAKOTOSAMIMANANA | | Email : рила@pasteur.mg niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Co-investigateurs de l'IPM : | | Date de rédaction 26/02/2024 Lieux des travaux Madagascar Budget total 104.207 USD | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Rindra RANDEMANANA, Unité EPI-RC, rrendremanana@pasteur.mg - Mamy Serge RAHERISON, CNRM, Unité des Mycobactéries, rmamyserge@gmail.com - Holy ANDRIAMAMONJISOA, Unité des Mycobactéries, aholy@pasteur.mg - Rojovola RANDRIANARIVONY, Unité EPI-RC, r.rojovola@pasteur.mg - Crisca RAZAFIMAHATRATRA, Unité EPI-RC, crisca@pasteur.mg | | | |
| Co-investigateurs hors IPM : | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Eveline KLINKENBERG, Organisation Mondiale de la Santé (OMS) - Astrid KNOBLAUCH, Institut Tropical et de Santé Publique, Suisse - Catholic Relief Services, CRS Madagascar - Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT), Ministère de la santé publique de Madagascar | | | |
| Date de début : | Date de fin : | Durée (mois) : | |
| 01/11/2022 | 30/04/2024 | 16 | |
| Financements : Initiative Expertise France | | | |
| Mots-clés : Tuberculose, pharmaco-résistance, surveillance, enquête nationale | | | |

I. Contexte et justification

A Madagascar, la tuberculose (TB) est traitée par un régime de quadrithérapie de six mois. Les résistances aux antibiotiques utilisés pour le traitement de la tuberculose présentent un risque pour le patient qui doit être mis sous un régime long et très coûteux. Dans un contexte où la capacité de surveillance de la tuberculose multirésistante (TB-MR) basée sur les tests de sensibilité aux antituberculeux des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positif (TPB+) est limitée – ce qui est le cas à Madagascar – des enquêtes nationales doivent être menées au moins tous les 5 ans afin d'obtenir une mise à jour sur l'épidémiologie de la TB-MR et les profils de pharmaco-résistance. Les données obtenues appuieront le renforcement de la surveillance et du contrôle de la TB-MR par le PNLT dans le pays et permettront d'améliorer la performance du programme et l'allocation des ressources.

II. Objectifs

L'objectif principal est de déterminer la proportion de nouveaux cas de TPB+ qui présentent une résistance à la rifampicine (TB-RR).

III. Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale suivant le guide de l'OMS de 2021 (6^e édition) avec un échantillonnage en grappes à un degré avec probabilité constante et taille de grappe variable. L'unité de randomisation (grappe) sera le centre de diagnostic et de traitement (CDT). Tous les CDTs à Madagascar ont été inclus dans la base

de sondage. Ainsi, 1665 nouveaux cas de TPB+ répartis dans 40 grappes (CDT) sont à inclure sur une période de 5 mois afin de répondre à l'objectif du projet dans l'axe 1 : Résistance à la rifampicine et aux autres antituberculeux chez les nouveaux cas. Pour l'axe 2 : Résistance à la rifampicine et aux autres antituberculeux chez les cas déjà été traités, les individus sont recrutés pendant la durée de recrutement de l'axe 1 dans le CDT sans application de quota spécifique.

IV. Résultats et discussion

Depuis février 2023, date des premières inclusions, 1746 patients ont été inclus de manière randomisée dans 36 CDTs représentatifs de tout Madagascar (figure 1). Les tests de confirmation et les antibiogrammes sont en cours à l'IPM

- En date du 26 Janvier 2024

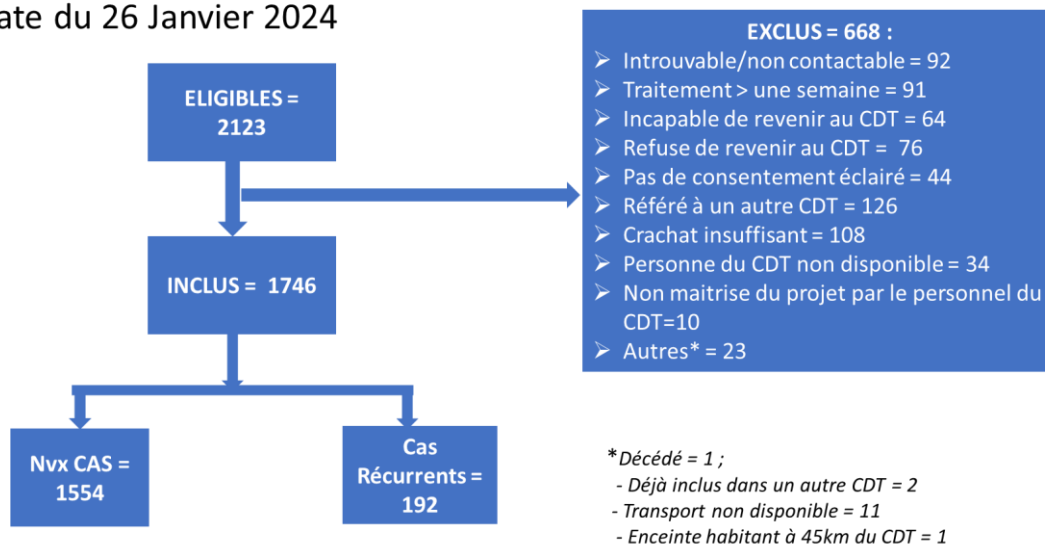


Figure 1 : Déroulé des inclusions de l'enquête nationale de pharmaco-résistance à Madagascar depuis février 2023.

V. Impact

Les données issues de cette enquête nationale, la deuxième après celle de 2005-2006, permettra de fournir les données représentatives au niveau national de la résistance aux antituberculeux à Madagascar.

| TB-MR | | Surveillance de la tuberculose multi-résistante à Madagascar | |
|---|---|--|--|
| Correspondant : Niaina RAKOTOSAMIMANANA | Email : niaina@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 21/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Mamy Serge RAHERISON , Unité des Mycobactéries, rmamyserge@pasteur.mg - Holy ANDRIAMAMONJISOA , Unité des Mycobactéries, aholy@pasteur.mg - Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) , Ministère de la santé publique de Madagascar | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Financements : Fonds Mondial, Institut Pasteur de Madagascar | | | |
| Mots-clés : Tuberculose, surveillance, résistance, populations à risque, suivi bactériologique | | | |

I. Contexte et justification

Le programme sur la 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 première intention de TB par la microscopie ou le test GeneXpert quand ce dernier est disponible, et envoient les prélèvements des patients inclus aux CDTs dotés d'un GeneXpert ainsi qu'au centre national de référence pour les mycobactéries (CNRM) à l'IPM pour la culture sur milieux spécifiques et les tests de sensibilité aux antituberculeux de première et de seconde lignes.

II. Faits marquants de l'année

- Lancement de l'Enquête nationale sur la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux dans 40 CDTs de Madagascar jusqu'à fin novembre 2023 ;
- Certification du CNRM-IPM pour la compétence en détection des résistances aux antituberculeux de première ligne par 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 première et deuxième lignes ;
- Acquisition d'un nouveau microscope ZEISS avec visualisation des objectifs sur écran ;
- Non-reconduction du CRS (Catholic Relief Services) en tant que principal bénéficiaire du Fonds Mondial qui sera remplacé par le PSI en 2024.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2023, 377 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 63,04% par rapport à l'année 2022.

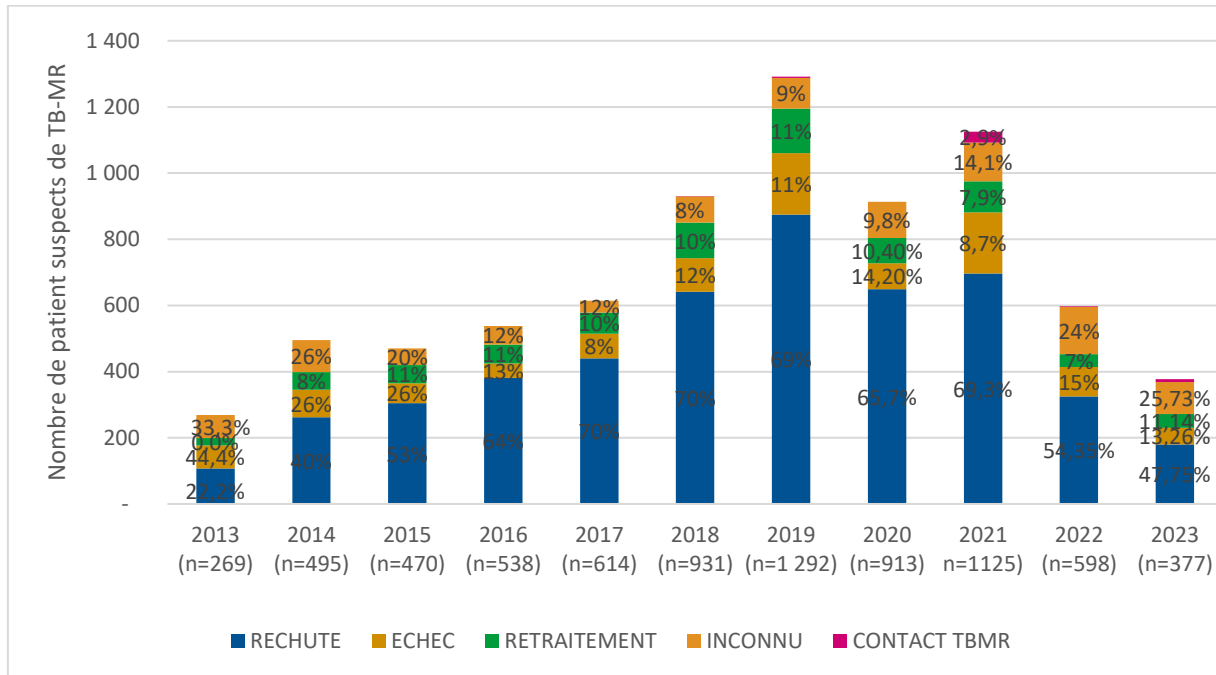


Figure 1: Distribution annuelle des inclusions dans le programme TB-MR depuis son lancement.

Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** représente les résultats de l'identification bactérienne en 2023 lorsque la culture bactérienne était positive (n=184) et/ou lorsqu'un résultat de test moléculaire GeneXpert™ (n=364) ou HAIN (n=8) était disponible.

Tableau 2: Identification microbienne à l'aide de la culture (LJ ou MGIT) et des tests moléculaires, 2023.

| | Culture positive sur LJ/MGIT (n=184) | HAIN2 (n=8) | GeneXpert™ (n=364) |
|---------------------|---|----------------|-----------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| MTBC | 182 (98,91%) | 8 (100%) | 333 (91,48%) |
| Atypique | 0 (0,0) | - | - |
| MTBC négatif | 2 (1,09%) | - | 31 (8,52%) |
| Indéterminé | - | - | - |
| Absence de résultat | 0 (0,0) | - | 0 (0,0) |

MTBC: Complexe *Mycobacterium tuberculosis*, LJ: milieu de Löwenstein-Jensen

Le tableau 2 montre le profil de résistance observé pour tous les isolats de MTBC (n=377). En 2023, 65,51% des isolats étaient sensibles à la rifampicine (RIF) avec le test GeneXpert. Des monorésistances ont été retrouvées associée à la RIF (n=31 souches). 21 isolats (5,5%) étaient MDR-TB, ce qui semble assez stable. Le taux de résistance à la RIF a augmenté en 2023 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 a augmenté en 2023 par rapport aux années précédentes.

Tableau 2: Profils de résistance pour 2018-2023.

| Profil de résistance | 2018 (n=747) | 2019 (n=913) | 2020 (n=573) | 2021 (n=782) | 2022 (n=324) | 2023 (n=377) |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n% |
| Susceptible-RIF GeneXpert | 450 (60,2) | 420 (46,0) | 330 (57,6) | 588 (75,2) | 289 (89,1) | 247 (65,5) |
| Résistance-RIF GeneXpert | 9 (1,2) | 35 (3,8) | 33 (5,8) | 79 (10,1) | 56 (17,2) | 52 (13,7) |
| Pan-susceptible ATB* | 228 (30,5) | 402 (44,0) | 179 (31,2) | 89 (11,4) | 28 (8,6) | 5 (1,32) |
| Mono-INH [†] | 36 (4,8) | 3 (0,3) | 2 (0,3) | 3 (0,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Mono-RIF [†] | 5 (0,7) | 23 (2,5) | 8 (1,4) | 3 (0,4) | 2 (0,6) | 31 (12,5) |
| Mono-EMB [†] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Mono-OFX [†] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Mono-AMK [†] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Mono-KAN [†] | 3 (0,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Mono-CAP [†] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-INH/RIF/EMB [‡] | 4 (0,5) | 10 (1,1) | 3 (0,5) | 0 (0,0) | 2 (0,6) | 0 (0,0) |
| RMultipl-OFX/KAN/MOX [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-OFX/MOX [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-AMK/MOX [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-RIF/EMB [‡] | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-SM/EMB [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-SM/INH [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,2) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-SM/INH/RIF/EMB [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 1 (0,3) | 0 (0,0) |
| RMultipl-SM/INH/RIF [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,2) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-SM/RIF [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| RMultipl-KAN/AMK/CAP/VIO [‡] | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| MDR | 14 (1,9) | 20 (2,2) | 16 (2,8) | 13 (1,7) | 8 (2,4) | 21 (5,5) |

* antibiogrammes réalisées sur culture MGIT et/ou Lowenstein-Jensen ;

[†] Monorésistances sur antibiogrammes MGIT et/ou Lowenstein-Jensen et/ou GeneXpert MTB-XDR

[‡] Résistances multiples sur antibiogrammes MGIT et/ou Lowenstein-Jensen/et ou Genexpert MTB-XDR

INH : isoniazide, RIF : rifampicine, EMB : éthambutol, OFX : ofloxacin, AMK : amikacine, KAN : kanamycine, CAP : capréomycine, MOX : moxifloxacine, SM : streptomycine, VIO : viomicine, MDR : multirésistance.

| UP-MICROSCOPIE | | Amélioration de la formation sur diagnostic microscopique du paludisme | |
|---|--|---|--|
| Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA | | Email : milijaon@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Responsables de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA, UP, milijaon@pasteur.mg - Judickaëlle IRINANTENAINA, Unité EPI-RC, judi@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO, Unité EPI-RC, laurence@pasteur.mg - Aina HARIMANANA, Unité EPI-RC, aina@pasteur.mg - Elie Noro RAHOLIMALALA, UP, elinoro@pasteur.mg - Dina RANDRIAMIARINJATOVO, UP, dinanyaintsoa@pasteur.mg - Seheno RAZANATSIORIMALALA, UP, seheno@pasteur.mg - Tseheno HARISOA, UP, harisoa@pasteur.mg | | Date de rédaction 13/02/2024 | |
| Co-investigateur hors IPM : <ul style="list-style-type: none"> - Marie Ange RASON, PNLP, rason_marieange@yahoo.com - Rogelin RAHERINJAFY, PNLP, prraherinjafy@gmail.com - Oméga RAOBELA, PNLP, oraobela@gmail.com | | Lieux des travaux IPM Antananarivo, Madagascar | |
| Financements : PMI/USAID | | Budget total 16 994,30 € | |
| Mots-clés : Habilitation, Diagnostic, Plasmodium, mRDT, microscopie | | | |

I. Contexte et justification

A Madagascar, la politique nationale de lutte contre le paludisme vise l'élimination de cette maladie. Le traitement des cas de paludisme adossé au diagnostic biologique est l'une des stratégies de lutte adoptées. Bien que le test de diagnostic rapide du paludisme soit l'outil le plus utilisé, la microscopie demeure la méthode de référence ; et le recours à la microscopie est crucial pour la prise en charge des patients au niveau hospitalier et dans les zones avec une incidence de paludisme inférieure à 0,1%. Afin de renforcer les compétences des professionnels de santé en diagnostic microscopique du paludisme, une formation de qualité sur le diagnostic microscopique du paludisme est nécessaire. Dans le cadre du projet RISE (Recherche, innovation, surveillance et évaluation), la seconde édition de formation sur le diagnostic microscopique du paludisme a été réalisée à l'IPM du 22 mai au 2 juin 2023. Cette formation a été ouverte aux techniciens de laboratoires et aux médecins des structures périphériques principalement. Forts de notre expérience antérieure, nous avons amélioré la méthode pour former des microscopistes.

Cette formation a pour objectif principal l'habilitation des participants à la microscopie pour le diagnostic du paludisme, pour qu'ils deviennent potentiellement des futurs formateurs. Ainsi, les apprenants doivent acquérir une compétence solide dans la détection et l'identification de *Plasmodium* sp, dans l'estimation des charges parasitaires (parasitémie) ; et aussi dans la réalisation de test de diagnostic rapide du paludisme.

II. Méthodes

A l'issue des discussions avec les responsables au sein du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Ministère de la santé publique de Madagascar, des responsables de laboratoires régionaux, des techniciens de laboratoire et des professionnels de santé des centres de surveillance biologique référents (CSB-R) ont été sélectionnés afin de rendre réelle la mise en œuvre des stratégies relatives au diagnostic biologique du paludisme indiquées dans la politique nationale de lutte contre le paludisme.

La formation est basée sur les techniques de base pour le diagnostic microscopique du paludisme de l'OMS. De par notre expérience, nous avons apporté des améliorations afin d'atteindre l'objectif de la formation. La formation a été encadrée par des techniciens (reconnus experts à l'issue d'une formation dispensée par l'OMS), des ingénieurs de recherche et des médecins chevronnés du PNLP et de l'IPM, ce, sous la direction d'un chercheur sénior de l'Unité de Parasitologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (UP/IPM). Les travaux pratiques et travaux dirigés sont encadrés par des microscopistes qualifiés du PNLP et de l'IPM (classés experts à l'issue de l'évaluation en mai 2022 par des formateurs de l'OMS).

Des milliers de frottis sanguins calibrés (3 µl de sang pour confectionner le frottis mince ; 6 µl de sang pour la goutte épaisse) ont été collectés par notre équipe pendant 4 mois avant la formation au cours des missions supportées financièrement par l'Institut Pasteur de Madagascar. Après la coloration au Giemsa 3%, ces frottis sanguins ont été examinés en double lecture par des techniciens expérimentés de notre unité. Une sélection des frottis sanguins a été effectuée par la suite pour avoir des jeux de frottis contenant les différentes espèces plasmodiales à des niveaux de parasitémie différents.

Au total, 1757 frottis sanguins identifiés et codés ont été utilisés pour cette formation. Ces frottis sanguins ont été répartis comme suit : 84 boîtes de 15 frottis sanguins codés (de toutes sortes) ; 48 boîtes de 4 frottis sanguins (pour les exercices de détermination de parasitémie) et 5 boîtes de 25 frottis sanguins (pour la démonstration). Il est à souligner que tous les résultats de la microscopie ont été vérifiés par PCR (négatif, positif avec la présence des 4 espèces plasmodiales coexistant à Madagascar).

La formation a duré 10 jours, avec 12 heures de cours théoriques sous forme de conférence et 58 heures de travaux dirigés et des travaux pratiques. Un pré test théorique et pratique a été organisé au début de la formation. L'examen final consistait à une séance pratique de microscopie de 3 heures sur un jeu identique de 15 frottis sanguins (goutte épaisse et frottis mince sur une même lame) pour chaque apprenant. Ce jeu de frottis a été fait de 11 frottis à examiner en 10 min pour la détection de *Plasmodium* (4 frottis négatifs et 7 frottis positifs contenant différentes espèces plasmodiales) ; de 4 frottis sanguins à examiner en 15 min pour l'estimation de parasitémie et à examiner (contenant *P. falciparum* à des charges différentes : moins 500 parasites/µl de sang, de 500 à 10 000 parasites/µl de sang, de 10 000 à 30 000 parasites/µl de sang et de 30 000 à 100 000 parasites/µl de sang).

Les apprenants ont été évalués individuellement sur leur compétence dans la détection et l'identification de *Plasmodium*, et dans l'estimation des charges parasitaires.

III. Faits marquants de l'année

Douze apprenants (5 hommes, 7 femmes) provenant de douze districts de santé (figure 1) ont suivi cette formation. Dans l'ensemble, tous les participants ont fait un progrès significatif car leur niveau est au-dessous du seuil de qualification de l'OMS pour la détection plasmodiale et aussi l'estimation des charges parasitaires (figure 2). A l'issue de la formation, 4/12 participants ont atteint un excellent niveau qualifié « **expert selon la grille d'évaluation de l'OMS** ».

Un jeu 15 frottis sanguins de collection contenant les différentes espèces plasmodiales infectant l'homme avec les différents stades (formes sexuée et asexuées) et différents niveaux de parasitémie a été offert à chaque participant à la fin de la formation. L'Institut Pasteur de Madagascar a offert deux microscopes pour deux centres de santé qui n'en ont pas pour accompagner deux participants nouvellement formés, et des réactifs et consommables.

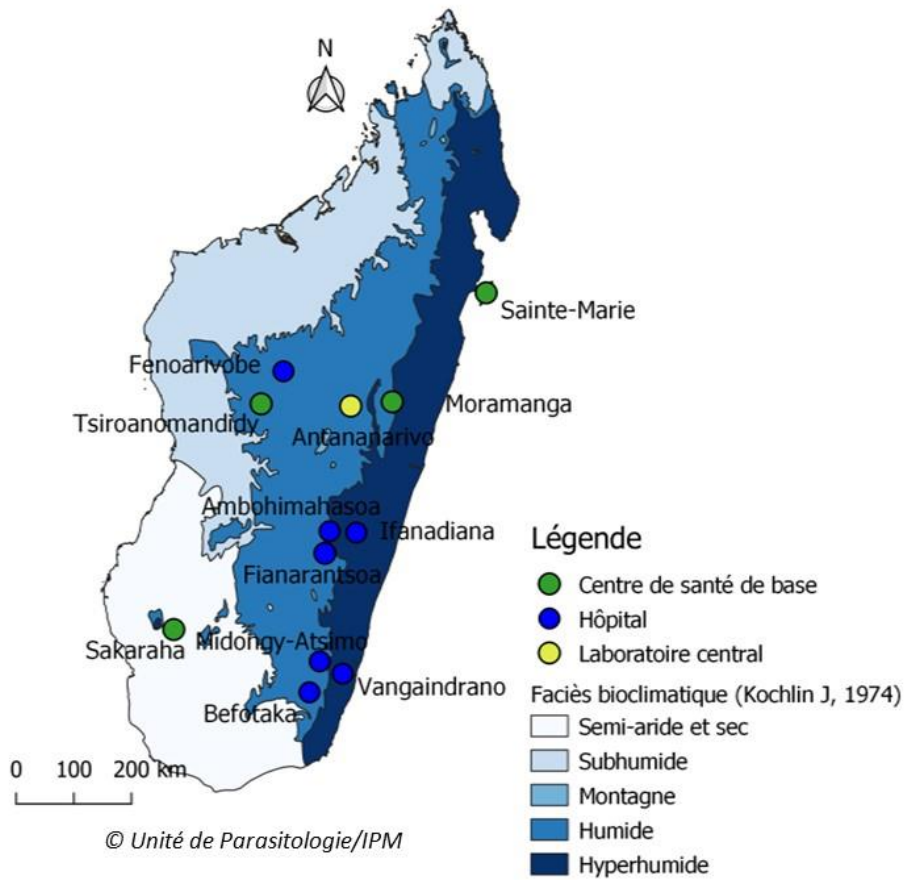


Figure 1: Distribution géographique des 12 apprenants sélectionnés pour la formation sur le diagnostic microscopique du paludisme en 2023.

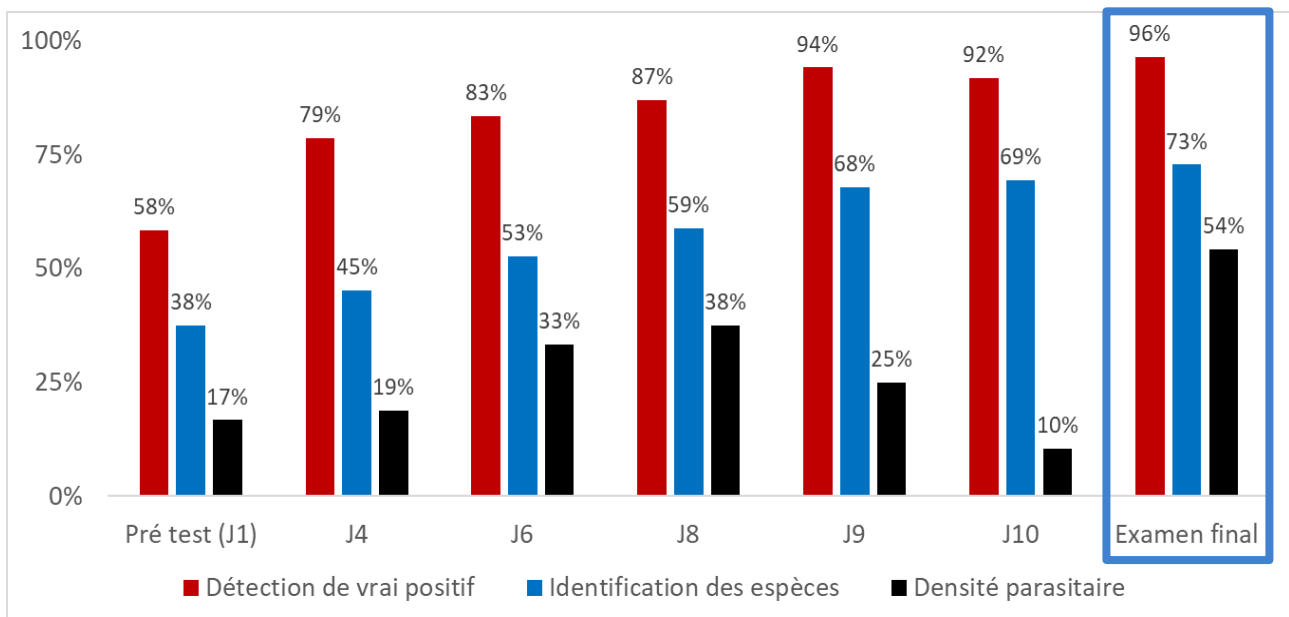


Figure 2 : Progression globale de l'ensemble des 12 participants formés sur le diagnostic microscopique du paludisme.

IV. Impact

Ces apprenants ont été bien formés. Les 4 qui ont atteint le niveau expert sont considérés par le programme national de lutte contre le paludisme comme formateurs ; et ils sont dorénavant dans le pool de microscopistes qui participent aux missions de supervisions formatives à Madagascar. Ce modèle de formation que nous venons de mettre en place sert aussi pour former les techniciens nouvellement recrutés au sein de l'Institut Pasteur de Madagascar pour différents projets sur le paludisme dans différentes unités ; et pour former des stagiaires de la région de l'Océan Indien venus en stage à l'Institut Pasteur de Madagascar.

| Viro-CORAMAD | | Contrôle de la Rage dans la commune urbaine d'Antananarivo, Madagascar dans une approche « One Health » | |
|--|---|---|--|
| Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY | Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 22/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Philippe DUSSART , Direction, pdussart@pasteur.mg - Ravoniaina RAMIANDRASOA , CTAR, ravo@pasteur.mg - Lalaina N. ARIVONY , Unité de Virologie, lalaina@pasteur.mg - Alicia RAHARIMANDIMBISOA , Unité de Virologie, alicia@pasteur.mg - Maherisoa RATSITORAHINA , Chargé de mission, maherisoaratsito@gmail.com | | Lieux des travaux Antananarivo | |
| Co-investigateurs hors IPM : - Véronique CHEVALIER , co-PI, CIRAD, Antananarivo (Madagascar) | | | |
| Financements : Ambassade de France (SCAC) FSPI Institutions : Institut Pasteur de Madagascar, CIRAD, Communauté Urbaine d'Antananarivo | | | |
| Mots-clés : Surveillance, formation, notification, rage | | | |

I. Contexte et justification

Dans le cadre de ses activités de santé publique en soutien au ministère de la Santé Publique (MinSanP) et au Ministère de l'Agriculture et de l'Élevage (MinAE) malgaches, l'IPM héberge le Laboratoire National de Référence pour la rage (LNR). C'est le seul laboratoire où peut être effectué un diagnostic de rage sur l'homme ou l'animal. De 2010 à 2015, 62% des échantillons analysés provenant d'animaux mordeurs, des chiens essentiellement, étaient positifs. Les dernières statistiques, non publiées mais mises à disposition par l'IPM montrent une augmentation de ce taux de positivité à 71% sur la période 2016-2022. 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. Géographiquement, plus de 80 % des cas de morsures identifiés proviennent de la capitale et de ses proches alentours. Face à ce constat, le FSPI CORAMAD vise à renforcer (i) la surveillance et la notification des cas de morsures et de chiens suspects dans la Communauté Urbaine d'Antananarivo (CUA) par une approche intégrée, ou « One Health » et (ii) à produire de nouvelles connaissances sur l'écologie des chiens et la circulation de la rage à Antananarivo, indispensables à la mise en place d'une vaccination de masse des populations canines.

L'IPM, via le LNR rage et le centre de traitement anti-rabique (CTAR) participe au renforcement de la surveillance des morsures et des victimes à Antananarivo et en périphérie, en collaboration avec la Direction des Services Vétérinaires (DSV, MinAE), et avec la Direction de la Veille Sanitaire, et de la Surveillance Épidémiologique et Riposte (DVSSER, MinSanP). Cette activité repose sur la sensibilisation de vétérinaires privés et des médecins exerçant dans la zone étudiée, sur la sensibilisation de la population locale et sur des équipements de déclaration simples et bon marché, le tout afin de mieux documenter la circulation de la rage à Antananarivo et ses alentours et mieux prévenir les cas humains.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2023 a vu le démarrage du projet et voit la participation des personnes issues du monde de la santé humaine et de la santé animale du district d'Antananarivo Renivohitra.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au 31 décembre 2023, deux séries de formations sur deux journées complètes ont été organisées à l'intention des médecins généralistes responsables des CSB2, des vétérinaires privés et de leurs agents ainsi que des agents communautaires (Figure 1). Au total, 62 personnes ont suivi la formation. La seconde journée de la formation était consacrée à la pratique (techniques de prélèvement, utilisation des tests de diagnostic rapide, prophylaxie post-exposition et circuit d'information). Un livret conçu spécialement a été distribué à chaque participant. Celui-ci couvre toutes les procédures à suivre en cas de morsure, de suspicion de cas de rage et de demande de diagnostic.



Figure 3 : Formation organisée pour les vétérinaires et les médecins de la CUA.

D'autre part, afin de sensibiliser la conscience collective face aux dangers de la rage ainsi que sur les moyens de prévention possibles, l'IPM en collaboration avec la CISCO Antananarivo a mené des actions de sensibilisation auprès des établissements scolaires publics de la CUA (Figure 2).



Figure 4 : Sensibilisation auprès des écoles publiques.

IV. Impact

Les bénéficiaires directs du projet sont les personnes mordues qui seront vaccinées efficacement et gratuitement contre la rage et les acteurs désignés pour lutter contre la rage (médecins des CTAR, vétérinaires sanitaires et les points focaux rage).

| Viro-Surv-Arbo | | Surveillance des arboviroses à Madagascar | |
|---|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY Vincent LACOSTE | | Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 21/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité Virologie, soafy@pasteur.mg - Sitraka Ulrich Stephanson RAVELOSON , Unité d'EPI-RC, ulrich@pasteur.mg | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Financements : Institut Pasteur de Madagascar , USAID, projet RISE | | | |
| Mots-clés : Chikungunya, Dengue, Arbovirus, Surveillance, Diagnostic | | | |

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 (MinSanP).

II. Faits marquants de l'année

- Mise en place du séquençage des virus de la dengue (gène d'enveloppe, E) et du chikungunya (gènes d'enveloppe, E1 et E2).
- Mise en place d'une technique de RT-PCR « pan Flavi » des virus de la famille des Flaviviridae pour les activités de surveillance.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

III.1. Méthodes

Les centres de surveillance biologique référents (CSB_R) de Ambanja, Andoharanofotsy, Antsiranana I, Antsohiy, Fianarantsoa I, Mahajanga I, Moramanga, Morondava, Nosy Be et Toamasina I, sont tenus d'envoyer de manière hebdomadaire au CNRA un prélèvement sanguin des cinq premiers cas suspects d'arbovirose rencontrés ayant une évolution de la maladie de moins de 5 jours. Pour chaque patient, deux échantillons de sang (précoce et tardif) sont recommandés à un intervalle de 7 à 21 jours pour pouvoir conclure à une infection ou non par les agents pathogènes recherchés. Le CNRA peut également recevoir des demandes en cas de suspicion d'arbovirose hors sites sentinelles. Enfin, le CNRA appuie le MinSanP 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, West Nile (WNV) ;
- Recherche du génome viral par RT-PCR en temps réel : DENV, CHIKV, Pan-flavivirus.

III.2. Activités de surveillance

Le CNRA a reçu et analysé 1 225 échantillons dont 131 dans le cadre de la surveillance biologique des arboviroses. Le reste des échantillons a été reçu dans le cadre du projet SPILLOVER Mada. Ces échantillons provenaient de neuf des dix CSB_R impliqués dans la surveillance des arboviroses, à l'exception de Toamasina I. Un échantillon a été reçu dans le cadre d'une investigation suite à un décès inexpliqué d'un individu en provenance des Comores dans le bateau le transportant vers le port de Mahajanga.

Tous les analyses par RT-PCR des échantillons précoces se sont révélées négatifs. 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 2023.

Tableau 1 : Nombre d'échantillons reçus par CSBR.

| CSBR transmetteurs | Nombre d'échantillons | Echantillons précoces |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Andoharanofotsy | 1 | 1 |
| Antsohihy | 3 | 3 |
| Ambanja | 5 | 5 |
| Antsiranana | 35 | 20 |
| Fianarantsoa | 4 | 4 |
| Morondava | 32 | 29 |
| Mahajanga | 1 | 1 |
| Moramanga | 3 | 3 |
| Nosy Be | 41 | 38 |
| Total | 131 | 110 |

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

- **Seroprevalence of IgG Antibodies Directed against Dengue, Chikungunya and West Nile Viruses and Associated Risk Factors in Madagascar, 2011 to 2013.** Broban A, Olive MM, Tantely ML, Dorsemans AC, Rakotomanana F, Ravalohery JP, Rogier C, Heraud JM, Andriamandimby SF. *Viruses*. 2023 Aug 8;15(8):1707. doi: 10.3390/v15081707.

| Viro-Surv-COVID | | Surveillance laboratoire de la COVID-19 à Madagascar | |
|---|---|--|--|
| Correspondant : Vincent LACOSTE | Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 22/02/2024 Lieux des travaux Madagascar | |
| Responsable(s) de l'activité : - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Norosoa RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Vololoniaina RAHARINOSY , Unité de Virologie, ainarnosy@pasteur.mg | | | |
| Mots-clés : Surveillance, COVID-19, diagnostic, SARS-CoV-2, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

Détecté pour la première fois dans la ville de Wuhan, en Chine, en décembre 2019, le 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 et le Ministère de la Santé Publique (MinSanP).

II. Faits marquants de l'année

L'année 2023 a été marquée par une circulation sporadique du SARS-CoV-2. Au total, 4 876 prélèvements ont été reçus pour le diagnostic du SARS-CoV-2 par RT-PCR, celui-ci faisant désormais partie des activités de surveillance du CNRG.

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) du MinSanP dans le cadre d'une collaboration entre ce dernier et l'Unité de Virologie.

Par ailleurs, le CNRG a obtenu un score maximal (100%) au contrôle externe de la qualité (CEQ) concernant la détection moléculaire du SARS-CoV-2. Concernant le séquençage génomique du SARS-CoV-2, un score de 80% pour l'exactitude du séquençage et de 100% pour l'interprétation et le lignage a été obtenu au CEQ organisé par la société OQUASTA.

II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Les échantillons biologiques (prélèvements naso- et oro-pharyngés) et les fiches de renseignement correspondantes sont transmis au CNRG par différentes structures sanitaires de la Grande Ile. Les informations incluses dans les fiches sont saisies dans une base de données REDCap cogérée avec l'Unité d'Epidémiologie et de 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.

Le détail des résultats de la surveillance génomique est inclus dans la fiche Viro-AFROSCREEN-MADA. Au total, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2023 :

- 4 876 prélèvements ont été reçus et traités ;
- 344 échantillons (7,1%) ont été testés positifs (Figure 1), dont 339 nouveaux cas.

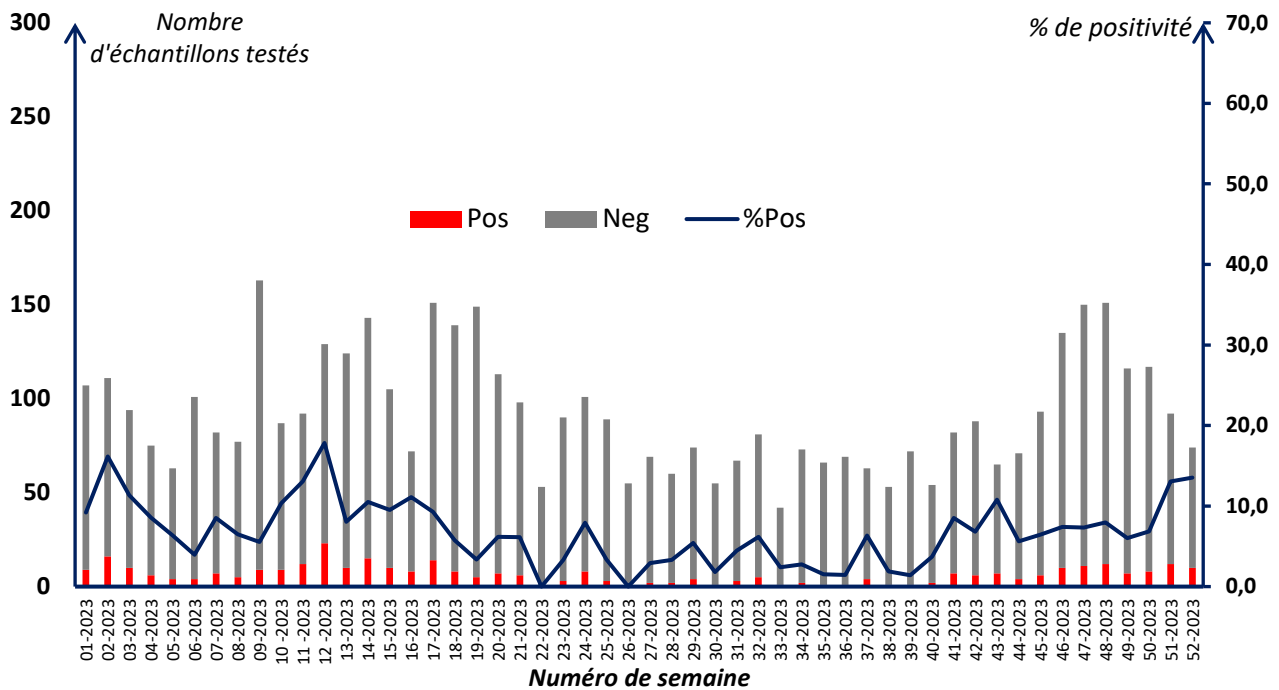


Figure 1 : Distribution hebdomadaire des analyses (RT-PCR) effectuées et du taux de positivité (n = 4 876).

Brièvement, dans le cadre de la surveillance génomique du SARS-CoV-2, 308 séquences génomiques ont été obtenues en 2023 à partir de 309 prélèvements testés. Seul le variant Omicron et ses sous-variants ont été détectés.

IV. Impact

L'implication du CNRG dans le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 a permis d'appuyer le Ministère de la santé publique dans la gestion de l'épidémie. L'IPM est actuellement le seul laboratoire à effectuer la surveillance génomique en temps réel afin d'identifier les variants circulants sur le territoire Malagasy.

| Viro-Surv-DCDIRA | | Surveillance des cas de décès dus aux infections respiratoires aiguës à Antananarivo | |
|---|---|--|--|
| Correspondant : Vérohasina Joelintahina RABARISON | Email : rjoely@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 22/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Norosoia RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoia@pasteur.mg Co-investigateur hors IPM : - Anjarasoa RASOANOMENJANAHARY , DEAH, anjarasoa.maharavo@gmail.com | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Financements : CDC Cooperative Agreement N° NU51IP000932 Institution : Institut Pasteur de Madagascar, Direction de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène (DEAH) | | | |
| Mots-clés : Surveillance, décès, infection respiratoire aiguë, Antananarivo | | | |

I. Contexte et justification

Dans le cadre de la surveillance de la grippe et suite à la mise en évidence d'une augmentation de la mortalité liée aux infections respiratoires et aux virus grippaux (saisonniers et/ou pandémiques), le Centre National de Référence pour la Grippe a été invité par l'Organisation Mondiale de la Santé à participer à la mise en place d'outils de surveillance permettant de mesurer l'impact de la sévérité des épidémies de grippe à Madagascar. Ainsi, 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'inhumer. Depuis juin 2022, les décès enregistrés au niveau de cette direction incluent l'ensemble 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

En 2023, nous avons pu montrer l'impact de la pandémie de COVID-19, des épidémies de grippe et du virus respiratoire syncytial en termes de mortalité dans la CUA. A titre d'exemple, en 2020 et 2021, la surmortalité toutes causes confondues était estimée à 38,5 et 64,9 pour 100 000 habitants, respectivement. Ces estimations de la surmortalité ont été associées aux vagues de COVID-19. Par ailleurs, de 2020 jusqu'en avril 2023, nous avons observé une corrélation positive entre le nombre de décès et le nombre d'infections respiratoires aiguës sévère associé à la grippe chez les moins de 5 ans et au virus respiratoire syncytial chez les moins de 2 ans. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication scientifique et de communications orales et affichées.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le nettoyage des données et leur analyse sont en cours. Néanmoins, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2023, nous avons recensé 11 292 décès (toutes causes confondues, décès à l'hôpital et à domicile) au niveau des six arrondissements de la CUA. Les résultats bruts montraient que parmi tous les décès, la première cause de

mortalité en 2023 était due aux accidents vasculaires cérébraux (12,9%, n = 1 462) suivie par l'insuffisance cardiaque (6,5%, n = 736), puis les infections respiratoires aiguës (5,6%, n = 634) (tableau 1).

Tableau 1 : Principales causes de décès dans la Commune urbaine d'Antananarivo par groupes d'âge, 2023
[Source : Certificats de décès, Direction de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène, CUA].

| Cause de décès | < 5 ans | 5-9 ans | 10-14 ans | 15-24 ans | 25-49 ans | 50-59 ans | > 60 ans | Total |
|----------------------|------------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| AVC | 11 | 1 | 1 | 16 | 405 | 309 | 719 | 1462 |
| IC | 8 | 2 | 5 | 29 | 166 | 102 | 424 | 736 |
| IRA | 201 | 10 | 8 | 27 | 108 | 62 | 218 | 634 |
| Autres | 1 321 | 137 | 88 | 496 | 2 255 | 1 195 | 2 968 | 8 460 |
| Toutes causes | 1 541 | 150 | 102 | 568 | 2 934 | 1 668 | 4 329 | 11 292 |

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 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

- **Excess mortality associated with the COVID-19 pandemic during the 2020 and 2021 waves in Antananarivo, Madagascar.** Rabarison JH*, Rakotondramanga JM*, Ratovoson R, Masquelier B, Rasoanomenjanahary AM, Dreyfus A, Garchitorena A, Rasambainarivo F, Razanajatovo NH, Andriamandimby SF, Metcalf CJ, Lacoste V, Heraud JM, Dussart P. *BMJ Glob Health*. 2023;8(7):e011801. doi: 10.1136/bmjgh-2023-011801. **IF : 8,1.**

V.2. Communications orales

- **Evaluation of the impact of influenza, SARS-CoV-2 and RSV on mortality in Antananarivo, Madagascar, 2016–2023.** Rabarison JH, Razanajatovo NH, Rasoanomenjanahary A, Randriambolamanantsoa TH, Heraud JM, Samuels A, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. 11-13 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Evaluation de la surmortalité associée à la pandémie de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar en 2020-2021.** Rabarison JH. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » des 125 ans de l'IPM. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Evaluation of the impact of influenza, SARS-CoV-2 and RSV on mortality in Antananarivo, Madagascar, 2016–2023.** Rabarison JH, Razanajatovo NH, Rasoanomenjanahary A, Lacoste V. The 9th European Scientific Working Group on Influenza meeting. 17-20 Septembre 2023. Valence, Espagne.

| Viro-Surv-Diarrhées | | | Surveillance des diarrhées fébriles et aiguës chez les enfants de moins 5 ans à Madagascar | | |
|---|--|---|--|---------------------------------|--|
| Correspondant : Iony Manitra RAZANAJATOVO | | Email : ionyr@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | | Date de rédaction 23/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Aina HARIMANANA , Unité d'EPI-RC, aharim@pasteur.mg - Tania CRUCITTI , Unité de Bactériologie Expérimentale, tcrucitti@pasteur.mg - Odile RIVOARILALA , UBE (jusqu'en novembre 2023) | | | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Financements : USAID Projet RISE | | | | | |
| Mots-clés : diarrhées fébriles, diarrhées aiguës, surveillance | | | | | |

I. Contexte et justification

Les diarrhées aiguës représentent un problème préoccupant chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays les moins développés socio-économiquement. C'est la raison pour laquelle la surveillance des diarrhées fébriles et des diarrhées aiguës chez les enfants de moins de 5 ans a été mise en place à Madagascar, en août 2018, en collaboration avec la Direction de la Veille Sanitaire, de la Surveillance Epidémiologique et de la Riposte (DVSSER). L'objectif de cette surveillance est d'établir un profil des pathogènes circulants responsables de diarrhées – virus, bactéries ou parasites – et d'identifier leur saisonnalité. 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. De 2019 à 2022, onze centres de surveillance biologique référents (CSB_R) ont été désignés pour participer à la surveillance des diarrhées dont Antananarivo (2), Antsirabe (1), Fianarantsoa (1) sur les hauts-plateaux, Mahajanga (1), Morondava (1) sur les côtes Ouest et Sud-Ouest respectivement, Toliara (1) dans le Sud, Toamasina (1) à l'Est, Antsiranana (1), Nosy-Be (1) et Antsohihy (1) au Nord de l'île. Ces onze CSBR ne couvrant pas les 23 régions, de nouveaux CSBR ont été identifiés.

II. Faits marquants de l'année

En 2023, dix nouveaux CSB_R ont été intégrés dans l'activité de surveillance des diarrhées dont l'île Sainte Marie (1) et Moramanga (1) dans la région Est, Manandona (1) et Ambositra (1) dans les régions hauts-plateaux axe Sud, Tsiroanomandidy (1) axe Moyen-Ouest, Ambanja (1) axe Nord et quatre sites à Analamanga avec Antananarivo Renivohitra (1), Avaradrano (2), Atsimondrano (1) pour un total de 21 sites actifs. Cependant, malgré l'augmentation du nombre de sites actifs et l'inclusion des diarrhées non-fébriles ou connues ayant un antécédent de fièvre, le nombre de prélèvements réceptionnés par semaine est très inférieur au nombre de prélèvements attendus (n=5 prélèvements/semaine/site) voire nul.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au cours de l'année 2023, 733 échantillons d'écouvillons rectaux d'enfants âgés de moins de 5 ans présentant des symptômes diarrhéiques fébriles ou aigus ont été collectés. L'âge médian des cas inclus était de 1,3 ans et 83,6% (613/733) étaient positifs à un ou plusieurs entéropathogènes testés. Une infection virale a été détectée dans 48,8% (358/733) des cas, une infection bactérienne dans 65,3% (479/733) et une infection parasitaire dans 7,6% (56/733). Pour 46,9% (344/733) des cas, des infections multiples ont été identifiées. La surveillance des diarrhées était marquée par la détection prédominante de bactéries entéropathogènes

Escherichia coli (ETEC, EPEC, EAEC) dans 54% des cas, de rotavirus dans 36% des cas, de *Shigella* spp. (17%) suivis des *Campylobacter coli/jejuni/lari* (13%) et des astrovirus dans 10% des cas. Le principal parasite détecté a été *Giardia intestinalis* qui représentait 5% des diagnostics de diarrhées (Figure 1).

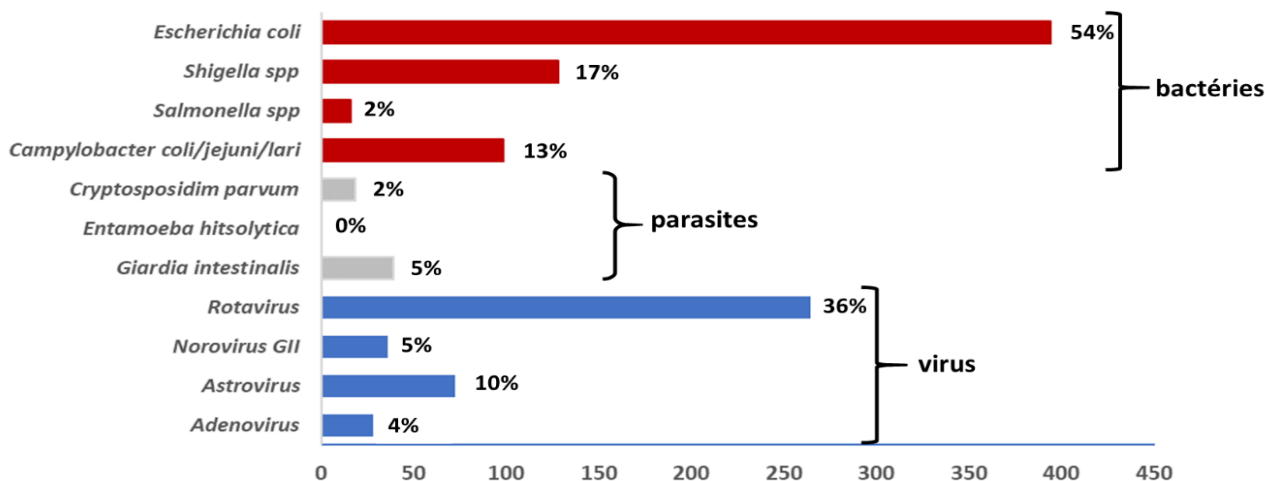


Figure 1 : Prévalence des pathogènes circulants détectés de janvier à décembre 2023.

La contribution de chaque CSB_R à cette surveillance est illustrée dans la figure 2, avec Antsirabe, Toamasina, Morondava, Nosy-Be suivis des nouveaux CSB_R Tsiroanomandidy et Andoharanofotsy les plus participatifs.

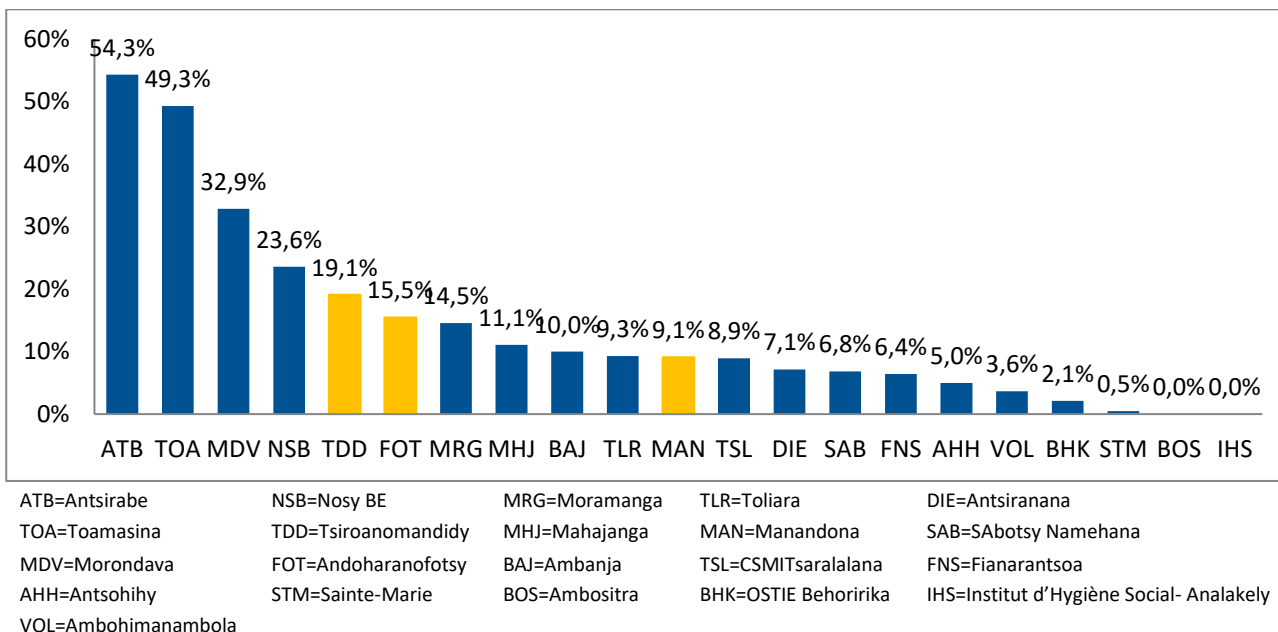


Figure 2 : Contribution de chaque CSB_R à la surveillance des diarrhées en 2023 (représentée par le nombre d'écouvillons rectaux envoyés par rapport au nombre attendu par CSB_R, en %).

IV. Impact

L'intégration des 10 nouveaux CSB_R depuis le mois d'avril 2023 n'a pas encore eu l'impact escompté sur les données de prévalence des différentes étiologies. La plupart des CSB_R, anciens comme nouveaux, n'ont pas recruté assez de patients ni envoyé assez de prélèvements. Parmi les nouveaux CSB_R, les plus actifs dans cette surveillance ont été les CSB-R de Tsiroanomandidy, Andoharanofotsy et Manandona, identifiés en jaune sur la figure 2. Nous nous attendions en théorie à recevoir plus de 5 000 prélèvements sur l'année. En

pratique, seuls 733 prélèvements ont été réceptionnés, soit 13,4% de l'objectif. Atteindre cet objectif reste encore un défi.

V. Productions scientifiques

V.1. Communications orales

- **Etiologies infectieuses des diarrhées à Madagascar : résultats de l'activité de surveillance en milieu communautaire de 2019 à 2022.** Razanajatovo IM. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| Viro-Surv-GIR | | Surveillance intégrée de la grippe et de la COVID-19 à Madagascar | |
|--|--|---|--|
| Correspondant : Vincent LACOSTE | | Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Norosoa RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, laurence@pasteur.mg | | Date de rédaction 20/02/2024 Lieux des travaux Madagascar | |
| Financements: Centers for Disease Control and Prevention CDC, Atlanta, USA (Cooperative Agreement no. NU51IP000932; USAID (Projet RISE, Cooperative Agreement no. 72068719CA00001) | | | |
| Mots-clés : Surveillance, grippe, infection respiratoire aigüe, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

La surveillance sentinelle de la grippe à Madagascar se base sur la surveillance des syndromes pseudogrippaux (ILI) et sur la surveillance des infections respiratoires aigües sévères (SARI). A ce jour, 21 CSB-R et 5 hôpitaux participent à la surveillance de la grippe et des IRA. Les objectifs principaux de cette surveillance sont de suivre en temps réel la circulation de la grippe et des autres virus respiratoires y compris le SARS-CoV-2 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 2023, le Centre National de Référence pour la Grippe (CNRG) a traité 3 264 prélèvements de patients présentant des symptômes ILI ou SARI (Tableau 1). L'âge médian des cas suspects était de 2,9 ans (1 jour à 98,7 ans) avec un ratio H/F de 1,01. Le taux de positivité grippale a été de 21,1% (690/3 264) dont 16% (522/3 264) de positifs pour la grippe A et 5,5% (178/3 264) pour la grippe B. Une circulation permanente de la grippe a été observée au cours de l'année 2023 avec un pic d'activité grippale dû au sous-type grippal A/H1N1pdm09 en janvier 2023 suivi d'un autre pic en aout 2023 dû au sous-type B/Victoria. Enfin, le dernier semestre de l'année a été marqué par une vague épidémique d'ampleur due au sous-type A/H3N2 (Figure 1).

En mars 2023, dix nouveaux CSB-R ont été mis en place pour renforcer le système de surveillance biologique. Ces nouveaux sites sont répartis au niveau de sept régions (Tableau 1). Au même moment, une reunion annuelle des CSB-R s'est tenue dans le but de présenter les résultats, discuter les difficultés rencontrées et parler des perspectives.

En avril 2023, le CNRG a reçu une délégation du CDC Atlanta (Dr. Shoshona Le et Mme Joyce Jones) afin d'effectuer une évaluation du laboratoire.

En aout 2023, une investigation pour une épidémie de fièvre a été menée par la DVSSER et l'IPM à la prison d'Antanimora : sur 18 prélèvements testés, 12 ont été testés positifs pour la grippe B.

Enfin, 181 prélèvements positifs en grippe détectés en 2023 ont été envoyés pour une caractérisation plus approfondie des virus circulants et pour l'adaptation de la composition vaccinale annuelle dont 121 au Centre Collaborateur OMS à Londres et 60 au CDC Atlanta.

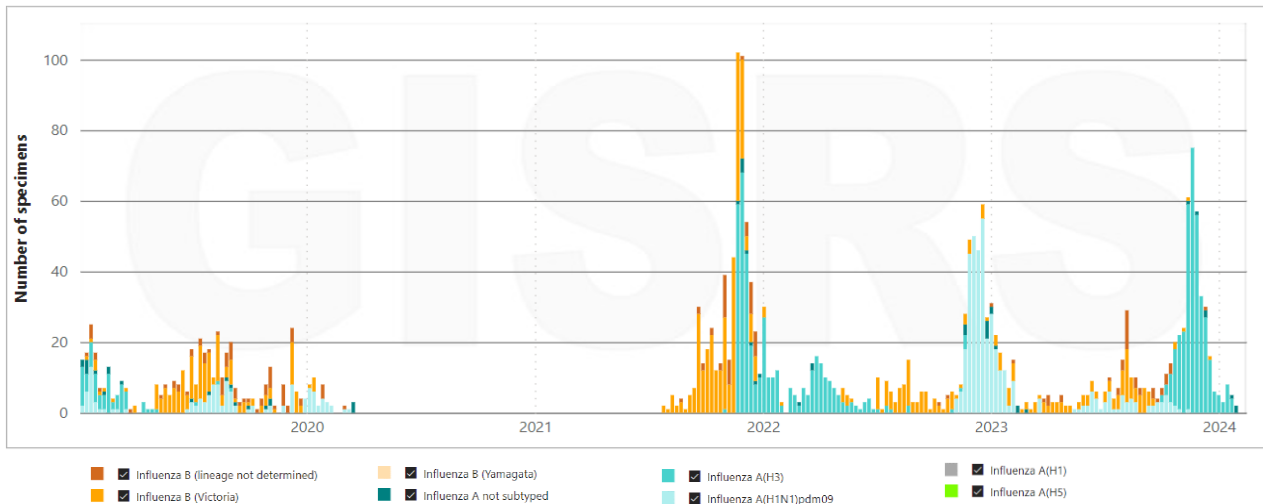


Figure 1 : Distribution des virus grippaux à Madagascar du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2023 [Source : CNR Grippe Madagascar, FluNet, *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)*].

II.2. Surveillance de la COVID-19

En 2023, 3 016 prélèvements reçus via le système de surveillance ont été testés pour le SARS-CoV-2. Un taux de positivité de 5,6% (169/3 016) a été obtenu. Le tableau 1 résume la provenance des prélèvements testés pour la grippe et le SARS-CoV-2 ainsi que la proportion de cas confirmés.

Concernant la surveillance génomique du SARS-CoV-2, au total 308 séquences génomiques ont été générées en 2023 à partir de 309 prélèvements testés. Seul le variant Omicron et ses sous-variants ont été détectés (Voir Fiche Viro-AFROSCREEN).

II.3. Contrôle de qualité externe

Pour la 10^{ème} année consécutive, le CNRG a obtenu un score de 100% au contrôle externe de la qualité (CEQ) de la grippe, coordonné par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'objectif de ce CEQ était de tester la capacité des laboratoires participants 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. Le même CEQ nous a permis d'obtenir un score maximal (100%) pour la détection moléculaire du SARS-CoV-2. Par ailleurs, un score de 80% pour l'exactitude du séquençage et de 100% pour l'interprétation et le lignage a été obtenu au CEQ organisé par la société OQUASTA concernant le séquençage génomique du SARS-CoV-2.

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 séquences génomiques du SARS-CoV-2 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).

Tableau 1 : Répartition des prélèvements 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 | Influenza | | SARS-CoV-2 | |
|------------------------|--------------|------------|--------------|------------|-------------|
| | | n | % | n | % |
| CHUMEA | 613 | 43 | 7,0% | 18 | 2,9% |
| Cenhosoa | 309 | 28 | 9,1% | 18 | 5,8% |
| CHU Toamasina | 286 | 25 | 8,7% | 8 | 2,8% |
| CHUMET* | 248 | 8 | 3,2% | / | 0,0% |
| CSB-R Antsirabe | 244 | 81 | 33,2% | 18 | 7,4% |
| CSB-R Nosy Be | 180 | 32 | 17,8% | 7 | 3,9% |
| CSB-R Toamasina | 177 | 62 | 35,0% | 13 | 7,3% |
| CSB-R Toliary | 152 | 42 | 27,6% | 8 | 5,3% |
| CSB-R Mahajanga | 150 | 59 | 39,3% | 15 | 10,0% |
| CSB-R Sabotsy Namehana | 117 | 41 | 35,0% | 7 | 6,0% |
| CSB-R Manandona | 115 | 41 | 35,7% | 6 | 5,2% |
| CSB-R Andoharanofotsy | 113 | 77 | 68,1% | 4 | 3,5% |
| CSMI Tsaralalàna | 104 | 25 | 24,0% | 7 | 6,7% |
| CSB-R Antsohihy | 93 | 36 | 38,7% | 4 | 4,3% |
| CSB-R Fianarantsoa | 86 | 24 | 27,9% | 4 | 4,7% |
| CSB-R Behoririka | 67 | 16 | 23,9% | 9 | 13,4% |
| CSB-R Ambohimambola | 31 | 10 | 32,3% | 0 | 0,0% |
| CHU Fianarantsoa | 29 | 2 | 6,9% | 1 | 3,4% |
| CSB-R Morondava | 27 | 3 | 11,1% | 3 | 11,1% |
| CSB-R Ambanja | 15 | 4 | 26,7% | 2 | 13,3% |
| CSB-R Ambositra | 11 | 1 | 9,1% | 0 | 0,0% |
| CSB-R Sainte Marie | 11 | 5 | 45,5% | 0 | 0,0% |
| CSB-R Antsiranana | 5 | 2 | 40,0% | 0 | 0,0% |
| CSB-R Tsiroanomandidy | 3 | 1 | 33,3% | 0 | 0,0% |
| CHUSSPA | 2 | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |
| Autre | 76 | 22 | 28,9% | 17 | 22,4% |
| Total | 3 264 | 690 | 21,1% | 169 | 5,6% |

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 ; CHUSSPA : Centre Hospitalier Universitaire de Soins et de Santé Publique Analakely ; Autre : prélèvements provenant du dispensaire IPM ou des investigations de fièvres. *Les prélèvements provenant du CHUMET n'ont pas été testés pour le SARS-CoV-2. De ce fait, le nombre total de prélèvements testés pour le SARS-CoV-2 a été de 3 016.

IV. Productions scientifiques

I.1. Publications

- **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*. 2023;15(1):12. doi: 10.3390/v15010012.
- **A multi-country phase 2 study to evaluate the suitcase lab for rapid detection of SARS-CoV-2 in seven Sub-Saharan African countries: Lessons from the field.** Ceruti A*, Dia N*, Bakarey AS*, Ssekitoleko J*, Andriamandimby SF*, Malwengo-Kasongo P*, Ahmed RHA*, Kobiakla RM, Heraud JM, Diagne MM, Dione MHD, Dieng I, Faye M, Faye O, Rafisandratanantsoa JT, Ravalohery JP, Raheinandrasana C, Randriambolamanantsoa TH, Razanajatovo N, Razanajatovo I, Rabarison JH, Dussart P, Kyey-Tuffuor L, Agbanyo A, Adewumi OM, Fowotade A, Raifu MK, Okitale-Talunda P,

Kashitu-Mujinga G, Mbelu-Kabongo C, Ahuka-Mundeke S, Makaka-Mutondo A, Abdalla EM, Idris SM, Elmagzoub WA, Ali RH, Nour EOM, Ebraheem RSM, Ahmed HHH, Abdalla HE, Elnegoumi M, Mukhtar I, Adam MAM, Mohamed NYI, Bedri SA, Hamdan HM, Kisekka M, Mpumwiire M, Aloyo SM, Wandera JN, Agaba A, Kamulegeya R, Kiprotich H, Kateete DP, Kadetz P, Truyen U, Eltom KH**, Sakuntabhai A**, Okuni JB**, Makiala-Mandanda S**, Lacoste V**, Ademowo GO**, Frimpong M**, Sall AA**, Weidmann M**, El Wahed AA**. *J Clin Virol.* 2023;162:105422. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105422.

I.2. Communications orales

- **Circulation des virus respiratoires depuis la pandémie de SARS-CoV-2 à Madagascar.** Razanajatovo NH. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

I.3. Communications affichées

- **Influenza circulation before and since the pandemic of SARS-CoV-2 in Madagascar.** Razanajatovo N, Randrianasolo L, Rabarison J, Ankasitrahana MF, Randriambolamanantsoa TH, Raherinandrasana AH, Ratsimbazafy A, Heraud JM, Dussart P, Samuels AM, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. 11-13 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.

| Viro-Surv-GripAvi | | Surveillance de la grippe aviaire chez les volailles vivantes à Madagascar | |
|--|---|--|--|
| Correspondant : Vincent LACOSTE | Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 20/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Norosoa RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Henintsoa RAVOLOLONA , Unité de Virologie, ravololona@pasteur.mg | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Financements : Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, USA (Cooperative Agreement no. NU51IP000932) | | | |
| Mots-clés : Surveillance, grippe aviaire, volailles, Madagascar | | | |

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/H9 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 d'oiseaux migrateurs sont nécessaires. Cette surveillance est essentielle pour pouvoir mettre en place des mesures de prévention et de lutte adéquates. Elle permet également l'accès aux marchés internationaux de volailles et des œufs à couver. Cette surveillance est réalisée en collaboration avec le Direction des Services Vétérinaires au sein du Ministère de l'Agriculture et de l'Élevage malgache.

II. Faits marquants de l'année

De janvier à décembre 2023, un total de 3 775 prélèvements de gorge et de cloaque issus de 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 6,9% (262/3 775). La répartition des positifs selon les espèces de volaille a indiqué une prévalence grippale de 11,5% (232/2 018) chez les canards, 1,5% (19/1 250) chez les poulets et 2,2% (11/507) chez les oies (Tableau 1). En considérant la provenance des volailles détectées positives (n=262), nous avons remarqué que la plupart provenaient de la région de Vakinankaratra (n=125), d'Analamanga (n=46) et d'Alaotra Mangoro (n=37). L'analyse des sous-types grippaux a révélé la présence du virus A/H9 faiblement pathogène chez 71 canards et 14 poulets. Sept canards ont été détectés positifs en A/H7. Aucun cas de virus A/H5 hautement pathogène n'a été détecté. D'autre part, aucun signalement d'oiseau mort ni d'évènement inhabituel n'a été reçu au cours de la période reportée.

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 (%) | A/H9 | A/H7 |
|--------------|--------------|-------------------|-----------------|----------------|
| Canard | 2 018 | 232 (11,5) | 71 (3,5) | 7 (0,3) |
| Poulet | 1 250 | 19 (1,5) | 14 (1,1) | 0 (0,0) |
| Oie | 507 | 11 (2,2) | 0 | 0 (0,0) |
| Total | 3 775 | 262 (6,9) | 85 (2,3) | 7 (0,2) |

III. Impact

Ce système de surveillance a permis de décrire la présence de virus grippaux chez les volailles et d'établir l'origine probable des souches circulantes. A plus long terme, ce système nous permettra d'évaluer le risque de contamination chez les marchands de volailles et les éleveurs. Les échantillons positifs ont été envoyés à la fin de l'année au Centre Collaborateur OMS pour un séquençage génomique et pour caractériser de manière approfondie les souches malgaches. Par ailleurs, ces données seront considérées lors de la mise à jour de la composition vaccinale contre la grippe aviaire.

IV. Productions scientifiques

IV.1. Communications orales

- **Etude pilote : Circulation de la grippe aviaire chez les volailles domestiques à Antananarivo.** Ravololona H. 6^{ème} édition du Forum de la Recherche. 29-30 Juin 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
- **Surveillance de la grippe aviaire à Madagascar.** Ravololona H. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| Viro-Surv-MR | | Surveillance de la rougeole et de la rubéole à Madagascar | |
|---|---|---|--|
| Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY | Email : richter@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 26/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg | | Lieux des travaux Tous les districts de Madagascar | |
| Financements : Organisation Mondiale de la Santé | | | |
| Mots-clés : Surveillance, Rougeole, Rubéole, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

La surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar a démarré après les campagnes de 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'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a pour mission de diagnostiquer l'infection par les virus de la rougeole et de la rubéole chez les patients suspects. Les prélèvements biologiques (sang, écouvillons gingivaux) des cas suspects prélevés par les centres de santé sur tout le territoire Malgache 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) sur la détection moléculaire à partir d'écouvillons gingivaux.

II. Faits marquants de l'année

En 2023, le LNR a reçu 1 772 échantillons biologiques : 1 765 sérums et 7 prélèvements gingivaux. Ces échantillons provenaient de 1 772 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 98,1% (1 739/1 772). Le taux de performance relative à la réception des échantillons dans les 3 jours qui suivent la collecte a été de 52,6% (932/1 772). Par ailleurs, pour la détection des IgM antirougeoleux, il est recommandé de prélever le sang entre le 4^{ème} et le 28^{ème} jour post-éruption. En 2023, sur les 1 765 échantillons reçus pour le diagnostic, seuls 595 (33,7%) suivaient cette recommandation. La majorité des sérums (1 158, soit 66,3%) ont été prélevés dans les 3 jours suivant l'éruption et 12 (0,7%) au-delà de 28 jours. Ce taux d'adéquation des échantillons était donc très en-dessous des objectifs attendus (> 90%). Le test moléculaire pour la détection de virus sur les 7 prélèvements gingivaux s'est révélé négatif.

Sur le plan épidémiologique, l'âge médian des patients était de 7 ans (0 à 76 ans) avec une sex-ratio (H:F) de 0,97 (869/896). Seuls 687 (38,9%) patients avaient des antécédents de vaccination contre la rougeole. Quant au taux de notification de cas par 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 2023. Globalement, en 2023, seuls 81 prélèvements (4,6%) se sont révélés positifs en IgM antirougeoleux, 1 666 (94,4%) ont donné un résultat négatif, et 18 (1,0%) avaient un résultat indéterminé ou douteux. Du mois d'avril au mois de juin, nous avons observé une augmentation du nombre de cas positif en IgM rubéole. Ce taux de détection est resté stable entre juillet et décembre, aux alentours de 11% à 21,4% (Figure 1).

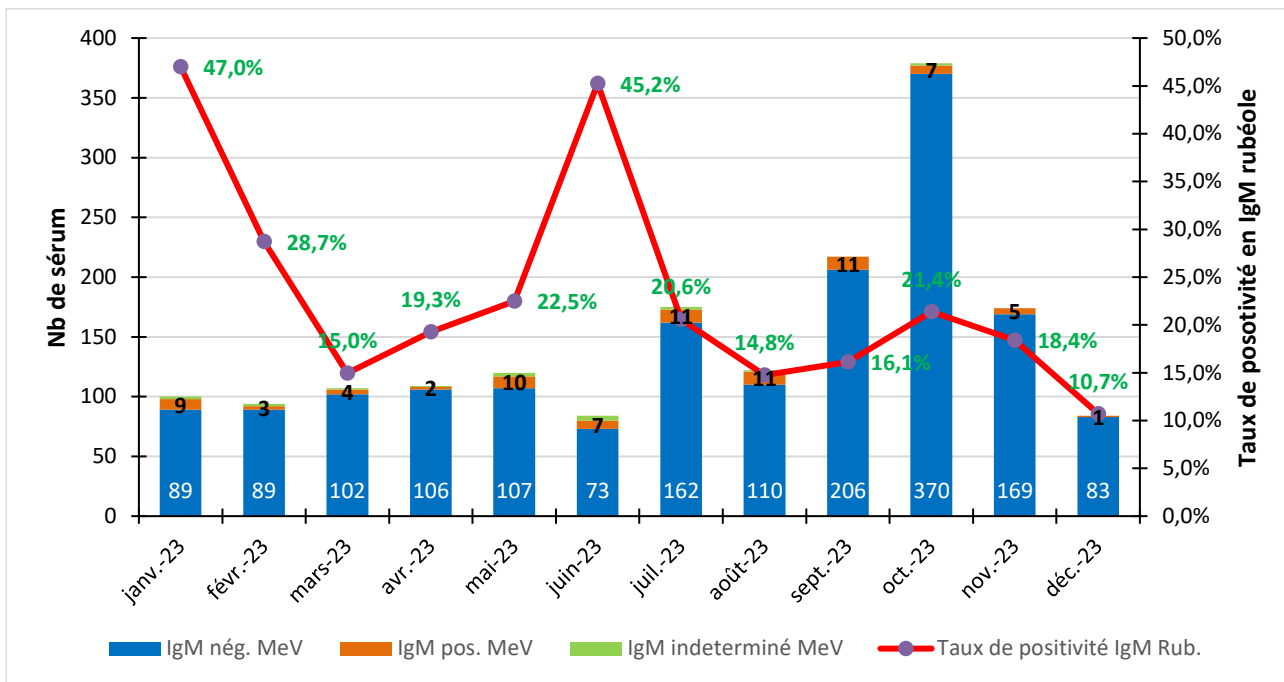


Figure 1 : Résultats des tests d'IgM rougeole sur des prélèvements de sérum et taux de positivité en IgM rubéole en 2023.

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). Comme il y a eu peu des positifs en IgM antirougeoleux, nous avons testé tous les prélèvements de sérum pour la rubéole. Ainsi, sur les 1 765 échantillons testés, 387 (21,9%) ont donné un résultat positif et 31 (1,8%) un résultat indéterminé.

Dans le cadre du contrôle qualité, suite aux contraintes budgétaires, nous avons été contraints de regrouper les envois des échantillons de sérum au Laboratoire Régional de Référence au NICD (National Institute for Communicable Diseases) à Johannesburg en Afrique du Sud. En 2023, nous avons pu envoyer les échantillons des 1^{er} et 2^{ème} trimestres. Nous avons eu une concordance de résultats en IgM rougeole de 95,1% (58/61) et en IgM rubéole de 96,7% (59/61). Les ré-analyses des échantillons ayant donné des résultats discordants ont permis de confirmer les résultats trouvés par le Laboratoire Régional. Ces résultats ont été rapportés dans notre base des données et envoyés à la Direction de Programme Elargi de Vaccination. 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 2023.

Depuis 2020, les techniques moléculaires pour la détection et le génotypage des virus de la rougeole et de rubéole ont été mises en place au laboratoire. Le test de compétence, pour l'année 2023, 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 renforcer la surveillance coordonnée 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 depuis 2022. En outre, le faible

taux d'adéquation des prélèvements (33,7%) démontre la nécessité de mettre en place des mesures correctives à l'endroit des agents de santé.

IV. Productions scientifiques

IV.1. Communications orales

- **Measles virus genotypes circulating in Madagascar, 2018-2019 outbreaks.** [Razafindratsimandresy R](#), [Andrianiriana E](#), [Raharinantoanina J](#), [Lacoste V](#). Réunion des directeurs des laboratoires de rougeole et rubéole du réseau Afrique. 28 au 30 Novembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.

| Viro-Surv-Polio-Env | | Surveillance de la circulation des poliovirus dans l'environnement | |
|--|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Jonhson RAHARINANTOANINA | | Email : email@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 23/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg - Vincent LACOSTE , Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg | | Lieux des travaux Madagascar Île Maurice | |
| Financements : Organisation Mondiale de la Santé (OMS) | | | |
| Mots-clés : Surveillance environnementale, entérovirus, poliovirus, eaux usées | | | |

I. Contexte et justification

La poliomyélite est une maladie très 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) en sont les agents étiologiques. Cette maladie peut cependant être évitée par la vaccination en utilisant deux types de vaccins, oraux (VPO) et injectables (VPI).

L'Unité de Virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) héberge le Laboratoire National de Référence (LNR) pour la poliomyélite depuis 1996. En Aout 2015, le LNR a mis en place la SE afin de renforcer et de compléter les données épidémiologiques de la SH. Contrairement à la surveillance des cas de PFA (où 1 cas = 1 patient), la SE consiste à collecter au moins 1 litre d'eaux usées dans un canal couvrant une large population (100 000 à 300 000 habitants). En 2023, le LNR a traité des échantillons d'eaux usées provenant de trente-deux sites d'études dont vingt-huit situés à Madagascar et quatre à l'île Maurice. Ces sites sont répartis au niveau de sept zones : neuf sites à Antananarivo renivohitra (ANT), cinq à Mahajanga I (MAH), trois à Toliara I (TOL), trois à Taolagnaro (TLG), trois à Toamasina I (TOA), trois à Antsiranana I (ATI), deux à Antsohihy (ATS), pour Madagascar. A l'île Maurice, les quatre sites sont situés à Montagne Jaquot (MJS) dans le district de Port Louis, St Martin (SMS) de Black River, Grand Baie (GBS) de la Rivière du Rempart et Baie du Tombeau (BTS) de Pamplémousses.

II. Faits marquants de l'année

Au cours de l'année 2023, 570 échantillons d'eaux usées ont été collectés. Cinq cent cinquante et un (96,7%) provenaient d'un des 28 sites d'études de Madagascar et 19 (3,3%) étaient issus de l'île Maurice. Le LNR Polio a envoyé pour séquençage (Sanger) 207 PV1 discordants (PV1 disc.). Deux cent cinq (99%) ont été confirmés comme étant des poliovirus de type 1 dérivés de la souche vaccinale (VDPV1), et deux (1%) des souches vaccinales de type Sabin-Like 1 (PV-SL1). Parmi les souches circulantes de VDPV1, 196 (95.6%) provenaient d'Antananarivo-Renivohitra, sept (3,4%) de Mahajanga I et deux (1%) de Taolagnaro (Figure 1). La détection de ces cVDPV1 à partir de 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 57 substitutions nucléotides (1,3 à 6,3%) 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 donc circulé dans l'environnement sur une période allant de 16 à 75 mois autrement dit depuis 2016/2017. Face à cette épidémie de cVDPV1, quatre campagnes de vaccination de riposte ont été organisées par le Ministère de la Santé Publique avec ses partenaires (OMS, UNICEF, GAVI, ...) aux mois de mai, juillet, septembre et octobre 2023. Suite à ces différentes campagnes, la transmission de ces VDPV1 semble avoir été stoppée. De fait, le dernier cas de VDPV1 a été détecté le 16 septembre 2023. Il provenait d'un cas de PFA dans le district de Maevatanana (Nord-Ouest).

Par ailleurs, avec l'appui de l'OMS, la technique de détection directe par séquençage Nanopore (DDNS pour *Direct Detection by Nanopore Sequencing*) a été mise en place au niveau du LNR Polio afin de réduire les délais de rendu des résultats (d'au moins 14 jours), qui doivent être au maximum de 35 jours après la réception des échantillons. Ceci va permettre dans le futur d'accélérer la réponse à toute nouvelle épidémie de poliovirus. Enfin, le LNR doit faire l'acquisition d'un séquenceur de type Sanger afin d'éviter d'envoyer pour séquençage des échantillons au laboratoire régional de référence (LRR) ce qui devrait limiter les coûts et les délais de rendu de résultats.

De janvier à décembre 2023, quatre missions de supervision formative sur terrain ont été effectuées en collaboration avec le Ministère de la santé (DPEV) et les agents sur le terrain.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

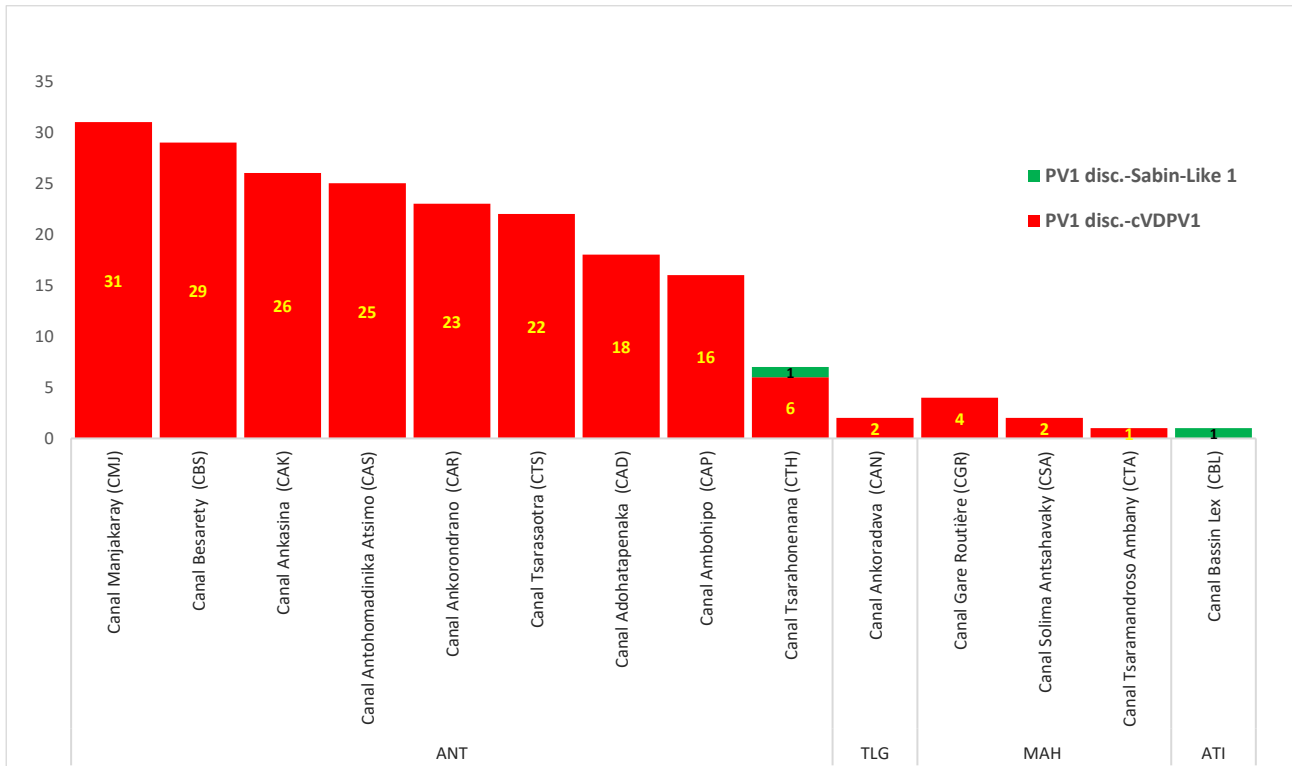
Pour l'année 2023, le LNR-Polio a traité 570 échantillons d'eaux usées dont 189 (33,2%) provenaient d'ANT, 105 (18,4%) de MAH, 63 (11,1%) de TLG, 60 (10,5%) de TOL, 60 (10,5%) d'ATI, 38 (6,7%) d'ATS, 36 (6,3%) de TOA, 5 (0,9%) de Pamplémousses, 5 (0,9%) de Port Louis, 5 (0,9%) de la Grande Rivière Noire et 4 (0,7%) de la Rivière du Rempart Flacq. Pour isoler les virus, le concentrat de chaque prélèvement a été inoculé dans cinq tubes de cellules L20B (lignée cellulaire spécifique pour isoler les PV) et un tube de cellules RD (lignée permissive aux entérovirus). A partir des 570 échantillons collectés, 3 420 inoculations sur cellules ont été effectuées.

Le tableau 1 détaille les résultats d'isolement viral par échantillon et par zone d'étude : 392 (68,8%) étaient positifs en entérovirus (EV). Parmi ceux-ci, 195 (49,7%) isolats étaient des entérovirus non Polio (EVNP) ; 107 (27,3%) étaient suspectés pour les PV ; 90 (23,0%) étaient un mélange de PV et d'EVNP (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultat de l'isolement viral des échantillons d'eaux usées par zone de collecte en 2023.

| District | Suspect PV (%) | EVNP (%) | Mélange PV+EVNP (%) | Pos. EV (%) | Neg. EV (%) | Echantillons (%) |
|---------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Antananarivo (Centre) | 77 (72,0) | 45 (23,1) | 63 (70,0) | 185 (47,2) | 4 (1,0) | 189 (33,2) |
| Mahajanga I (Nord-Ouest) | 14 (13,1) | 60 (30,8) | 18 (20,0) | 92 (23,5) | 13 (3,3) | 105 (18,4) |
| Taolagnaro (Sud-Est) | 2 (1,9) | 19 (9,7) | 4 (4,4) | 25 (6,4) | 38 (9,7) | 63 (11,1) |
| Toliara I (Sud-Ouest) | 4 (3,7) | 13 (6,7) | 2 (2,2) | 19(4,8) | 41 (10,5) | 60 (10,5) |
| Antsiranana I (Nord) | 4 (3,7) | 29 (14,9) | 3 (3,3) | 36 (9,2) | 24 (6,1) | 60 (10,5) |
| Antsohihy (Nord-Ouest) | 2 (1,9) | 7 (3,6) | 0 (0,3) | 9 (2,3) | 29 (7,4) | 38 (6,7) |
| Toamasina I (Est) | 4 (3,7) | 14 (7,2) | 0 (0,0) | 18 (4,6) | 18 (4,6) | 36 (6,3) |
| Black River (Ouest) | 0 (0,0) | 5 (2,6) | 0 (0,0) | 5 (1,3) | 0 (0,0) | 5 (0,9) |
| Rivière du Rempart (Nord) | 0 (0,0) | 2 (1,0) | 0 (0,0) | 2 (0,5) | 3 (0,8) | 5 (0,9) |
| Pamplémousses (Ouest) | 0 (0,0) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1 (0,2) | 4 (1,0) | 5 (0,9) |
| Port Louis (Nord-Ouest) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 4 (1,0) | 4 (0,7) |
| Total | 107 (27,3) | 195 (49,7) | 90 (23,0) | 392 (68,8) | 178 (31,2) | 570 (100) |

PV : Poliovirus, EVNP : entérovirus non poliovirus, Pos. : positif, Nég. : Négatif



PV1 disc. : Poliovirus discordants, **cVDPV1** : poliovirus dérivés du vaccin de type 1 ; **ANT** : Antananarivo, **TLG** : Taolagnaro ; **MAH** : Mahajanga, **ATI** : Antsiranana.

Figure 1 : Distribution géographique des cVDPV1 détectés au niveau des sites environnementaux.

IV. Impact

Les données de la surveillance effectuée par le LNR Polio ont permis de suivre la transmission interhumaine et environnementale des cVDPV1 à Madagascar. Ces données de surveillance environnementale (SE) et humaine (SH) ont permis de suivre l'origine et l'évolution de la flambée épidémique. Ainsi, la première souche virale a été confirmée dans le district de Farafangana (Est) en septembre 2020 chez un cas de PFA et la dernière a été identifiée à Maevatanana également chez un cas de PFA. L'arrêt de la transmission virale a été obtenue grâce aux efforts déployés par le Ministère de la Santé et ses partenaires en menant des campagnes de vaccination nationales aux mois de mai, juillet, septembre et octobre 2023. La persistance de ces cas de VDPV1 depuis fin 2020 peut s'expliquer par la faible couverture vaccinale de la population Malagasy vis-à-vis de la poliomyélite en raison d'une certaine réticence de la population envers la vaccination. Par ailleurs, les flux migratoires de la population de la région du Sud-Sud-Est (foyer épidémique) vers la capitale ou vers d'autres régions ont participé à leur diffusion.

Le LNR joue un rôle primordial, au travers de ses activités de surveillance humaine et environnementale, et de ses liens avec le ministère de la santé et l'OMS, pour l'éradication de la polio au niveau mondial et dans le maintien de la certification de Madagascar en tant que « pays libre de polio ».

V. Productions scientifiques

V.1. Communications orales

- Large circulation des souches de poliovirus dérivées du vaccin dans des échantillons cliniques et environnementaux à Madagascar. Raharinantoanina J, Joffret ML, Bessaud M, Rakoto D, Dussart P,

Lacoste V, Razafindratsimandresy R. 6^{ème} édition du Forum de la Recherche. 29-30 Juin 2023. Fianarantsoa, Madagascar.

- **Première détection de VDPV1 dans les eaux usées à Madagascar.** Raharinantoanina J, Joffret ML, Bessaud M, Rakoto D, Lacoste V, Razafindratsimandresy R. Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement, 1^{ère} édition, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

V.2. Communications affichées

- **Première détection de VDPV1 dans les eaux usées liée à des échantillons cliniques provenant d'épidémies de cas humains suspects de poliomyélite à Madagascar.** Raharinantoanina J, Lacoste V, Razafindratsimandresy R. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| Viro-Surv-Polio-PFA | | Surveillance des paralysies flasques aiguës et de la poliomyélite à Madagascar | |
|---|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY | | Email : richter@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 26/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY , Unité de Virologie, richter@pasteur.mg | | Lieux des travaux Tous les districts de Madagascar | |
| Financements : Organisation Mondiale de la Santé | | | |
| Mots-clés : Surveillance, Poliovirus, PFA, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

La surveillance des paralysies flasques aiguës (PFA) et de la poliomyélite entre dans le cadre des objectifs de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour l'éradication des poliovirus sauvages (PVS). Le Laboratoire National de Référence (LNR) pour la poliomyélite de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est un Centre de Référence OMS Inter-Pays. Il assure le diagnostic d'infection par les poliovirus (PV) des cas de PFA notifiés à l'île Maurice, dans l'Union des Comores et à Madagascar. Cependant, en raison de problèmes logistiques pour le transport aérien des prélèvements, les Comores n'envoient plus leurs échantillons à Madagascar depuis 2016. Ils les adressent au « *Kenya Medical Research Institute* », KEMRI basé à Nairobi, Kenya.

II. Faits marquants de l'année

Depuis avril 2018, l'étude de la circulation des poliovirus chez les enfants sains de moins de 15 ans a été mise en place au niveau de deux districts (Maintirano et Antsalova) de la région Melaky. Les résultats pour l'année 2023 sont rapportés dans la figure 1. Il est à noter que l'équipe du district d'Antsalova n'a pas envoyé d'échantillons de selles aux mois d'août et d'octobre à décembre 2023. Au total, 299 prélèvements ont été reçus au laboratoire. Le taux moyen de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) en 2023 a été de 21,1%, ce qui est supérieur au critère de la surveillance de PFA ($\geq 10\%$). De plus, treize prélèvements ont montré la présence de poliovirus vaccinal ou « Sabin-like » (SL) (un PV1-SL et douze PV3-SL). En avril, quatre souches de virus dérivés de poliovirus vaccinal (VDPV) de type 1 ont été détectés dans le district de Maintirano (Figure 1).

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). Le point focal de district envoie 45 prélèvements de selles (en raison de cinq par fokontany) par mois au LNR. Ainsi, 540 échantillons ont été reçus au niveau du laboratoire. Les résultats des tests d'isolement viral ont montré que 63 (11,7%) de ces prélèvements étaient positifs en ENPV. Des poliovirus vaccinaux de type 1 et 3 ont été détectés dans 23 échantillons (deux mélanges de PV1 + 3-SL et vingt-un PV3-SL) (Figure 2).

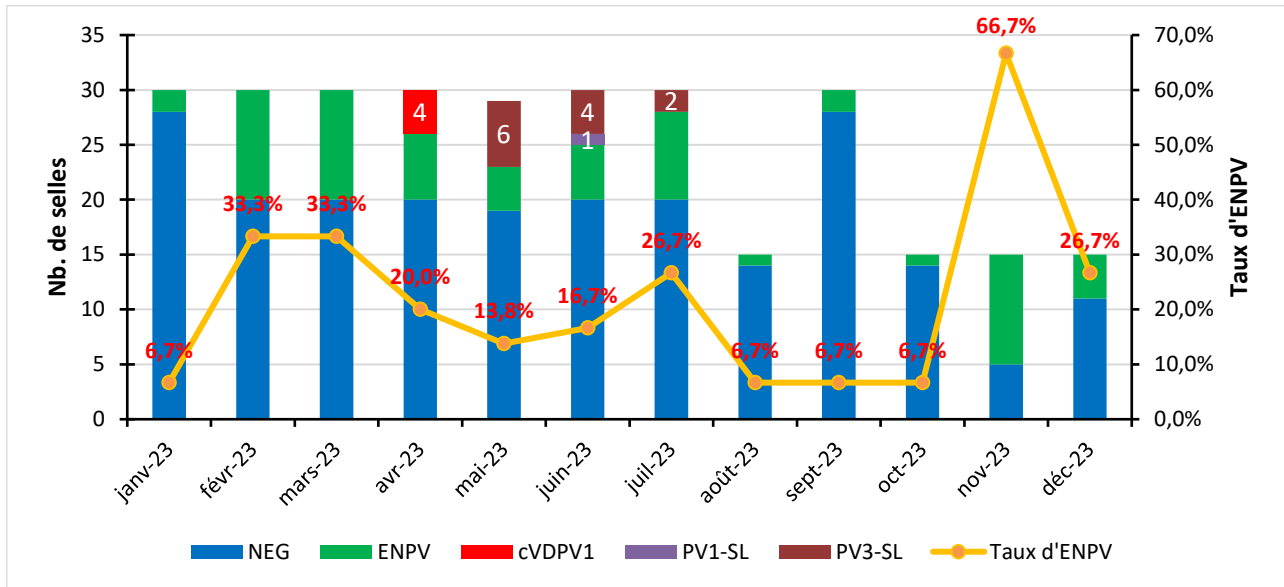


Figure 1 : Résultats de l'isolement viral et taux de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) dans les selles d'enfants sains de la région Melaky en 2023.

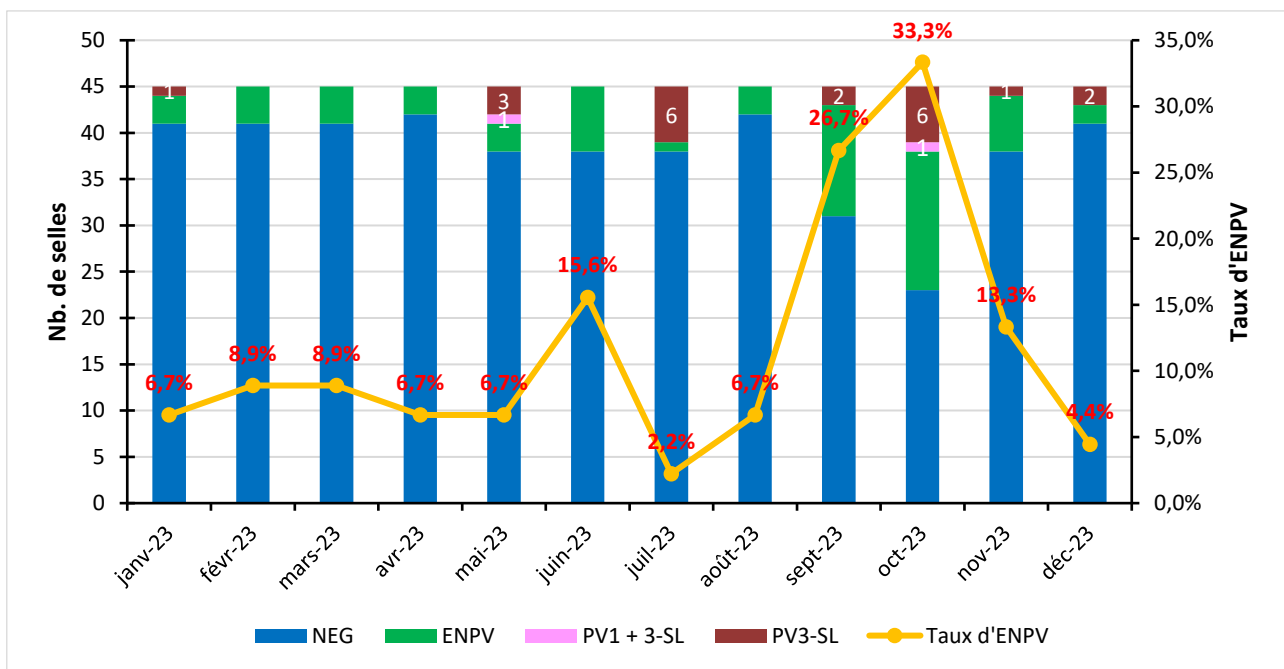


Figure 2 : Résultat de l'isolement viral et du taux de détection d'entérovirus non-polio (ENPV) dans les selles d'enfants sains du district de Tsihombe dans la région Androy en 2023.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2023, le laboratoire a analysé 3 312 échantillons de selles parmi lesquels 2 821 (85,2%) étaient issus de cas de PFA et 491 (14,8%) de sujets contacts. Parmi les cas de PFA, onze cas (22 selles) provenaient de l'île Maurice, 1 406 cas (2 799 selles) de Madagascar. Tous les prélèvements en provenance de l'île Maurice étaient conformes (1 cas avec 2 selles collectées à 24h-48h d'intervalle et dans les 14 jours après le début de

la maladie). Parmi ces derniers, trois prélèvements de selles (pour deux cas de PFA) étaient positifs en entérovirus non polio (ENPV) (Tableau 1).

L'isolement sur cellules et/ou l'analyse moléculaire ont permis d'identifier 381 ENPV, 159 PV1-SL, 116 PV3-SL, 69 mélanges de PV1+3-SL et 52 VDPV1 (Tableau 1). Les virus VDPV1 ont été isolés à partir de 52 prélèvements obtenus de 23 cas de PFA (43 prélèvements) et neuf prélèvements des cas contacts de PFA. Ils étaient répartis au niveau de quatorze districts de onze régions de Madagascar. La divergence nucléotidique par rapport à la souche de référence (Sabin1) variait de 4,9 à 6,3%. Considérant que 1% de divergence nucléotidique correspond à une année de circulation du virus dans la nature, ces virus ont circulé dans l'environnement pendant 58 à 75 mois avant leur isolement (Tableau 2).

En termes de performance de la surveillance, 92,5% des échantillons ont été collectés en adéquation avec les recommandations. Par rapport aux trois années précédentes de surveillance, l'année 2023 a montré une nette régression sur la durée d'acheminement des échantillons du terrain au laboratoire (≤ 72 h). Le taux d'isolement d'ENPV a été de 11,6% (381/3 290) (Tableau 3). Il était de 10,6% (298/2 799) chez les cas de PFA et de 16,9% parmi les sujets contacts (83/491).

En 2023, les 114 districts sanitaires de Madagascar (100%) ont notifié au moins un cas de PFA.

Tableau 1 : Nombre des cas de PFA notifiés par pays et souches isolées en 2023.

| Pays | Nb. de cas (Nb. de selles) | Contacts | Nb. d'isolats identifiés* |
|-------------|----------------------------|----------|--|
| Madagascar | 1 406 (2 799) | 491 | 381 ENPV ; 159 PV1-SL ; 116 PV3-SL ; 69 PV 1+3-SL ; 52 VDPV1 |
| Ile Maurice | 11(22) | 0 | 3 ENPV |

* ENPV : Entérovirus non polio ; PV-SL : Poliovirus Sabin-like ; VDPV : Virus dérivé de poliovirus vaccinal

Tableau 2 : Caractéristiques des VDPV1 isolés en 2023.

| Régions | Districts | Nb. cas (selles) | Nb. contacts | Date de collecte | Divergence nucléotidique (%) | Temps de circulation (mois) |
|----------------------|------------------------------|------------------|--------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Boeny | Ambato-boeny | 2(4) | 0 | Sem 24-34 | 5,8-5,9 | 70-71 |
| Boeny | Marovoay | 3(6) | 0 | Sem 30-31 | 5,2-6,3 | 66-75 |
| Betsiboka | Maevatanana | 1(1) | 0 | Sem 37 | 6,2 | 74 |
| Atsinanana | Mahanoro | 1(2) | 0 | Sem 10 | 5,7-6,0 | 69-72 |
| Menabe | Belo-Tsiribihina | 1(1) | 0 | Sem 01 | 5,3 | 64 |
| Sofia | Mampikony | 1(2) | 0 | Sem 24 | 5,8 | 70 |
| Haute Matsiatra | Fianarantsoa I | 1(2) | 0 | Sem 28 | 5,6 | 68 |
| Melaky | Maintirano | 0 | 6* | Sem 17 - 27 | 4,9-6 | 58-72 |
| Androy | Ambovombe | 1(2) | 1 | Sem 52 (2022)- Sem 08 | 5,2 | 66 |
| Androy | Bekily | 1(2) | 0 | Sem 30 | 5,7-5,8 | 68-70 |
| Ihorombe | Ihosy | 1(2) | 0 | Sem 19 | 5,6 | 68 |
| SAVA | Sambava | 1(1) | 0 | Sem 30 | 5,8 | 70 |
| Analamanga | Antananarivo Renivohitra | 8(16) | 2 | Sem 52 (2022)- Sem 18 | 5,3-5,8 | 64-70 |
| Analamanga | Antananarivo Atsimondrano | 1(2) | 0 | Sem 04 | 5,3 | 64 |
| Récapitulatif | | 23 (43) | 9 | Sem 52 (2022)- Sem37 | 4,9-6,3 | 58-75 |

Sem : semaine ; * : 4 virus ont été isolés chez les enfants inclus dans la surveillance des enfants sains.

Tableau 3 : Performances de la surveillance des cas de PFA à Madagascar de 2020 à 2023.

| Critères | Performance attendue | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---|----------------------|-------|-------|-------|-------|
| Nombre de cas de PFA | 176 | 635 | 604 | 644 | 1 406 |
| Nombre d'échantillons analysés | 352 | 2 515 | 1 654 | 1 531 | 3 290 |
| Echantillons adéquats | ≥ 80% | 92,5% | 96,4% | 96,3% | 92,5% |
| Réception au labo ≤ 3 jours | ≥ 80% | 53,0% | 68,4% | 66,6% | 38,0% |
| Rendu des résultats ≤ 14 jours | ≥ 80% | 54,8% | 93,5% | 95,1% | 66,4% |
| Taux d'Entérovirus non polio isolés | ≥ 10% | 11,8% | 12,7% | 12,4% | 11,6% |
| Poliovirus isolés | - | 29 | 127 | 87 | 396 |
| Résultat "Proficiency test" isolement | ≥ 90% | 100% | 90% | 100% | - |
| Résultat "Proficiency test" DIT et VDPV | ≥ 90% | 90% | 100% | 100% | 95% |

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 2023 d'isoler des virus de type VDPV1 dans les districts d'Ambato-boeny, Marovoay, Maevatanana, Mahanoro, Belo-Tsiribihina, Mampikony, Fianarantsoa I, Maintirano, Ambovombe, Bekily, Ihosy, Sambava, Antananarivo Renivohitra et Antananarivo atsimondrano.

L'analyse des séquences de ces virus a montré une divergence nucléotidique de 4,9% à 6,3% par rapport à la souche de référence (Sabin1). Ceci suggère qu'ils ont circulé au moins 4,8 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. Depuis 2021, sept campagnes de vaccination ont été organisées (deux en 2021, une en 2022 et quatre en 2023). Ces campagnes de vaccination successives ont permis d'arrêter la transmission de ces virus VDPV1. Ainsi, le dernier cas de VDPV1 a été détecté le 16 septembre 2023. Il provenait d'un cas de PFA du district de Maevatanana (Nord-Ouest). Aucun poliovirus sauvage (PVS) ni PV2 n'a été détecté en 2023.

Enfin, le LNR Polio a passé le test de compétence pour la différenciation intratypique en temps réel avec un score de 95%. Il n'y a pas eu de test de compétence pour l'isolement viral en 2023.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Neutralization of African enterovirus A71 genogroups by antibodies to canonical genogroups.** Volle R, Luo L, [Razafindratsimandresy R](#), Sadeuh-Mba SA, Gouandjika-Valisache I, Horwood P, Duong V, Buchy P, Joffret ML, Huang Z, Duizer E, Martin J, Chakrabarti LA, Dussart P, Jouvenet N, Delpeyroux F, Bessaud M. *J Gen Virol.* 2023;104(11). doi: 10.1099/jgv.0.001911. **IF: 5.141**

V.2. Communications orales

- **Surveillance des poliovirus à Madagascar : réémergence des virus dérivés de souches vaccinales de poliovirus de type 1.** [Razafindratsimandresy R](#), [Raharinantoanina J](#), Joffret ML, Bessaud M, [Lacoste V](#). Journées scientifiques des 125 ans de l'IPM. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

V.3. Communications affichées

- **Surveillance humaine et environnementale des Poliovirus à Madagascar : Réémergence de virus dérivés de souches vaccinales de type 1.** Razafindratsimandresy R, Raharintoanina J, Lacoste V. Journées Francophones de Virologie. 16-18 Avril 2023. Paris, France.

| Viro-Surv-Rage | | Surveillance laboratoire de la rage à Madagascar | |
|---|---|--|---------------------------------|
| Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY | Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 21/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Unité de Virologie, soafy@pasteur.mg - Lalaina Harivony NOMENJANAHARY, Unité de Virologie, lalaina@pasteur.mg - Vincent LACOSTE, Unité de Virologie, vlacoste@pasteur.mg - Miora Alicia RANDRIAMANDIMBISOA, Unité de Virologie, alicia@pasteur.mg | | | Lieux des travaux Madagascar |
| Financements : Banque mondiale (projet UCP), Ambassade de France (FSPI) | | | |
| Mots-clés : Rage, surveillance | | | |

I. Contexte et justification

La rage est endémique à Madagascar et est essentiellement canine. La surveillance biologique de la rage y est passive et supportée financièrement par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Elle consiste à diagnostiquer l'infection par le virus de la rage dans les échantillons reçus au laboratoire national de référence (LNR) pour la rage. Pour les animaux, le laboratoire reçoit soit des têtes d'animaux soit des cerveaux. Pour les cas humains, 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 la 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 2023, L'IPM a organisé des formations sur la surveillance et la lutte contre la rage des points focaux districts (PFD) et régionaux (PFR) du Ministère de la santé publique et Ministère de l'agriculture et de l'élevage. A ce jour, 215 participants en provenance de dix régions (Betsiboka, Sofia, Antsimo-Andrefana, Bongolava, Vatovavy Fitovinany, Menabe, Antsinanana, SAVA, Analamanga et Ihorombe) ont suivi cette formation.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

En 2023, le LNR a reçu des échantillons prélevés sur cinq cas suspects humains et 82 échantillons d'animaux.

Cas suspects humains :

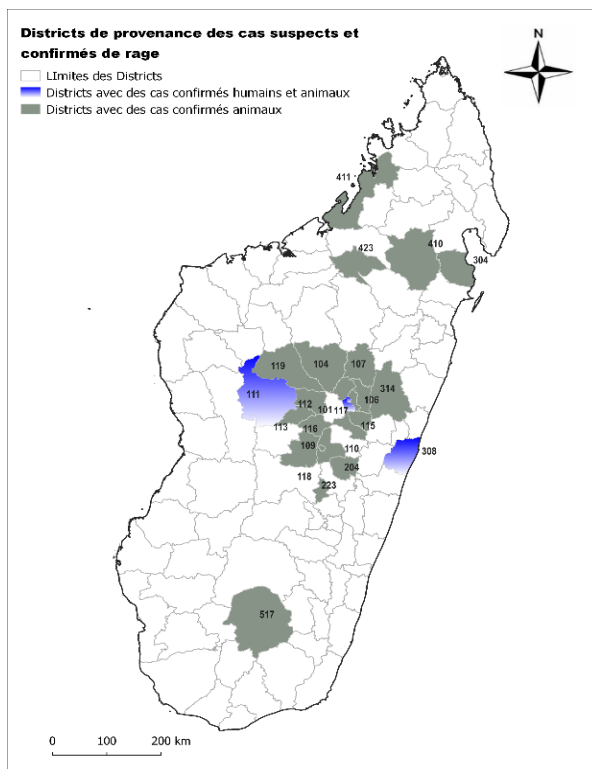
- Un homme de 37 ans, en provenance de la Commune Urbaine d'Antananarivo ;
- Une femme de 25 ans en provenance du district de Mahanoro ;
- Deux femmes de 36 et de 46 ans en provenance du district de Tsiroanomandidy ;
- Une femme de 64 en provenance du district d'Antananarivo Atsimondrano.

Ces cinq cas suspects ont tous été confirmés au laboratoire.

Cas suspects animaux : sur les 82 échantillons d'animaux, les échantillons de chiens prédominaient, correspondant à 76,8% (n=63) d'entre eux, suivis de ceux de chat (n=10 ; 12,2%) et de zébus (n=9 ; 11%). Les échantillons provenaient de 26 districts, où la circulation du virus rabique est confirmée, mais en majorité de la région Analamanga (Figure 1). Dans 70,7% des cas, les animaux étaient mordeurs. Parmi les échantillons animaux reçus, 55 (67,1%) se sont révélés positifs pour le virus de la rage. Les résultats par espèces sont représentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats des analyses rage effectuées sur les différents échantillons animaux reçus en 2023.

| Espèce animale | Reçus | Positifs | % positivité |
|----------------|-------|----------|--------------|
| Chien | 63 | 46 | 73 |
| Chat | 10 | 1 | 10 |
| Bovin | 9 | 8 | 89 |



| D_CODE | DISTRICT | Confirmés/Reçus |
|--------|---------------------------|-----------------|
| 101 | Antananarivo Renivohitra | 6/21 |
| 117 | Antananarivo Atsimondrano | 6/9 |
| 102 | Antananarivo Avaradrano | 6/9 |
| 110 | Ambatolampy | 1/1 |
| 103 | Ambohidratrimo | 2/3 |
| 115 | Andramasina | 1/1 |
| 107 | Anjozorobe | 2/2 |
| 104 | Ankazobe | 1/1 |
| 108 | Antsirabe I | 1/1 |
| 118 | Antsirabe II | 2/2 |
| 109 | Betafo | 1/1 |
| 116 | Faratsiho | 1/1 |
| 119 | Fenoarivobe | 1/1 |
| 106 | Manjakandriana | 1/1 |
| 112 | Miarinarivo | 1/3 |
| 113 | Soavinandriana | 2/2 |
| 111 | Tsiroanomandidy | 1/1 |
| 204 | Fandriana | 1/1 |
| 223 | Manandriana | 2/2 |
| 411 | Analalava | 1/1 |
| 423 | Mampikony | 4/4 |
| 410 | Mandritsara | 1/1 |
| 308 | Mahanoro | 1/1 |
| 304 | Mananara-Avaratra | 2/1 |
| 314 | Moramanga | 5/6 |
| 517 | Betroka | 2/2 |

Figure 1 : Origine géographique des échantillons reçus au LNR en 2023.

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 permettent de mesurer l'ampleur des efforts à fournir pour aboutir à l'élimination de la rage humaine transmise par les chiens d'ici 2030.

V. Productions scientifiques

V.1. Publications

- **Rabies surveillance in Madagascar from 2011 to 2021: can we reach the target ?** Andriamandimby SF, Volasoa MH, Razafindraibe NP, Ranoaritiana DB, Razafindramparany MH, Rafisandratantsoa T, Nomenjanahary LA, Rakotondrabe N, Andriamananjara MA, Guis H, Lacoste V*, Dreyfus A*. *Front Vet Sci.* 2023;10:1270532. doi: 10.3389/fvets.2023.1270532.

V.2. Communications orales

- **Les défis de la surveillance de la rage à Madagascar : une étude auprès des agents de santé vétérinaire.** Andriamandimby SF. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

| Viro-Surv-SARI-RSV | | Surveillance hospitalière du VRS chez les enfants âgés moins de 5 ans | |
|--|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Vincent LACOSTE | | Email : vlacoste@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 20/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Norosoa RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg - Joelinotahiana RABARISON , Unité de Virologie, rjoely@pasteur.mg | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Financement : Centers for Disease Control and Prevention CDC, Atlanta, USA : Cooperative Agreement no. NU51IP000932, dans le cadre de la surveillance SARI | | | |
| Mots-clés : Surveillance, VRS, SARI, enfant, hôpital, Madagascar | | | |

I. Contexte et justification

A Madagascar, le virus respiratoire syncytial (VRS) et ceux de la grippe sont les principaux virus associés aux infections respiratoires aiguës (IRA) chez les enfants de moins de 5 ans. En effet, près de 39% et 18% des cas d'hospitalisation liés aux IRA sont positifs pour ces virus, respectivement. L'incidence nationale du VRS et de la grippe est estimée respectivement à 11 299 et 4 468 hospitalisations par 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. Cinq hôpitaux sont impliqués dans cette surveillance du VRS. Les objectifs globaux étant 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 avec les décideurs nationaux et internationaux ;
- Partager les souches de VRS pour une analyse comparative mondiale et une prise en compte dans le développement de vaccins.

II. Faits marquants de l'année

Au total, 1 138 échantillons provenant d'enfants de moins de 5 ans ont été collectés au cours de l'année 2023. L'âge moyen des patients inclus étaient de 9,3 mois dont la plupart âgés de moins de 6 mois (56,9% ; 647/1 138). Le taux de détection globale pour le VRS était de 39,5% (450/1 138). Comme chaque année, un pic épidémique s'est produit entre février et avril. Exceptionnellement, un début d'épidémie a été détecté vers la fin de l'année 2023. Parmi les cas suspects, la grippe, le SARS-CoV-2, et le rhinovirus ont été détectés respectivement chez 6,9% (78/1 138), 3,5% (40/1 138), et 12,8% (146/1 138) des patients, respectivement. La toux ($p=0,01$) et le tirage intercostal ($p=0,002$) 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 ($OR=0,63$; $p=0,012$), 12-36 mois ($OR=0,31$; $p<0,001$) et 36-60 mois ($OR=0,15$; $p<0,001$) 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, 54 prélèvements positifs pour le VRS ont été séquencés par une approche NGS sur Illumina (pour le détail des résultats, voir la fiche **Viro-ViReSy**).

III. Impact

Les données factuelles obtenues telles que la charge de morbidité, les caractéristiques cliniques et les groupes à risque d'infections sévères sont 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 5 ans, y compris le mauvais usage des antibiotiques. Aussi, les séquences génomiques obtenues vont être mises à disposition à travers la plateforme GISAID de l'OMS.

IV. Productions scientifiques

IV.1. Publications

- **Results from the second WHO external quality assessment for the molecular detection of respiratory syncytial virus, 2019-2020.** Williams T*, Jackson S*, Barr I, Bi S, Bhiman J, Ellis J, von Gottberg A, Lindstrom S, Peret T, Rughooputh S, Viegas M, Hirve S, Zambon M, Zhang W; WHO RSV Surveillance Group; Dia N, Razanajatovo N, Heraud JM, Dussart P, et al. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023;17(1):e13073. doi: 10.1111/irv.13073.

IV.2. Communications orales

- **Integrated surveillance of Respiratory Syncytial Virus into the SARI surveillance system in Madagascar.** Razanajatovo NH. WHO Regional NIC meeting. 14-15 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.

| Viro-UCP-Rage | | Programme de renforcement des capacités du personnel impliqué dans la lutte contre la rage à Madagascar | |
|--|---|---|--|
| Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY | Email : soafy@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 22/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Philippe DUSSART , Direction, pdussart@pasteur.mg - Ravoniaina RAMIANDRASOA , CTAR, ravo@pasteur.mg - Lalaina N. ARIVONY , Unité de Virologie, lalaina@pasteur.mg - Alicia RAHARIMANDIMBISOA , Unité de Virologie, alicia@pasteur.mg - Maherisoa RATSITORAHINA , Chargé de mission, maherisoaratsito@gmail.com | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Financements : Banque Mondiale via l'Unité de Coordination de Projet (UCP) du Ministère de la Santé Publique Institution : Institut Pasteur de Madagascar | | | |
| Mots-clés : Surveillance, formation, notification, rage | | | |

I. Contexte et justification

A Madagascar, la rage est endémique et serait à l'origine de près de 800 décès chaque année. La lutte contre la rage fait partie des priorités nationales de santé publique. Cependant, on constate toujours une sous-déclaration des individus mordus par un chien et le diagnostic de cette infection chez les animaux reste largement sous-estimé. Afin de faire face à cette situation, dans le cadre du projet financé par la Banque Mondiale via l'UCP du MinSanP, une collaboration entre l'IPM, le MinSanP (Direction de la Veille sanitaire, Surveillance et Riposte – DVSSER, et la Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles – DLMT) et le Ministère de l'agriculture et de l'élevage (Direction des Services vétérinaires – DSV) vise à renforcer les capacités des personnels œuvrant dans la surveillance et la lutte contre la rage.

Les objectifs de ce projet sont (i) d'appuyer la Direction du Programme Elargi de vaccination (DPEV) pendant la phase de transition sur la logistique des vaccins et faire un transfert de compétence sur l'approvisionnement en vaccins des 32 CTAR dont celui de l'IPM. A l'issue, la DPEV sera capable d'assurer toutes les étapes de l'achat de vaccins antirabiques à leur acheminement vers les 32 CTAR, le CTAR de l'IPM bénéficiera au même titre que les autres CTAR du pays des vaccins antirabiques fournis par GAVI au MinSanP via la DPEV ; (ii) d'organiser des formations sur la prise en charge des cas de morsure pour les médecins des centres de traitement anti-rabique (CTAR), des cas suspects animaux pour les vétérinaires sanitaires (VS), et en outre former des points focaux (PF) au niveau des districts et des régions sur la stratégie de lutte contre la rage à Madagascar. A travers ces formations, les personnels de terrain seront mieux sensibilisés et impliqués dans la surveillance de la rage ; (iii) d'améliorer la surveillance biologique en s'appuyant sur les différents PF et les VS nouvellement formés en renforçant la capacité de ces acteurs périphériques sur le prélèvement, le diagnostic de la rage (utilisation de tests de diagnostic rapide par les vétérinaires – importance des prélèvements sur les cas humains suspects : biopsies peau et/ou salive) et l'acheminement des prélèvements vers le LNR pour une confirmation au laboratoire ; (iv) d'appuyer le MinSanP sur la mise en place d'une collecte des données des CTAR ; et enfin (v) d'appuyer les ministères dans l'édition régulière du bulletin rage.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2023 a vu le démarrage du projet et la participation des personnels ciblés en santé humaine et santé animale.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Au 31 décembre 2023, cinq séries de formations ont été organisées. Les responsables de CTAR, les points focaux de régions (PFR) et de districts (PFD) de onze régions (Betsiboka, SOFIA, Atsimo Andrefana, Bongolava, Vatovavy, Fitovinany, Menabe, Atsinanana, SAVA, Analamanga, Ihorombe) ont assisté à la formation, en plus des deux personnels de la DPEV. D'autre part, les personnels en santé humaine et animale ont reçu une formation approfondie sur les techniques de prélèvement, l'envoi des échantillons et sur l'utilisation des outils de surveillance des cas de morsure mis à disposition par le GARC (Global Alliance for Rabies Control). Les sessions de formation ont été assurées par les membres du CTAR et du LNR rage de l'IPM ainsi que de la DVSSER, DLMT, DSV. Chaque session de formation s'étendait sur deux journées complètes. La seconde journée était consacrée à la pratique : techniques de prélèvement, utilisation des tests de diagnostic rapide, prophylaxie post-exposition et circuit d'information. Un livret a également été distribué à chaque participant. Le livret couvre toutes les procédures à suivre en cas de morsure, de suspicion de cas de rage et de demande de diagnostic.

Par ailleurs, l'IPM a continué à fournir l'ensemble des centres de traitement anti-rabique du territoire en vaccins anti-rabiques.



Figure 5 : Séances de formation pour les PFD et PFR des régions Vatovavy Fitovinany et Menabe (à gauche), Analamanga et Ihorombe (à droite).

IV. Impact

Les bénéficiaires directs du projet seront les personnes mordues qui vont recevoir une meilleure prise en charge vis-à-vis de la rage et les acteurs désignés pour lutter contre la rage (médecins des CTAR, vétérinaires sanitaires et points focaux rage).

4. Laboratoires de services et CVI

| CBC | | Laboratoire de Biologie Médicale | |
|---|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Frédérique RANDRIANIRINA | | Email : frederique@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 14/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Frédérique RANDRIANIRINA, CBC, frederique@pasteur.mg - Elisoa RATSIMA, CBC, elisoa@pasteur.mg - Lovaso RAMPARANY, CBC, lova@pasteur.mg - Heryliva SAMBANY RASOANARIVAO, CBC, heryliva@pasteur.mg - Mahary LALARIZO RAKOTO, CBC, rmahary@pasteur.mg - Vololonantenaina Clairette RAHARISOLO, LACP, claire@pasteur.mg - Nasolo henintsoa RAMAMBATIANA, LACP, henintsoar@pasteur.mg - Narindra RAKOTONANAHARY, LACP, narindra@pasteur.mg | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Mots-clés : Examens de Biologie Médicale, accréditation, norme EN ISO 15189, ouverture 24h/24 et 7j/7 | | | |

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 selon la norme NF EN ISO 15189.

Le plateau technique comprend 4 secteurs d'activités : hématologie, bactériologie, biochimie/sérologie et 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 secrétariat constituent le secteur pré- et post-analytique. Les panels d'analyses sont présentés dans le catalogue du laboratoire disponible en ligne (<http://www.pasteur.mg>). Un manuel de prélèvement avec toutes les recommandations relatives à l'étape pré-analytique des analyses est aussi disponible en ligne et au laboratoire.

II. Faits marquants de l'année

- L'année 2023 a été marquée par l'ouverture du centre de prélèvement à Anosy.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le CBC en collaboration avec l'unité de Bactériologie expérimentale est Centre Biologique national de référence de la résistance aux antibiotiques ;

En 2023, le CBC a pris en charge **24 671** 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 | 12 391 | - <i>E. coli</i> - Autres entérobactéries - <i>Enterococcus</i> - Autres bactéries |
| Prélèvements génitaux | 6 792 | - <i>E. coli</i> - <i>S. agalactiae</i> - Autres entérobactéries - <i>Chlamydia trachomatis</i> - <i>N. gonorrhoeae</i> |
| Coprocultures | 1 036 | - <i>Campylobacter</i> - Shigelles - Salmonelles |
| Hémocultures | 1 608 | - Entérobactéries - Bacilles Gram négatif (BGN) non fermentaires - <i>Staphylococcus spp</i> |
| Prélèvements respiratoires (expectorations, lavages broncho alvéolaires) | 869 | - <i>S. pneumoniae</i> - Entérobactéries - <i>H. influenzae</i> |
| Prélèvements de suppurations superficielles | 637 | - Entérobactéries - <i>S. aureus</i> |
| Prélèvements de suppurations profondes | 202 | - Entérobactéries - BGN non fermentaires |
| Prélèvements de la sphère ORL | 278 | - <i>H. influenzae</i> - <i>S. pneumoniae</i> - Levures et Champignons |
| Prélèvements de Bactériologie diverses | 28 | - Entérobactéries |
| Liquides de ponction (LCR, Ascite, liquide pleural, ...) | 797 | - Entérobactéries - <i>S. pneumoniae</i> |
| Bout de cathéter ou dispositifs médicaux | 33 | - Entérobactéries - BGN non fermentaires |

Sur les **24 671** 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> | 1 963 | 84% | 48% | 42% | 53 | 5 | 31% | 5% |
| <i>Proteus</i> | 76 | 84% | 38% | 29% | 22 | 9 | 31 % | 17% |
| <i>Klebsiella</i> | 521 | NA* | 49% | 49% | 55 | 6 | 39 % | 7% |
| <i>Enterobacter</i> | 153 | NA* | NA* | 68% | 51 | 25 | 54 % | 15% |
| <i>Citrobacter</i> | 51 | NA* | NA* | 41% | 40 | 8 | 30 % | 11% |
| Entérobactéries spp | 144 | 86%** | 84%** | 37% | 51 | 28 | 39 % | 3% |
| Entérobactéries | 2 908 | 92% | 70% (vs 54% en 2022) | 44% (vs 42% en 2022) | 64% (vs 45% en 2022) | 14% | 36% | 17% (vs 10 % en 2022) |

AMP : ampicilline ; AMC : amino pénicilline + acide clavulanique ; CRO : ceftriaxone ; CTX : ceftaxime (C3G) ; CIP : ciprofloxacine ; AMIK : amikacine ; GEN : Gentamicine ; CARBA : carbapénème (ertapénème) ; *Résistance naturelle ; ** Résistance naturelle pour certaines espèces.

- Les Enterobacter spp sont les bactéries les plus résistantes parmi la famille des entérobactéries ;
- Les bactéries RESISTANTES aux Céphalosporines de 3^e 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.

En 2023, nous avons observé une hausse significative de la résistance à l'AMC, aux C3G, aux quinolones, 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> | 142 | I : 34% R : 73% | I : 35% R : 54% | I : 48% R : 47% | I : 49% R : 42% | I : 56% R : 35% | R : 26% | 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.

- 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.

En 2023, nous avons observé une hausse très importante de la résistance aux C3G, à l'association TZP, à l'Imipénème et à l'Amikacine.

Tableau 4 : Résistance de *S. aureus* aux antibiotiques, exprimée en pourcentage.

| Espèce ou genre | TOTAL | METI-R | ERY | GENTA |
|------------------|-------|--------|-----|-------|
| <i>S. aureus</i> | 315 | 36% | 27% | 23% |

METI-R : Résistant à la méticilline ; ERY : érythromycine ; GENTA : gentamycine ; VANCO : vancomycine.

En 2023, on note une hausse significative de la résistance à la méticilline. Les souches résistantes à la méticilline étaient majoritairement isolées à partir de prélèvements hospitaliers.

Tableau 5 : Résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques, exprimée valeur absolue.

| Espèce ou genre | TOTAL | PSDP | ERY | CRO | VANCO |
|----------------------|-------|------|-----|-----|-------|
| <i>S. pneumoniae</i> | 31 | 13* | 9* | 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.

| Espèce ou genre | TOTAL | AMC | NAL | SXT |
|-------------------------------|-------|-----|-----|-----|
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 32 | * | 9* | 21* |

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.

| Espèce ou genre | TOTAL | AMP | ERY | SXT |
|----------------------|-------|-----|-----|-----|
| <i>S. agalactiae</i> | 121 | 0% | 22% | 7% |

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> | 62 | 62* | 0 | 21* | *7 |

CIP : ciprofloxacine ; CRO : ceftriaxone ; SPCTINO : spectinomycine ; AZYT : azythromycine. *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 | 15% | 23% | 25% |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 40 | 35* | 27* | 7* |
| <i>Enterococcus spp</i> | 16 | 2* | 2* | 5* |

AMP : ampicilline ; FQ : fluoroquinolones ; VANCO : vancomycine ; *Nombre de souches résistantes.

IV. Laboratoire d'anatomocytopathologie

En 2023, le LACP a pris en charge 10 113 dossiers, soit une augmentation de 54% par rapport à l'année 2022 (6 580 dossiers). Notons que les demandes d'examens immunohistochimiques ont connu une augmentation de 20%.

Les dossiers sont répartis comme suit :

- 4 701 dossiers pour examens anatomopathologiques et/ou immunohistochimique (248 demandes) :
 - 1 220 soit 26% de tous les diagnostics correspondaient à des pathologies tumorales ;
 - Tout âge et sexe confondus, 62% des pathologies tumorales diagnostiquées étaient des tumeurs malignes primitives, 34% des tumeurs bénignes, 4% des tumeurs à localisation secondaire ;
 - Les cancers primitifs étaient au nombre de 752, dont 70% diagnostiquées chez la femme avec un âge moyen de 56 ans ;
 - Tout âge et sexe confondus, le cancer primitif le plus fréquemment diagnostiqué était le cancer du sein, il représentait 37% des cas, suivi du cancer colorectal dans 8% des cas et du col utérin dans 7% des cas.
- 4 665 demandes de frottis cervico-utérin pour dépistage de cancer du col :
 - 95% étaient négatifs pour une lésion maligne ou intra-épithéliale ;
 - 3% présentaient une atypie des cellules malpighiennes et 1% une atypie glandulaire.
- 747 demandes de cytologie diverse dont :
 - 73% de liquide pleural, de liquide d'ascite et de lavage broncho-pulmonaire ;
 - 5% de LCR ;
 - 5% de cytoponction/écoulement mammaire ;
 - 4% de cytoponction thyroïdienne ;
 - 13% d'autres liquides divers.

V. Impact

L'ouverture du centre de prélèvement à Anosy à proximité des structures hospitalières, 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, 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, Rahelirivao 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.
- **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. (Non référencé dans Pubmed). IF: 0,2.
 - **Prevalence and factors associated with faecal carriage of extended-spectrum β -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.

| LHAE | | Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement | |
|--|---|--|--|
| Correspondant : Alexandra BASTARAUD | Email : abastaraud@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 16/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Alexandra BASTARAUD , LHAE, abastaraud@pasteur.mg - Radoniaina RAKOTONDRAMARY , LHAE, radoniaina@pasteur.mg | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Mots-clés : Salmonella, Vibrio, CNR | | | |

I. Contexte et justification

Le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) est accrédité selon la norme NF EN ISO/IEC 17025 : 2017 (Accréditation COFRAC n°1-1872, portée disponible sur www.cofrac.fr) pour la recherche, l'isolement, l'identification et la confirmation de :

- *Salmonella* spp. dont *Salmonella typhi* et *Salmonella paratyphi*, sur les produits destinés à la consommation humaine, à l'alimentation animale et sur les échantillons d'environnement du secteur agro-alimentaire.
- *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae* et *Vibrio vulnificus* potentiellement entéropathogènes dans les produits destinés à la consommation humaine et à l'alimentation animale, échantillons environnementaux dans le domaine de la production et de la manipulation de denrées alimentaires.

Le laboratoire est Centre National de Référence (CNR) 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

- Obtention de l'accréditation pour la recherche, l'isolement, l'identification et la confirmation *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae* et *Vibrio vulnificus*, potentiellement entéropathogènes, selon la norme NF EN ISO 21872-1.
- Obtention de l'accréditation pour la détection des *Salmonella* selon la recherche par réaction immuno-enzymatique (ELFA), système automatisé VIDAS®UP Salmonella (BIO 12/32-10/11)
- Mise en place de la détection par PCR en temps réel (SureTect PCR Assays) des principaux pathogènes en hygiène alimentaire dont *Vibrio spp.* et *Salmonella spp.*

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le laboratoire a pris en charge 7 973 dossiers dont 90% sont couverts par l'accréditation. Cela représente 14 628 échantillons, soit -5% par rapport à 2022 (Tableau 1) et 51 307 analyses (-9%).

Tableau 1 : Volume d'activité du LHAE par secteur de 2019 à 2023 (en nombre d'échantillons).

| Secteurs | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|---------------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------------|
| Microbiologie alimentaire | 7 982 | 7 022 | 8 254 | 9 715 | 10 435 (+7%) |
| Microbiologie des eaux | 2 621 | 1 681 | 2 180 | 3 306 | 2 528 (-24%) |
| Chimie des eaux | 1 311 | 1 187 | 1 321 | 1 598 | 1 039 (-35%) |
| Micropolluants | — | — | 552 | 775 | 626 (-19%) |
| Total | 11 914 | 9 890 | 12 306 | 15 394 | 14 628 (-5%) |

La fin de l'activité WASH-QUALITY (hygiène, eau et assainissement) du projet RISE (Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation) a majoritairement impacté les secteurs de la microbiologie des eaux (-24%) et de la chimie (-35%).

Le laboratoire a réalisé 6 739 recherches de *Salmonella* spp. dans les échantillons alimentaires et en environnement de production (Tableau 2), contre 6 195 en 2022. Vingt-quatre (24) souches ont été isolées en majorité dans des produits traiteurs à base de volaille (contre 14 en 2022). Près de 23% des produits à base de volaille analysés (23/98) étaient porteurs de Salmonelle, contre 10 % en 2022. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Enteritidis et serovar Typhi ont été identifiés respectivement dans 11 et 12 isolats alimentaires.

Dix souches de *Vibrio parahaemolyticus* ont été isolées après analyse de 411 produits de la mer. Aucun marqueur de pathogénicité n'a été détecté (souches potentiellement non entéropathogènes).

Tableau 2 : Volume des activités de surveillance des bactéries pathogènes alimentaires, 2023.

| Activités | Echantillons (n) | Isolats (n) | Echantillons positifs (%) |
|---------------------------|------------------|-------------|---------------------------|
| <i>Salmonella</i> spp. | 6 739 | 24 | 0,4 |
| <i>Listeria</i> spp. | 869 | 0 | 0 |
| <i>Vibrio</i> spp. | 411 | 10 | 2,4 |
| <i>Campylobacter</i> spp. | 103 | 6 | 5,8 |
| <i>Shigella</i> spp. | 5 | 0 | 0 |
| Total | 8 :127 | 40 | 0,5 |

Dans le cadre de ses missions de CNR, le LHAE a sérotypé 21 souches de *Salmonella* spp. issues d'isolats cliniques (contre 8 en 2022). Pour les isolats cliniques, il s'agissait de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Enteritidis (8), serovar Typhi (7), serovar Typhimurium (5) et serovar Bournemouth (1).

IV. Impact

Le laboratoire renforce ses outils analytiques afin de détecter de manière plus rapide la présence d'agents pathogènes 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. Ces outils sont également indispensables pour sécuriser les filières de produits animaux, particulièrement impactés par la présence de *Salmonella* spp., en cours de commercialisation. La maîtrise des risques d'infection et de dissémination d'agents zoonotiques dans les filières de production est donc capitale pour la sécurité des produits alimentaires proposés aux consommateurs.

| SM-CVI | | Centre de Vaccinations Internationales | |
|---|--|---|--|
| Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA | | Email : ravo@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 28/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Prisca ANDRIANTSALAMA , Service Médical, pandriatsalama@pasteur.mg - Caroline ANDRIANJAFY , Service Médical, caroline@pasteur.mg | | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar |
| Mots-clés : Vaccins, vaccinations internationales | | | |

I. Contexte et justification

Le Centre de Vaccinations Internationales (CVI) est un centre de consultation en matière de vaccination. Il assure les vaccinations recommandées à Madagascar ou exigées pour les voyages internationaux. Il assure aussi la réalisation d'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine.

II. Faits marquants de l'année

Les activités du CVI ont connu une hausse de 27% en 2023.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le nombre de doses de vaccins administrés s'élève à 10 844 pour l'année 2023. Le nombre d'IDR à la tuberculine effectuée a augmenté : 377 en 2023 vs 236 en 2022.

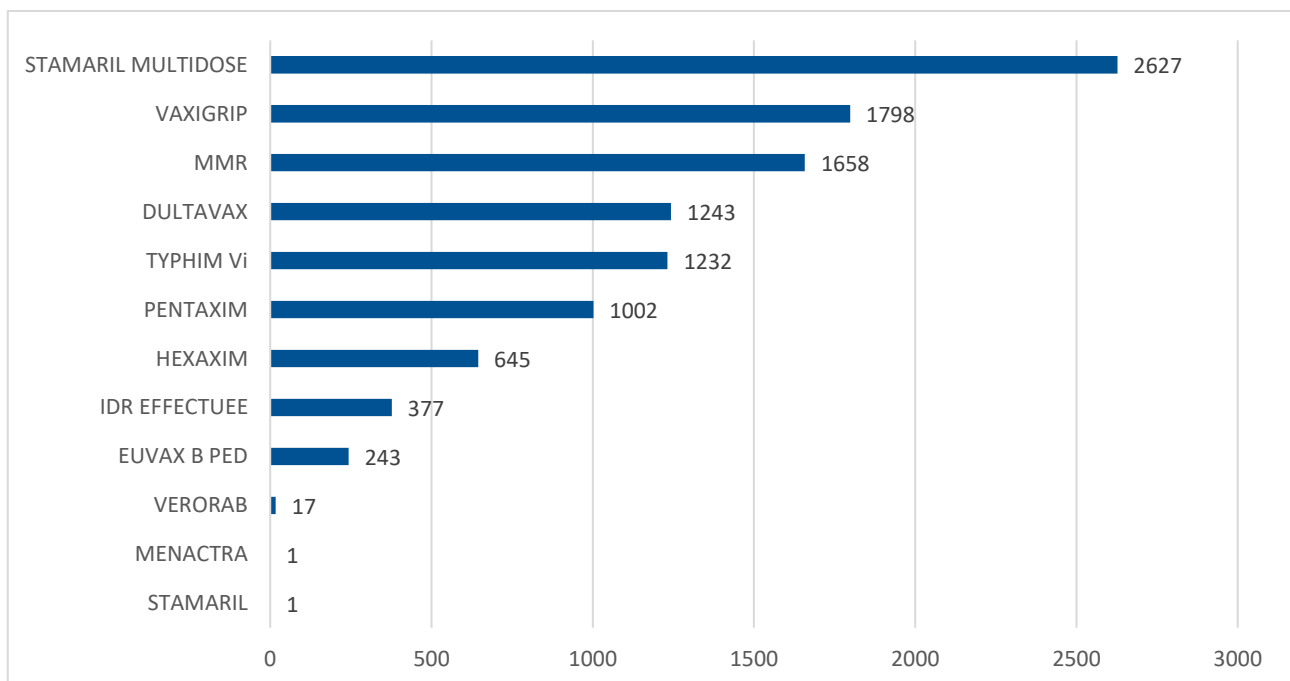


Figure 1 : Distribution des doses administrées au CVI selon le type de vaccins au cours de l'année 2023.

5. Services Support

| CRB-IPM | | Centre de Ressources Biologiques | |
|--|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Beza RAMASINDRAZANA | | Email : rbeza@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 26/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Beza RAMASINDRAZANA , CRB-IPM, rbeza@pasteur.mg - Sylvie Claudia RARITAHIRY , CRB-IPM, rsylvie@pasteur.mg | | Lieux des travaux Madagascar | |
| Mots-clés : Collections, collaboration, ressources, qualité | | | |

I. Contexte et justification

L'IPM fait partie des huit instituts (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. 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.

II. Faits marquants de l'année

L'année 2023 a été marquée par la perspective d'utiliser le nouveau logiciel de gestion des collections biologiques eLab Journal. Les détails techniques ont été présentés par le fournisseur et le CRB-IPM travaille actuellement sur son contenu et la correspondance par rapport à nos différents types d'échantillons.

Les collaborations internationales ont été renforcées par la participation du CRB-IPM à l'organisation de Webinaire, entre autres avec le réseau international ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories). Le CRB reste en contact avec le réseau et reste ouvert à d'éventuelles collaborations.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Stockage à long terme d'échantillons biologiques

Les travaux concernant le projet en commun avec l'Unité Immunologie des Maladies Infectieuses et l'Unité Peste sur la production d'azote liquide ont commencé en 2023. La salle de stockage d'azote liquide a été renouvée. Le stockage à long terme des échantillons sera assuré par la mise en place d'un équipement de production et un local dédié respectant les normes de biosécurité et de biosureté.

Démarche qualité et norme ISO 20 387

Le CRB vise l'accréditation selon la norme internationale de la Biobanque ISO 20 387. À la suite de réunions entreprises avec le Service HSQE (Hygiène Sécurité Qualité et Environnement), le CRB-IPM a mis en place un plan d'action pour atteindre cet objectif. Des actions ont été entreprises au cours de l'année 2023 : rédaction des procédures et documents qualités, respect des grandes lignes de la norme (confidentialité et impartialité). Le CRB continue d'améliorer son système de management de la qualité.

Logiciel de gestion des collections biologiques

Le CRB a achevé le test des variables dans le logiciel de gestion des collections biologiques FlexLIMS. Malgré le fait que le logiciel convienne aux différents types d'échantillons existants, des difficultés ont été observées dans son installation en interne à l'IPM. L'équipe informatique IPM s'est focalisée sur ce problème en collaboration à l'équipe informatique de l'Institut Pasteur à Paris en 2023.

Renforcement de compétences

Les personnels du CRB ont bénéficié de plusieurs formations afin d'améliorer les compétences et d'avoir des mises à jour par rapport aux réglementations de centre de ressources biologiques.2

IV. Impact

La mise en place d'un logiciel de gestion approprié des collections biologiques permettra au CRB d'assurer la sécurité des données et une meilleure gestion des collections. La conservation des échantillons dans une infrastructure appropriée et la production d'azote liquide en interne permettra à l'IPM d'être indépendant et d'éviter les ruptures de stock pour bien conserver les échantillons biologiques à long terme, assurer les besoins en azote liquide lors des sorties de terrain.

Les formations reçues par les personnels du CRB ont permis d'améliorer les aspects de biosécurité et biosécurité.

| HSQE-HSE | | Hygiène, sécurité et environnement | |
|---|--|---|---------------------------------|
| Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA | | Email : navalona@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 15/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Tiana RASOLONAVALONA , Service HSQE, navalona@pasteur.mg - Tsiory RAKOTOARISOA , Service HSQE, tsiory@pasteur.mg - Herizo RASAMOELSON , Service HSQE, herizo@pasteur.mg | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Mots-clés : Hygiène, sécurité, environnement, biosécurité, prévention | | | |

I. Contexte et justification

Assurer la sécurité des personnes et des biens, et préserver l'environnement figurent parmi les priorités de la direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Le service HSQE, à travers ses actions au sein du comité consultatif d'hygiène et de sécurité (CCHS), est chargé de veiller au respect de la politique hygiène, sécurité et environnement de l'IPM, de sensibiliser et d'assurer la formation du personnel à la biosécurité et au respect de l'environnement. L'objectif principal étant de prévenir les risques encourus liés aux différentes activités de l'IPM.

II. Faits marquants de l'année

- 28-29 septembre 2023 : finalisation de l'élimination des produits chimiques périmés depuis plusieurs dizaines d'années par un prestataire externe spécialisé ;
- 9 février au 31 mai 2023 : formation de 171 personnels de l'IPM risques au laboratoire (e-learning Kaptitude).

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

| Activités | Impacts |
|---|---|
| Suivi de l'hygiène de la restauration collective (espace restauration du personnel) | <ul style="list-style-type: none"> - 128 échantillons analysés : 36 produits alimentaires, 30 matériels et 56 échantillons pour la recherche de germes manu portés. - Analyses microbiologiques réalisées par le LHAE. |
| Suivi de la qualité de l'eau d'adduction (laboratoires et restaurants collectifs) | <ul style="list-style-type: none"> - 23 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) | <ul style="list-style-type: none"> - 25 780 kg de déchets traités dont 7 690 Kg (30%) traités par un prestataire externe et 18 090 Kg (70%) traités à l'IPM. - Catégories de déchets : 23 564 kg (91%) de DASRI (infectieux ou à risque infectieux) et 2 216 Kg (9 %) de DAOM (déchets assimilés aux ordures ménagères tels que les consommables usagés, réactifs et médicaments périmés) |
| Gestion et suivi des expéditions de matériels biologiques | <ul style="list-style-type: none"> - 59 exportations à destination de 10 pays concernant 7 unités et 9 importations provenant de 6 pays concernant 6 unités. |

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 : Tiana RASOLONAVALONA | | Email : navalona@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 15/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - Tiana RASOLONAVALONA, Service HSQE, navalona@pasteur.mg - Eddie RAMANANTSOA, Service HSQE, eddie@pasteur.mg - Viaina RAKOTOMALA, Service HSQE, viaina@pasteur.mg | | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar |
| Mots-clés : Métrologie, appareils de mesure, thermométrie, masse, volumétrie | | | |

I. Contexte et justification

La métrologie est une activité essentielle sur laquelle repose la crédibilité des résultats d'analyses réalisées par les laboratoires. Le service HSQE s'assure de la fiabilité, de la justesse, de la reproductibilité et de la fonctionnalité des appareils de mesure critiques en assurant leur raccordement au Système International (SI) de mesure. Les appareils de mesure critiques sont étalonnés et/ou vérifiés avant la première mise en service, périodiquement à intervalle régulier et après une maintenance curative. Les résultats d'étalonnage fournissent les caractéristiques métrologiques permettant d'apporter les corrections aux mesurages réalisés. La vérification, quant à elle, permet d'établir la conformité d'un appareil de mesure par rapport aux exigences ou spécifications métrologiques définies par l'utilisateur et se rapportant aux analyses concernées ainsi qu'aux produits sensibles conservés (vaccins, réactifs, matériels biologiques).

II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

| Activités | Réalisations |
|--|--|
| Etalonnages et vérifications métrologiques des appareils de mesure et d'essais critiques | <ul style="list-style-type: none"> - 177 opérations d'étalonnage et de vérification réalisées (4 bains thermostatés, 4 balances de type IPFNA, 36 enceintes climatiques et thermostatiques, 106 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) | <ul style="list-style-type: none"> - 176 points de mesure surveillés ; - Paramètres surveillés : température et taux de CO₂. |

III. Impact

| Activités | Impacts |
|--|--|
| Etalonnages et/ou vérifications métrologiques des appareils de mesure et locaux d'essais critiques | <ul style="list-style-type: none"> - Respect des exigences normatives ; - Garant du raccordement des appareils de mesure critiques au Système International des unités (SI) ; - Crédibilité des résultats d'analyse et d'essais fournis par les laboratoires. |

| Activités | Impacts |
|---|---|
| Gestion de la surveillance des enceintes et locaux critiques (Système Cobalt) | <ul style="list-style-type: none">- Maîtrise des paramètres critiques entrant dans la validation des résultats d'analyses et d'essais (température d'incubation des analyses, température conservation 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 : Tiana RASOLONAVALONA | Email : navalona@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 15/02/2024 | |
| Responsable(s) de l'activité : - Tiana RASOLONAVALONA , Service HSQE, navalona@pasteur.mg - Tahiry Haga RATSIMBAZAFY , Service HSQE, tahiry@pasteur.mg - Zo Lalaina ANDRIAMIZAKA , Service HSQE, zolalaina@pasteur.mg | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar | |
| Mots-clés : Qualité, système de management de la qualité, assurance qualité, évaluation, audit | | | |

I. Contexte et justification

Chargé de déployer la politique qualité de la direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), le service HSQE vise à soumettre l'ensemble des activités de l'IPM à une démarche qualité pour garantir le maintien de prestations de qualité effectuées dans les règles de l'art médical et scientifique. Dans ce cadre, le service HSQE a pour mission d'accompagner les différents unités et services dans la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ), d'apporter son soutien aux laboratoires accrédités et d'évaluer périodiquement la conformité des activités des différents services par rapport aux exigences normatives, réglementaires ou contractuelles.

II. Tableaux d'activité synthétique annuelle

| Activités | Réalisations |
|-----------------|---|
| Audits internes | 5 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 et à l'amélioration continue au sein des autres unités et services demandeur.

| SM-DISP | Dispensaire | |
|---|---|--|
| Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA | Email : ravo@pasteur.mg Tél : +261 20 22 412 72 | Date de rédaction 28/02/2024 |
| Responsable(s) de l'activité : - Prisca ANDRIANTSALAMA , Service Médical, pandriatsalama@pasteur.mg - Andry Mamy Jese RAKOTONJANAHARY , Service Médical, andry@pasteur.mg - Rova Safidy FIFALIANISOA , Service Médical, rovasafidy@pasteur.mg | | Lieux des travaux Antananarivo, Madagascar |
| Mots-clés : Dispensaire, Médecine du Personnel, Médecine de travail | | |

I. Contexte et justification

Le Dispensaire de l'Institut Pasteur de Madagascar est ouvert gratuitement à son personnel. Il sert aussi de support à la médecine de travail.

II. Faits marquants de l'année

Suite à l'adhésion au système tiers payant de l'assurance BSA pour la prise en charge du personnel et de ses ayants-droits, nous avons noté une baisse de 7,6% des activités du dispensaire.

III. Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau 1 : Nombre de différentes consultations et visites.

| Type de consultations | 2021 | 2022 | 2023 |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Consultations générales | 8 049 | 7 486 | 6 712 |
| Visite systématique | 97 | 410 | 374 |
| Visite d'embauche | 155 | 189 | 299 |
| Visite de reprise | 250 | 61 | 90 |
| Autres visites | 0 | 0 | 48 |
| Consultation pour AES | 5 | 2 | 2 |
| Consultation pour accident de | 13 | 9 | 7 |
| Total | 8 569 | 8 157 | 7 532 |

Tableau 2 : Suite des différentes consultations.

| Suite des différentes consultations | 2021 | 2022 | 2023 |
|-------------------------------------|------|------|------|
| Arrêt de travail | 46 | 11 | 54 |
| Repos médical | 798 | 748 | 636 |
| Prophylaxie | 62 | 58 | 79 |
| Hospitalisations | 34 | 23 | 31 |

Tableau 3 : Nombre et pourcentage des consultants suivant les motifs de consultations.

| Motifs de consultations | Nombre de patients | % |
|-------------------------|--------------------|------|
| Maladies aiguës | 1 816 | 24,1 |
| Maladies chroniques | 1 776 | 23,6 |
| Autres | 3 940 | 52,3 |

6. Formation et expertises

Thèse de science

Unité de Bactériologie Expérimentale

- **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 2024.
- **Camille FORTAS.** « Infections sexuellement transmissibles (IST) chez les femmes en âge de procréer: prévalence des IST et facteurs de risque à Antananarivo (Madagascar) et mise en place d'un algorithme de prise en charge des IST dans le cadre de l'implémentation d'un test de diagnostic rapide dans les pays à bas revenus ». Université Paris-Saclay (France). Du 10 janvier 2022 au 15 mars 2023 (14 mois). Thèse à soutenir en 2024.
- **Anne-Lise BEAUMONT.** « Colonisation par entérobactéries productives de B-lactamases à spectre élargi (E-BISE) chez le nourrisson dans les pays à faibles ressources ». Institut Pasteur de Paris de France. Du 21 août au 20 novembre 2023. Thèse à soutenir en 2025.
- **Raherimino RAKOTOVAO.** « Effets de condition environnementales extrêmes sur la dynamique des bactéries potentiellement pathogène (BPPs) associées aux macroplastiques marins ». Du 11 décembre au 15 décembre 2023. Inscription en thèse en janvier 2024.

Unité d'Entomologie Médicale

- **Manou Rominah RAHARINIRINA.** « Bio-écologie et rôle vecteur d'*Aedes aegypti* dans la région septentrionale de Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} octobre 2021 au 30 septembre 2024.
- **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^{er} octobre 2021 au 30 septembre 2024.
- **Annick RAVELOSON.** « Effets des pratiques associées aux pesticides sur la résistance des puces de Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). De 1^{er} mars 2023 au 28 février 2026.
- **Tsarasoa ANDRIANINARIVOMANANA.** « Diversité génétique d'*Anopheles coustani* et rôle dans la transmission du paludisme à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} octobre 2018 au 30 mai 2024.

Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **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^{er} janvier au 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^{er} janvier au 31 septembre 2023.
- **Marius RAKOTONDRAMANGA.** « Modélisation épidémiologique de la dynamique spatio-temporelle des maladies infectieuses à Madagascar : cas du paludisme et du COVID-19 ». Université de Sorbonne Paris (France). Du 1^{er} janvier au 8 décembre 2023.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **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 soutenue 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^{er} mars 2022 au 28 février 2025.

Unité Peste

- **Mamionah Noro Jully PARANY.** « Ecologie de la peste dans un foyer endémique (Ankazobe) : implication des réservoirs dans la persistance de la maladie à Madagascar ». Thèse de Sciences, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} mai 2022 au 30 avril 2025 (3 ans).
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Implication des puces dans l'épidémiologie de la peste à Madagascar ». Thèse de Sciences, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} mai 2022 au 30 avril 2025 (3 ans).
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Contribution à la caractérisation génétique de Yersinia pestis à Madagascar ». Thèse de Sciences, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} mai 2022 au 30 avril 2025 (3 ans).

Unité de Parasitologie

- **Renaud RASOLOFONIRINA.** « Pratiques culturelles et santé ». Etude effectuée dans la région Analamanga, Madagascar. Thèse de Sciences, Université de Mahajanga (Madagascar). Soutenu le 18 décembre 2023.

Unité de Virologie

- **Tsiry Hasina RANDRIAMBOLAMANANTSOA.** « Dynamique de circulation du virus respiratoire syncytial à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} mai 2018 au 31 décembre 2024 (6 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 2024 (6 ans). Manuscrit en cours de rédaction.
- **Jonhson RAHARINANTOANINA.** « Epidémiologie et diversité des Entérovirus à Madagascar ». Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 28 octobre 2021 au 31 octobre 2024 (3 ans).

Thèse d'exercice (médecine, pharmacie, vétérinaire, dentaire)

Unité des Mycobactéries

- **Tojo Hubert ANDRIANARIVO.** « Détection de la tuberculose chez les animaux domestiques et les animaux sauvages en captivité à Antananarivo ». Thèse d'exercice pour obtention d'un diplôme de Docteur en Médecine Vétérinaire. Université d'Antananarivo (Madagascar). Janvier à décembre 2023 (12 mois).

Unité de Parasitologie

- **Hariniony Fanantenana RAFANOMEZANTSOA.** « Evaluation du test de diagnostic rapide du paludisme pendant l'hiver austral à Maevatanana ». Thèse de Médecine humaine. Université de Fianarantsoa (Madagascar). Du 15 mai au 14 novembre 2023 (6 mois).

Unité Peste

- **Filamatriniaina Nirina Juvénale RATSIMANOSIKA.** « Etude de la viabilité de *Yersinia Pestis* dans le sol à Madagascar ». Thèse de Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 16 août 2022 au 16 mai 2023 (10 Mois).
- **Tahiana RANDRIANIRINA.** « Paysage urbain et mobilité des micromammifères réservoirs de pathogènes zoonotiques : une étude à Antananarivo, Madagascar ». Thèse de Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo. Du 1^{er} mai 2023 au 29 février 2024.
- **Aminah Zoe RAHALISON.** « Mise au point et évaluation de la détection de *Yersinia pestis* par PCR multiplex : impact en santé publique ». Thèse de Médecine Humaine, Université d'Antananarivo. Du 1^{er} avril 2023 au 30 avril 2024.
- **Lahatranjarasoa RAHARINAIVO.** « Risques sanitaires associés à l'exploitation de la viande de brousse autour du Park Naturel Makira ». Thèse de Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo. Du 22 mai 2023 au 31 décembre 2023.
- **Ny Tiana HALY NOMENA.** « Génétique des populations de *Rattus rattus* à l'échelle locale : impact dans l'épidémiologie de la peste ». Thèse de Médecine Vétérinaire, Université d'Antananarivo. Du 6 juin 2023 au 30 avril 2024.
- **Nekena Volatiana ANDRIAMANDIA.** « Étude de la relation entre le groupe sanguin et la sensibilité à l'infection à *Yersinia pestis* chez les patients suspects de la peste à Madagascar ». Thèse de Médecine Humaine, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} octobre 2023 au 31 mars 2024 (6 Mois).

Unité de Virologie

- **Henintsoa RAVOLOLONA.** « Etude pilote : circulation de la grippe aviaire chez les volailles domestiques à Antananarivo ». Université d'Antananarivo. Faculté de Médecine, Mention Médecine Vétérinaire. En préparation.

Master 2, Master pro, DEA et équivalents

Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Hatriniala 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^{er} juin 2022 au 28 février 2023 (8 mois).
- **Tendry Nantenaina RANDRIANARIMANANA.** « Profil de résistance aux antibiotiques de *Neisseria Gonorrhoeae* isolés des patients du centre de biologie clinique de l'IPM ». Master 2. Université d'Antananarivo Madagascar. Du 1^{er} octobre 2022 au 30 avril 2023 (6 mois). Mémoire à soutenir deuxième trimestre 2024.
- **Tina Juliano RATOVOSON.** « Développement des tests PCR en temps réel multiplex pour l'identification des principaux agents bactériens et parasitaires responsables de la diarrhée infantile

à Madagascar ». Université d'Antananarivo Madagascar. Du 1^{er} août 2023 au 31 mars 2024 (7 mois). Mémoire à soutenir deuxième trimestre 2024.

- **Soamiangaly RANDRIANJATOVO.** « Quantification des lactobacilles dans les sécrétions vaginales ». Université d'Antananarivo de Madagascar. Du 1^{er} septembre 2023 au 30 avril 2024 (7 mois). Mémoire à soutenir deuxième trimestre 2024.

Unité d'Entomologie Médicale

- **Nantenaina RAKOTONDRANAIVO.** « L'inversion chromosomique 2La et son effet sur l'adaptation locale d'*Anopheles gambiae* à Madagascar ». Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} avril 2023 au 30 septembre 2023 (7 mois).
- **Sitraka RABABANY.** « Identification de la préférence trophique de *Pulex irritans* ». Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} avril 2023 au 11 décembre 2023 (9 mois).
- **Lalaina Mirado ANDRIAMAMORISOA.** « Sensibilité aux insecticides des puces *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla cheopis* : détermination de dose diagnostique et recherche d'alternatif ». Master 2, Université d'Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} octobre 2022 au 31 mars 2023 (6 mois).
- **RJ Césaire TIANANDRIATSIFERANA.** « Surveillance de la circulation de *Yersinia pestis* : étude des indicateurs entomo-mammalogiques dans les districts de Toamasina et Tsiroanomandidy », Master 2, Université d'Antananarivo. Soutenu le 23 mai 2023.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Elysé Tahiriniaina MAMINJANAHARY.** « Production de pseudoparticules virales exprimant des protéines spécifiques de SARS-CoV-2 ». Master 2/Biologie Moléculaire, Université de Fianarantsoa. Du 29 mars 2023 au 31 décembre 2023 (9 mois).

Unité des Mycobactéries

- **Leong Johanna SOANOSY.** « Evaluation des signatures transcriptomiques 3G-qPCR pour le diagnostic de la tuberculose chez les femmes enceintes ». Master en Biochimie Biodiversité et Santé. Université d'Antananarivo (Madagascar). Date de soutenance, 12 octobre 2023.
- **Marie Nadia BENJA HANITRINIALA.** « Evaluation de l'activité des lymphocytes T comme biomarqueur d'une infection récente par *Mycobacterium tuberculosis* chez des contacts de patients avec une tuberculose ». Stage de recherche pour obtention du diplôme de Master en Biochimie Médicale, Université d'Antananarivo (Madagascar). De septembre 2023 à avril 2024 (9 mois).
- **Marien Casimir RADIMISON.** « Séquençage de *Mycobacterium tuberculosis* : depuis l'échantillonnage et la préparation des bibliothèques à l'analyse des séquences ». Stage de recherche pour obtention du diplôme de Master en Biochimie Médicale, Université d'Antananarivo (Madagascar). De septembre 2023 à avril 2024 (9 mois).

Unité Peste

- **Lanto Andrianarijaona MAMINIRINA.** « Détection moléculaire de *Bartonella* chez les petits mammifères terrestres des Hautes Terres Centrales de Madagascar ». Biologie Moléculaire, Université de Fianarantsoa (Madagascar). Du 16 août 2022 au 13 mai 2023 (10 mois). Soutenu le 22 novembre 2023.

- **Rija Zafindralambo ANDRIANARISOA.** « Détection moléculaire de *Rickettsia spp.* chez les petits mammifères de la zone urbaine d'Antananarivo ». Biologie Moléculaire, Université de Fianarantsoa (Madagascar). Du 1^{er} mai 2022 au 28 février 2023 (10 mois). Soutenu le 22 novembre 2023.

Unité de Parasitologie

- **Livaharisoa Marie Olinqua.** « Multiplicité de l'infection à *Plasmodium vivax* à Maevatanana ». Institut Supérieur Polytechnique de Madagascar, Madagascar. Soutenu le 15 décembre 2023.

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. Du 16 août 2022 au 31 mai 2023.
- **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. Du 1^{er} septembre 2022 au 31 mai 2023.
- **Luna RAZAFIMAHATRATRA.** « Etiologie virale des infections respiratoires aiguës pendant les périodes épidémiques du SARS-CoV-2 à Madagascar ». Master 2, Université d'Antananarivo. Depuis le 1^{er} septembre 2022 au 31 mai 2023.
- **Andriamanankasina Tendry Nomen'ny Avo RAMAHATRA.** « Etude de la circulation du virus de la dengue à Madagascar au cours des deux dernières décennies ». Master 2, Université d'Antananarivo. Depuis le 9 mars 2023. En cours.
- **Anja Elsam HENINTSOANDRIANJAKA.** « Détection et génotypage du virus de la rubéole à partir des prélèvements gingivaux, d'urine et de selles pendant l'épidémie de rougeole à Madagascar de 2018 et 2019 ». Master 2, Université d'Antananarivo. Du 3 avril au 31 décembre 2023.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- **Barinavalona Mamitahiana RANOSIARISOA.** « Validation d'un kit de détection du SARS-CoV-2 dans les eaux usées ». Master 2, Université d'Antananarivo. 12 Mai 2023.

Internat qualifiant

Centre de Biologie Clinique

- **Fenohasina RAHARILIVASOA.** Bactériologie médicale, Université Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} février 2023 au 30 avril 2023 (3 mois).
- **Juliana HERINIAINA HANTATIANA.** Bactériologie médicale, Université Antananarivo (Madagascar). Du 30 mai 2023 au 31 août 2023 (3 mois).
- **Jacquelin ANDRIAMAMPIHONONA.** Bactériologie médicale, Université Antananarivo (Madagascar). Du 1^{er} septembre 2023 au 30 novembre 2023 (3 mois).
- **Henri François DELAUNAY MARIN.** Faculté de médecine de CAEN. Du 1^{er} novembre 2023 au 30 avril 2024 (6 mois) (Internat en maladies infectieuses).

Autres stages

Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Vonjy Tiana Ny Aro RAJERISON**. Stage d'observation du laboratoire bactériologie. Collège de France et du Monde Antananarivo Madagascar. Du 31 octobre au 3 novembre 2023.
- **Marin DELAUNAY**. Interne en infectiologie. Du 2 novembre 2023 au 30 avril 2024.

Unité des Mycobactéries

- **Sandra Emmanuelle ADJOA AMETEPE**. Stage de recherche, doctorante en santé Mondiale à l'université de Montréal (Canada). Du 12 août 2023 au 10 septembre 2023 (1 mois).

Unité de Parasitologie

- **Hossie Jeannette KAPAWO**. Master 2. Stage d'observation sur le diagnostic du paludisme par la microscopie et par PCR, Institut Supérieur de Polytechnique de Madagascar (ISPM). Du 26 octobre au 17 novembre 2023 (22 jours).

Unité de Virologie

- **Bastien MOULON-BELAN**. « Etude de la diversité génétique et de la dynamique spatio-temporelle du virus chikungunya à Madagascar entre 2007 et 2012 ». Master 1. Institut Agro Rennes-Angers. Depuis le 7 septembre 2023. En cours.

Centre de Biologie Clinique

17 étudiants en licence de technicien de laboratoire de l'Université d'Antananarivo :

- **Alain Pierre RABERIJAOANA, Angela NIRINA MARIE, Daniela BENASY ANOUSCA, Bruno ZAFILAZA et Sheldah MILAZARA**. Du 23 février 2023 au 31 mars 2023.
- **Tsiory ANDRIANJAFINANTOANINA SOLOTIANA**. Du 15 mars 2023 au 31 juillet 2023.
- **Dillye ANDRITSIRINIAINA KIADY, Bruno JEAN, ROBERINAJAINA, Tokiniaina RAHERIMAHERY et Tiana RAKOTOVAO MAMINIRINA**. Du 3 avril 2023 au 26 mai 2023.
- **Karenne RASOLOMIHAJA ROKAYA, Catherine RAFIDINIRINA CHARLY, Fandresena RAKOTOARIMAMONJISOA TSANTA, Dina Olinirina RAHERIMANANTSOA, Lucia Anna Domoina ANDRIANOROVONJY et Nambintsoa RAKOTOARIMANANA AVOTRA**. Du 30 mai 2023 au 07 juillet 2023.

3 techniciens de laboratoire en stage d'observation :

- **Ny Aina Tiavina RAMAHERISON MENDRIKY et Jules Floriot RANJEVASON TADAHIMANANA**. Du 13 mars 2023 au 13 septembre 2023.
- **Falimanoa RAJAOFERA**. Du 31 juillet 2023 au 30 janvier 2024.

5 Collégiens de l'AEFE en découverte professionnelle :

- **Talia RAKOTONIRINA et Chrys-Tinay RAVELOALISOA FIFALIANA**. Du 27 février 2023 au 3 mars 2023.
- **Murielle THRIMOSON HARISOA, Arindrano MIALITINNO IANGOLA et Anokantely ANDRIANOMBANA AMBOARA**. Du 2 mai 2023 au 5 mai 2023.

Formations données

Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Tania CRUCITTI.** « GIFT Full Team Meeting: Clinical Trial Update and training plan ». Formation de 2h, réunion de 2 jours, équipes internationales de l'étude GIFT en présence du comité scientifique. Du 17 au 18 janvier 2023. Boschendal, Cape Town, South Africa.
- **Tania CRUCITTI.** « GIFT Study Training Protocol ». 3 jours, formation des 3 sites d'étude GIFT, Sud Afrique, Zimbabwe et Madagascar. Du 19 au 27 janvier 2023. Desmond Tutu Health Foundation, Cape Town, South Africa.

Unité d'Entomologie Médicale

- **Atelier de formation.** « **Arthropodes vecteurs d'intérêt médical et vétérinaire dans la région sud-ouest de l'Océan Indien** ». 8 heures par jour. 8 apprenants venant des professionnels de santé du Ministère de la Santé Publique de Madagascar, Comores, Maurice et Seychelles. Du 12 juin 2023 au 21 juin 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Diego AYALA.** « Génétique des vecteurs ». Etudiants M2 EDR, 12 janvier 2023. Franceville, Gabon.
- **Mireille HARIMALALA.** « Cours et travaux dirigés de génie génétique ». Plus de 100 étudiants de la Faculté des sciences, Université d'Antananarivo. Février 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Romain GIROD, Thiery NEPOMICHE, Luciano TANTELY, Diego AYALA, Mireille HARIMALALA et l'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 13 au 24 mars 2023. Antananarivo et Moramanga, Madagascar.

Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Fanjasoa RAKOTOMANANA, Anthonio RAKOTOARISON, Daouda KASSIE, Masiarivony RAVAOARIMANGA.** « Système d'Information Géographique (SIG) appliqué à l'épidémiologie et aux activités opérationnelles ». 35 heures. Personnels de santé ; personnels techniques responsables de suivi et chercheurs ayant des activités liées à la veille sanitaire, la surveillance épidémiologique, la prévention et la lutte contre les maladies ou la riposte aux épidémies ; doctorants de l'IPM. Du 31 juillet 2023 au 4 août 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Anthonio RAKOTOARISON.** « Télédétection spatiale ». 30 heures. Etudiants en Master 2 de la Mention Sciences de la Terre de l'Université d'Antananarivo (Cycle Recherche). De mars à juin 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Anthonio RAKOTOARISON.** « Initiation à la Télédétection spatiale et au Système d'Information Géographique ». 30 heures. Etudiants en Licence 2 de la Mention Sciences de la Terre de l'Université d'Antananarivo (Cycle Professionnalisant). D'août à octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Rindra Vatosoa RANDREMANANA.** « Santé publique et Recherche en Santé ». Etudiant 6^{ème} année en médecine. 16h. Mai 2023. Université Andrainjato Fianarantsoa, Madagascar.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Anjanirina RAHANTAMALALA.** « Cours Théoriques de Bioinformatique ». 2 heures/semaine, étudiants en Master 1 de Biochimie, Faculté des Sciences. Du 22 février 2023 au 22 mars 2023. Antananarivo, Madagascar.

- **Anjanirina RAHANTAMALALA.** « Cours théoriques de Génie Génétique ». 2 heures/semaine, étudiants en Master 1 de Biochimie, Faculté des Sciences. Du 12 au 22 avril 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Lova Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA.** « Formation théorique et pratique sur la collecte de sang sur papier buvard ». 6 heures/jour, enquêteurs de l'INSTAT en collaboration avec l'ONG Pivot. Du 3 juillet 2023 au 10 juillet 2023. Ranomafana, Madagascar.
- **Lova Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA.** « Formation théorique et pratique sur l'utilisation des TDR palu et la collecte de sang sur papier buvard dans le cadre du projet HFS ». 4 heures/jour, enquêteurs du projet HFS. 6 Décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Mathieu SCHOENHALS.** « Cours Immunologie ». 2 heures, étudiants en Master 2 de Biochimie, Faculté des Sciences. Le 18 avril 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Mathieu SCHOENHALS.** « Flow cytometry and Applications ». Du 4 septembre 2023 au 9 septembre 2023. Phnom Penh, Cambodge.

Unité des Mycobactéries

- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA.** « Formation sur l'Enquête Nationale TB-MR ». Le 3 avril 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA, Rova Alida HOLIARISSETRA.** « Formation sur l'Enquête Nationale TB-MR ». Du 17 avril 2023 au 21 avril 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA.** « Diagnostic de la TB. Master class Tuberculose organisé par l'Initiative-Expertise France et le Centre de Pasteur Cameroun ». Du 4 décembre 2023 au 9 décembre 2023. Yaoundé, Cameroun.

Unité de Parasitologie

- **Seheno RAZANATSIORIMALALA, Elie Noro RAHOLIMALALA, Tsehero HARISOA, Dina RANDRIAMIARINJATOVO, Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA.** « Diagnostic microscopique du paludisme ». 10 jours, personnels de santé au niveau central, périphériques et du CSB-R, provenant de douze districts de santé. Du 22 mai au 2 juin 2023. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Tiako RAMILJAONA, Seheno RAZANATSIORIMALALA, Elie Noro RAHOLIMALALA, Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA.** « Habilitation sur les techniques de prélèvement, de préparation et d'examen des matières fécales et d'urines pour le diagnostic de la bilharziose intestinale, urinaires et d'autres parasites intestinaux ». Du 5 au 9 juin 2023, (1 semaine). Andriamiandra Abel Isaia (UP), Andriamampionona Aycha (UP), Behasy Styvio (EPI-RC), Nomenisoa Hubert Bernard (EPI-RC), Maharavosoa Ginette (EPI-RC), Haingotiana Emma Gervais (EPI-RC), Fanevasoa Fenitra Andriantefy (EPI-RC), Ralay Nakely Theophile (EPI-RC).
- **Seheno RAZANATSIORIMALALA, Lilie RAHARIMALALA, Dina RANDRIAMIARINJATOVO, Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA.** « Habilitation à la microscopie pour le diagnostic du paludisme, pour en faire de formateur et superviseur ». Projet de Renforcement de la Sécurité Sanitaire au niveau Régional et d'Atténuation des Effets des Epidémies et Pandémies (RSIE4) - Commission de l'Océan Indien (COI). Du 5 au 11 juin 2023 (5 jours). Seeta Saddul (Central Health Laboratory, Candos, Ile Maurice).

Unité de Virologie

- **Norosoia RAZANAJATOVO, Joelinotahina RABARISON, Iony Manitra RAZANAJATOVO, Helisoa RAZAFIMANJATO.** Atelier de mise en place de 10 nouveaux CSB-R, de façon à étendre le réseau de

CSB-R partenaires impliqués dans la surveillance biologique des ILI. Cet atelier a été financé dans le cadre du Cooperative Agreement (CoAg) entre l'US-CDC et l'unité de virologie ainsi que du programme RISE financé par USAID et organisé conjointement avec le MinSanP. Du 6 au 10 mars 2023. Hôtel Le Pavé, Antananarivo, Madagascar.

- **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. Six personnels techniques des services de santé humaine et animale à Maurice, aux Seychelles et à Madagascar (Laboratoire National de Diagnostic Vétérinaire) ont participé à cette formation organisée dans le cadre des actions du réseau SEGA-One Health de la Commission de l'océan Indien (COI). Du 5 au 9 juin 2023. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Noroso RAZANAJATOVO, Lalaina ARIVONY NOMENJANAHARY, Henintsoa RAVOLOLONA, Helisoa RAZAFIMANJATO.** Atelier de formation intitulé « Exercice de simulation sur la mise en œuvre des ripostes en cas de détection de la grippe aviaire à Madagascar ». Cet atelier a rassemblé des représentants du ministère de l'environnement et du développement durable, des services régionaux de l'élevage et des responsables de la santé animale de neuf régions (Analamanga, Alaotra Mangoro, Itasy, Sofia, Atsimo Andrefana, Boeny, Menabe, Melaky et Diana), des vétérinaires sanitaires de sites sentinelles, des techniciens du laboratoire national de diagnostic vétérinaire, ainsi que des représentants d'ONG (Durell Madagascar, Asity Madagascar, Peregrine Fund Madagascar, Conservation Internationale et Wildlife Conservation Society Madagascar) et d'opérateurs avicoles (Avitech, Agrifarm et Activo). Cet atelier a été organisé en collaboration avec le Ministère de l'Élevage et de l'Agriculture, financé dans le cadre du CoAg entre l'US-CDC et l'unité de virologie. Du 14 au 16 juin 2023. Ampefy, Madagascar.
- **Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Lalaina ARIVONY NOMENJANAHARY, Miora Nantenaina Alicia RAHARIMANDIMBISOA et Mino Harimbola RAZAFINDRAMPARANY.** Dans le cadre du projet UCP-Rage, cinq séries de formation, sur deux jours chacune, ciblant les points focaux rage régionaux et de districts de 10 régions (Analamanga, Atsimo Andrefana, Atsinanana, Betsiboka, Bongolava, Ihorombe, Menabe, SAVA, SOFIA et Vatovavy Fitovinany) ainsi que des personnels des centres de traitement antirabique de ces régions ont été réalisées à l'IPM. Les objectifs de ces formations étaient de sensibiliser ces points focaux à la problématique de la rage pour en améliorer la surveillance et s'assurer de la bonne gestion des vaccins antirabiques par le Ministère de la Santé Publique.
- **Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Lalaina ARIVONY NOMENJANAHARY, Miora Nantenaina Alicia RAHARIMANDIMBISOA et Mino Harimbola RAZAFINDRAMPARANY.** Dans le cadre du projet FSPI CORAMAD, deux séries de formations ont été réalisées. Les objectifs de ces formations étaient d'améliorer la surveillance des morsures et des cas de rage dans la communauté urbaine d'Antananarivo (CUA). La première était dédiée aux médecins et vétérinaires, aux chefs de la police d'arrondissement, et aux responsables pédagogiques de la circonscription scolaire d'Antananarivo Renivohitra, de la CUA. La seconde était dédiée aux personnels d'appui (para-professionnels vétérinaires, agents communautaires, agents d'hygiène du Bureau Municipal d'Hygiène). Ces derniers avaient été identifiés au regard de leur rôle dans la mise en place des activités de lutte et de prévention contre la rage. Les vétérinaires et leurs agents ont également été formés à l'utilisation des tests de diagnostic rapide (TDR) de la rage.
- **Tsiry RANDRIAMBOLAMANANTSOA.** Formation du Dr. Hervé KADJO de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire au séquençage génomique du virus respiratoire syncytial (VRS) sur Illumina organisée à l'IPM. Du 16 au 20 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- **Gérard RANAIVOSON.** « Bonnes Pratiques d'hygiène en Industries Agroalimentaires ». 12 heures, 11 bénéficiaires. Du 18 janvier 2023 au 19 janvier 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Gérard RANAIVOSON.** « Bonnes Pratiques d'hygiène et de la méthode HACCP ». 27 heures, 31 bénéficiaires. Du 17 juillet 2023 au 21 juillet 2023. Tamatave, Madagascar.
- **Elysis HERINASOLO NOMENJANAHARY.** « Pratique de la méthode HACCP ». 15 heures, 5 bénéficiaires. Du 13 novembre 2023 au 17 novembre 2023. Tamatave, Madagascar.
- **Elysis HERINASOLO NOMENJANAHARY.** « Pratique de la méthode HACCP ». 15 heures, 5 bénéficiaires. Du 4 décembre 2023 au 6 décembre 2023. Tamatave, Madagascar.
- **Santatra RAMILISON.** « Bonnes Pratiques de Laboratoire ». 35 heures, 7 Bénéficiaires. Du 21 août 2023 au 25 août 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Santatra RAMILISON.** « Bonnes Pratiques de Laboratoire ». 35 heures, 6 bénéficiaires. Du 24 juillet 2023 au 28 juillet 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Radoniaina RAKOTONDRAMARY.** « Techniques de Laboratoire en microbiologie des aliments ». 35 heures, 5 bénéficiaires. Du 31 juillet 2023 au 4 août 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Radoniaina RAKOTONDRAMARY.** « Techniques de Laboratoire en microbiologie des aliments ». 35 heures, 5 bénéficiaires. Du 18 septembre 2023 au 22 septembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Radoniaina RAKOTONDRAMARY.** « Techniques de Laboratoire en microbiologie des eaux ». 35 heures, 6 bénéficiaires. Du 7 août 2023 au 11 août 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Radoniaina RAKOTONDRAMARY.** « Techniques de Laboratoire en microbiologie des eaux ». 35 heures, 6 bénéficiaires. Du 11 septembre 2023 au 15 septembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Radoniaina RAKOTONDRAMARY.** « Techniques de Laboratoire en microbiologie des eaux ». 35 heures, 6 bénéficiaires. Du 20 novembre 2023 au 24 novembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Narindra RAKOTOMAVO & Diony RAKOTONIAINA.** « Techniques de Laboratoire en chimie des eaux ». 35 heures, 5 bénéficiaires. Du 28 août 2023 au 1^{er} septembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Narindra RAKOTOMAVO & Diony RAKOTONIAINA.** « Techniques de Laboratoire en chimie des eaux ». 35 heures, 5 bénéficiaires. Du 27 novembre 2023 au 1^{er} décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.

Formations reçues

Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Lala Fanomezantsoa RAFETRARIVONY.** « Observation en laboratoire au CNR des IST bactériennes spécialisés en GONOS. Du 27 janvier au 18 février 2023. Paris, France.
- **Laurah RABARISOA, Norohasina Fanja RANDRIAMANGA, Corinne Ernestine RAHAINGOSOAMAMITIANA, Kanto Liantsoa RAZANAKOLONA, Sonya Fifalianasoa RAMANGATAHIANA, Mamtiana Alain Noah RABENANDRASANA, Tsiry Tahiana RASOLOFOMANANA, et Odile Lalainasoa RIVOARILALA.** Formation en ligne KAPTITUDE. Du 6 février au 30 avril 2023. En ligne Antananarivo, Madagascar.
- **Corinne Ernestine RAHAINGOSOAMAMITIANA.** CAFMET sur « Incertitude, température et enceinte ». Du 3 avril au 6 avril 2023. En ligne Antananarivo, Madagascar.
- **Nivoson Jean Olivier ANDRIAMIHANTA.** Formation en langue française. Du 11 avril 2023 au 23 mars 2024. Antananarivo, Madagascar.

- **Tsiry Tahiana RASOLOFOMANANA**, et **Odile Lalainsoa RIVOARILALA**. « Utilisation MINION : Séquençage génomique portatif pour la surveillance de l'antibio-resistance, théorie et pratique ». Du 22 mai au 26 mai 2023. Dakar, Sénégal.
- **Norohasina Fanja RANDRIAMANGA** et **Sonya Fifaliansoa RAMANGATAHIANA**. « Formation sur le transport des marchandises dangereuses IATA ». La semaine du 4 juillet et la semaine du 18 juillet 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Sonya Fifaliansoa RAMANGATAHIANA**. Formation EXCEL niveau intermédiaire. Du 3 au 4 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Lala Fanomezantsoa RAFETRARIVONY**. « Formation bioinformatique par Danoise ». Du 9 octobre au 12 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Laurah RABARISOA**, **Norohasina Fanja RANDRIAMANGA**, **Corinne Ernestine RAHAINGOSOAMAMITIANA**, **Tsiry Tahiana RASOLOFOMANANA**, et **Odile Lalainsoa RIVOARILALA**. Formation de langue anglaise par ETP. Du 10 octobre au 15 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Les unités Bactériologie expérimentale, Laboratoire d'Hygiène Alimentaire et Environnement, Centre Biologie Clinique, Myco-bactérie et Peste**. « Formation sur l'utilisation du MALDI-TOF SIRIUS. Du 13 novembre au 17 novembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Nivoson Jean Olivier Andriamihanta** et **Norohasina Fanja RANDRIAMANGA**. « Formation à la conduite d'autoclave ». Du 20 novembre au 29 novembre 2023. Antananarivo, Madagascar.

Unité d'Entomologie Médicale

- **Ravo Niaina RAKOTOBÉ HARIMANANA**. « Système d'information géographique ». Juin 2023. Université d'Antananarivo, Madagascar.
- **Ravo Niaina RAKOTOBÉ HARIMANANA**. « Leadership ». Le 24 avril 2023. Université d'Antananarivo, Madagascar.
- **Tsaraso Malala ANDRIANINARIVOMANANA**. « Module 4: Analysing time series data collected with digital technologies ». International Spring School in Global health ISGlobal. Du 27 au 31 mars 2023.
- **Tsaraso Malala ANDRIANINARIVOMANANA**. « Training course in Data analysis for genomic surveillance of African malaria vectors ». PAMCA MalariaGen. Session 2023.
- **Onimalala Annick RAVELOSON**. « Système d'information géographique ». Juin 2023. Université d'Antananarivo, Madagascar.
- **Manou Rominah RAHARINIRINA**. « Système d'information géographique appliqué à l'épidémiologie et aux activités opérationnelles ». Du 31 juillet au 4 août 2023. IPM.
- **Mireille HARIMALALA**. « Conception et réalisation de procédures expérimentales - Module de base - Concepteur ». Du 4 au 8 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Mireille HARIMALALA**. « Initiation au risque incendie », « Risques biologiques », « Accueil sécurité », « Ergonomie au poste de travail », « Risques électriques », « Risques chimiques ». Avril 2023 (online). Antananarivo, Madagascar.

Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Chiarella MATTERN, Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA, Natanaela Fenitra Haja RAKOTOARISON, Harimbola Fiononantsoa RAZAIARILALA RAKOTOVAZAHA, Hoby Fenitra RABESANDRATRA, Dinaniaina Michaëlla RAZAF, Sitraka RAKOTOSAMIMANANA, Sonia RAFIRINGA, Timothée RAZAFINDRABESA, Mananjarasoa Antsa RASATA.** « Le cours international sur les dimensions sociales des épidémies ». Du 17 au 21 avril 2023. IPM, Antananarivo, Madagascar.
- **Elliot Fara Nandrasana RAKOTOMANANA, Aina HARIMANANA, Rila RATOVOSON, Theodora MAYOUYA-GAMANA, Fanjasoa RAKOTOMANANA, Tojomalala RAVELONJANAHARY, Rezyky Tiandraza MANGAHASIMBOLA.** « Formation en leadership et management ». Du 12 au 13 octobre 2023. IPM, Antananarivo, Madagascar.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Diary Juliannie NY MIORAMALALA.** « Evaluation des tests diagnostiques ». Du 17 au 21 avril 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanirisoa RANDRIANARISAONA.** « Formation IATA ». Du 4 au 7 juillet 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Diary Juliannie NY MIORAMALALA.** « Flow cytometry and Applications ». Du 4 au 9 septembre 2023. Phnom Penh, Cambodge.
- **Lova Tsikiniaina RASOLOHARIMANANA.** « Formation de mise à niveau sur les essais Luminex pour le projet PvSTATEM Horizon Europe ». Du 11 au 23 septembre 2023. Paris, France et Londres, Royaume-Uni.
- **Malalâtiana RASOAMBOLANORO.** Formation autoclave. Du 20 au 29 novembre 2023.
- **Mamy Donah ANDRIANATOANDRO.** Formation autoclave. Du 20 au 29 novembre 2023.

Unité des Mycobactéries

- **Sitraka HERINIAINA.** « Permis de conduire catégorie B ». Du 1^{er} septembre 2022 au 15 mars 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Sitraka HERINIAINA, Soloniriana RAZAFIMAHATRATRA, Louise Agathe RAZAFIMANALINA.** « Cours de français » avec Alliance Français de Tananarive. Du 4 octobre 2023 au 10 janvier 2024. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA, Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA, Nomena Fandresena Ericah RAVELOSON, Marie Ange Justerina RANDRIANANTENAINA, Rova Alida HOLIARISSETRA, Zoliharilala Saraha RANDRIANAIVO, Anjara Fitiavana HARIMIANGALY, Rijanirina RAKOTOMALALA, Fanantenana RANRIA-ANDRIANOMANANA.** « Cours d'Anglais », English Teaching Program (ETP). Du 9 octobre 2023 au 15 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Zoliharilala Saraha RANDRIANAIVO.** « Habilitation à la conduite d'autoclave », APAVE. Du 20 novembre 2023 au 22 novembre 2023.
- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA.** « Habilitation à la conduite d'autoclave », APAVE. Du 21 novembre 2023 au 22 novembre 2023.
- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA, Zoliarilala Saraha RANDRIANAIVO.** « Formation en ligne sur la Tuberculose et prévention et contrôle de l'Infection » organisée par l'ICAN. Du 24 juillet 2023 au 28 juillet 2023.
- **Nomena Fandresena Ericah RAVELOSON.** « KAPTITUDE- formation en ligne sur la sécurité de travail ». Du 18 décembre 2023 au 29 décembre 2023.

- **Marie Ange Justerina RANDRIANANTENAINA.** « Formation en ligne sur le Good Clinical Practice - TREE Training Programme ». Du 14 novembre 2023 au 29 décembre 2023.
- **Leong Johanna SOANOSY.** « Formation en ligne sur le Good Clinical Practice-TREE Training Programme ». Décembre 2023.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA.** « Webinaire éviter les erreurs dans H2020 ». PCN juridique et financier en ligne. Le 15 décembre 2023.
- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA, Tojo Hubert ANDRIANARIVO.** « Master class Tuberculose organisé par l'Initiative-Expertise France et le Centre de Pasteur Cameroun ». Du 4 décembre 2023 au 9 décembre 2023. Yaoundé, Cameroun.
- **Tojo Hubert ANDRIANARIVO.** « Formation sur la tuberculose animale avec Professeur Michèle Miller (Professeur à l'université de Stellenbosch, Afrique du Sud) ». Du 9 octobre 2023 au 15 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA.** « Règlementations pour le transport des Marchandises Dangereuses IATA pour Expéditeur », Infection Control Africa Network. Du 4 juillet 2023 au 7 juillet 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA.** « KAPTITUDE- formation en ligne sur la sécurité de travail ». Du 20 février 2023 au 20 mai 2023.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA, Paulo RANAIVOMANANA, Rova Alida HOLIARISETRA, BENJA HANITRINIALA Marie Nadia.** « Formation en ligne sur l'utilisation de l'extracteur Maxwell CSC », PROMEGA France. Du 31 août 2023.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA.** « Cours d'Anglais », English Teaching Program. De juillet 2023 à septembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA.** « Initiation à la Programmation en R avec R studio ». Projet RISE. Du 5 juin 2023 au 9 juin 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA, Rova Alida HOLIARISETRA.** « Prise en main du protocole RISK6 et TASA ». Projet APRECIT BIS. Du 28 juillet 2023 au 7 août 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Arimanitra RAZAFIMAHEFA.** « Isolation et comptage des PBMCs ». Formation en ligne avec SATVI. Le 24 février 2023.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA.** « Formation en Management et Leadership », INSCAE. Du 25 octobre 2023 au 27 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanomezantsoa RAJASINELINA.** « Formation en ligne sur la sécurité au travail-KAPTITUDE ». Du 22 février 2023 au 27 février 2023.
- **Paulo RANAIVOMANANA.** « Formation en Management organisé par l'Institut Pasteur de Madagascar ». Du 12 octobre 2023 au 13 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Paulo RANAIVOMANANA.** « Formation sur le trieur de cellule Sony SH800 Cell Sorter organisée par IPM et Sony ». Le 5 avril 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Paulo RANAIVOMANANA.** « D71 Bioinformatics Workshop, NIH, CBCB, SU ». Du 14 mars 2023 au 16 mars 2023. Cape-Town, Afrique du Sud.
- **Holy Nandrianina ANDRIAMAMONJISOA.** « Formation en ligne sur la sécurité au travail-KAPTITUDE ». Du 3 mars au 21 mars 2023.
- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « *Mycobacterium tuberculosis* NGS made easy: data analysis step-by-step » en ligne. Du 2 octobre 2023 au 6 octobre 2023.
- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « TB Research Methods » organisée par the McGill Summer Institutes in Global Health, en ligne. Du 5 juin 2023 au 9 juin 2023.

- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « Advanced TB Diagnostics », organisée par the McGill Summer Institutes in Global Health en ligne. Du 29 mai 2023 au 2 juin 2023.
- **Fanantenana RANDRIA-ANDRIANOMANANA.** « Resistance to antimicrobial agents » sur Fun MOOC en ligne, financé par le projet FSPI. Le 13 mars 2023.
- **Rijanirina RAKOTOMALALA, Marien Casimir RADIMISON.** « Formation en bioinformatique : les base de la reconstruction des génomes bactériens, Robert Koch Institute-RKI Germany ». Du 9 octobre 2023 au 12 octobre 2023. Antananarivo Madagascar.
- **Rijanirina RAKOTOMALALA.** « Formation Maldi-Toff », ingénieurs de BRUCKER. Du 23 octobre 2023 au 24 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Rova Alida HOLIARISETRA.** « Formation en ligne sur la sécurité au travail-KAPTITUDE ». Du 6 mars 2023 au 4 avril 2023.
- **Zoliharilala Saraha RANDRIANAIVO.** « Formation en ligne sur la sécurité au travail-KAPTITUDE ». De mars à mai 2023.

Unité de Parasitologie

- **Elie Noro Bakoly RAHOLIMALALA.** « Habilitation transport de marchandises dangereuses – IATA ». Air Madagascar Analakely, Antananarivo. Du 4 au 7 juillet 2023. Air Madagascar. Antananarivo.
- **Elie Noro Bakoly RAHOLIMALALA.** « Atelier scholar de niveau 1 pour l'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement de la Bilharziose Génitale chez la femme (BGF) ». Du 4 au 19 mai 2023. OMS/La Fondation Apprendre Genève.
- **Tseheho HARISOA.** « Formation habilitation pour la conduite des autoclaves ». Du 20 au 28 novembre 2023. APAVE / Institut Pasteur de Madagascar Antananarivo, Antananarivo, Madagascar
- **Tseheho HARISOA.** « Habilitation transport de marchandises dangereuses – IATA ». Air Madagascar Analakely, Antananarivo. Du 25 au 28 juillet 2023. Air Madagascar.
- **Sylvia RAKOTOMALALA.** « Habilitation transport de marchandises dangereuses – IATA ». Du 18 au 21 juillet 2023. Air Madagascar.
- **Seheho RAZANATSIORIMALALA.** « Evaluation des tests diagnostiques ». Du 17 au 21 avril 2023. Formation dans le cadre Projet RISE. Muriel VRAY (Institut Pasteur à Paris), Institut Pasteur de Madagascar Antananarivo, Madagascar.
- **Seheho RAZANATSIORIMALALA.** « Atelier scholar de niveau 1 pour l'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement de la Bilharziose Génitale chez la femme (BGF) ». Du 4 au 19 mai 2023. OMS/La Fondation Apprendre Genève.
- **Dina RANDRIAMIARINJATOVO.** « Atelier scholar de niveau 1 pour l'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement de la Bilharziose Génitale chez la femme (BGF) ». Du 4 au 19 mai 2023. OMS/La Fondation Apprendre Genève.
- **Dina RANDRIAMIARINJATOVO.** « Accélération vers l'impact, rampe de lancement dédiée à la Bilharziose Génitale chez la femme (BGF) ». Du 6 au 17 novembre 2023. OMS/La Fondation Apprendre Genève.

Unité Peste

- **Minoarisoa RAJERISON.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).
- **Soanandrasana RAHERLINIRINA.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).

- **Soanandrasana RAHERLINIRINA.** « Expérimentation animale (Concepteur-Ethique) ». Du 4 au 8 décembre 2023. CIROI, La Réunion (Formation à distance).
- **Beza RAMASINDRAZANA.** « Basic Course: Human Research - Health & Human Services, Biomedical Research ». Février 2023. CITI Program Course (en ligne).
- **Beza RAMASINDRAZANA.** « Expérimentation animale (Concepteur) ». Du 4 au 8 Décembre 2023. CIROI, La Réunion (Formation à distance).
- **Beza RAMASINDRAZANA.** « East Africa Biorisk Management Trainers 'network » Foundational workshop. Du 12 juin 2023 au 16 janvier 2023. GBRMC. Zanzibar, Tanzanie.
- **Beza RAMASINDRAZANA.** « East Africa Biorisk Management Trainers 'network » Core workshop. Du 24 juillet 2023 au 28 juillet 2023. GBRMC. Dares Salaam, Tanzanie.
- **Beza RAMASINDRAZANA.** « East Africa Biorisk Management Trainers 'network » Trainers development program. Du 28 août 2023 au 1^{er} septembre 2023. GBRMC. Mombasa, Kenya.
- **Beza RAMASINDRAZANA.** « East Africa Biorisk Management Trainers 'network » Applied training workshop. Du 6 novembre 2023 au 10 novembre 2023. Seychelles.
- **Beza RAMASINDRAZANA.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).
- **Gauthier DOBIGNY.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).
- **Mamionah Noro Jully PARANY.** « Diplôme Universitaire : Méthodes statistiques appliquées à la santé ». Du 17 octobre 2022 au 17 octobre 2023. Université de Bordeaux (formation à distance).
- **Ianjafaniry Zaïna BODOARISON.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).
- **Ianjafaniry Zaïna BODOARISON.** « Maldi-ToF Sirius ». Du 23 au 25 octobre 2023. Unité Bactériologie Expérimentale de l'IPM, Madagascar.
- **Ianjafaniry Zaïna BODOARISON.** « Anglais ». Du 9 octobre 2023 au 15 décembre 2023. English Teaching Program ETP, à l'IPM.
- **Ianjafaniry Zaïna BODOARISON.** « Expérimentation animale N2 ». Du 4 au 8 décembre 2023. CIROI, La Réunion (en ligne).
- **Léonnie HANITRATINA.** « RISE : Initiation à la Bioéthique de la recherche clinique ». Du 4 au 6 avril 2023. IPM.
- **Léonnie HANITRATINA.** « The Global Health Network: Good Clinical Practice ». Février 2023 (en ligne).
- **Léonnie HANITRATINA.** « Health & Human Services, Biomedical Research ». Janvier 2023. CITI program course (en ligne).
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Genomic algebra: Theory, Tools and Applications (GATTA). Du 19 au 27 juin 2023. Institut Pasteur de Dakar, Dakar, Sénégal.
- **Lovaso Nomena RANDRIANTSEHENO.** « Diplôme Universitaire : Méthodes statistiques appliquées à la santé ». Du 17 octobre 2022 au 17 octobre 2023. Université de Bordeaux (formation à distance).
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Expérimentation animale ». Du 4 au 8 décembre 2023. CIROI, La Réunion (en ligne).
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Introduction to Mathematical Models of the Epidemiology and Control of Infectious Diseases ». Du 11 septembre au 22 septembre 2023. Londres.
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « RISE : Analyses par série temporelle ». Du 24 juillet au 28 juillet 2023. IPM, Madagascar.

- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Cours sur la modélisation des maladies infectieuses ». Du 22 mai au 26 mai 2023. Paris, France.
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Diplôme Universitaire : Méthodes statistiques appliquées à la santé ». Du 17 octobre 2022 au 17 octobre 2023. Université de Bordeaux (formation à distance).
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Coding for conservation-C4C ». Du 1^{er} juin 2022 au 1^{er} octobre 2023. Geographic National (formation à distance).
- **Fanohinjanaharinirina RASOAMALALA.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).
- **Alain Berthin ANDRIANARISOA.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).
- **Alain Berthin ANDRIANARISOA.** Formation « IATA : transport de marchandises dangereuses par voie aérienne ». Du 18 au 21 juillet 2023. Air Madagascar, Analakely.
- **Alain Berthin ANDRIANARISOA.** « Pré-identification des helminthes parasites chez les rongeurs ». Du 7 au 22 octobre 2023. Dakar, Sénégal.
- **Fehivola Mandanirina ANDRIAMIARIMANANA.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).
- **Fehivola Mandanirina ANDRIAMIARIMANANA.** Recyclage « IATA : transport de marchandises dangereuses par voie aérienne ». Du 4 au 7 juillet 2023. Air Madagascar, Analakely.
- **Fehivola Mandanirina ANDRIAMIARIMANANA.** Stage « qPCR et séquençage des leptospires ». Du 19 août 2023 au 5 septembre 2023. Université d'Aberdeen, UK.
- **Salohiniaina Manuel RANDRIAMANANTENA.** « Kaptitude : Risque Biologique et Risque chimique ». Du 1^{er} février 2023 au 15 mai 2023. IPM (en ligne).
- **Salohiniaina Manuel RANDRIAMANANTENA.** « Maldi-ToF Sirius ». Du 23 au 25 octobre 2023. Unité de Bactériologie Expérimentale, IPM, Madagascar.

Unité de Virologie

- **Arvé RATSIMBAZAFY.** Formation sur la « Méthodologie de recherche et technique d'enquête en santé », organisée par l'INSPC. De novembre 2022 à août 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Vololoniaina RAHARINOSY.** Stage de deux mois au laboratoire Découvertes de Pathogènes, Institut Pasteur, dans le cadre du PTR « Spillover ». Du 23 janvier au 17 mars 2023. Paris, France.
- **Fitahiana Michaël RAKOTOARISON et Frédérick Stanley NASOLO.** Atelier de formation sur la base de données Polio (surveillance de PFA et surveillance environnementale) organisé par l'OMS. Du 8 au 12 mai 2023. Abuja au Nigeria.
- **Mino Harimbola RAZAFINDRAMPARANY, Rondroharivelo Lucia RASOAHANITRALISOA et Aline RABODOHANITRINIALA.** Formation sur la technique sérologique *Fluorescent Antibody Virus Neutralisation* (FAVN) organisée à l'IPM dans le cadre du programme AFRICAM et délivrée par le Dr. Marine Wasnieswki de l'ANSES à Nancy. Du 30 mai au 9 juin 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Fanomezantsoa TOLOJANAHARY.** Atelier de formation sur le test rRT-PCR DIT et VDPV version 6.0 organisé par l'OMS. Du 5 au 8 juin 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Lovasoah RAHELINAINAMANDIMBY, Fitahiana Michaël RAKOTOARISON et Jonhson RAHARINANTOANINA.** Formation sur la détection directe de poliovirus par la technique de séquençage par Nanopore (DDNS) organisé à l'IPM par l'OMS. Du 24 au 28 juillet 2023. Antananarivo, Madagascar. Cette formation a également bénéficié à deux personnels des Instituts Pasteur d'Algérie, de la République Centrafricaine et de Côte d'Ivoire.

- **Claudio RAHARINANDRASANA et Tsiry RANDRIAMBOLAMANANTSOA.** Formation sur le séquençage de nouvelle génération de la grippe et du SARS-CoV-2 organisée par l'OMS, l'US-CDC, l'association des laboratoires de santé publique (APHL) et le centre national de la grippe d'Algérie. Du 13 au 17 août 2023. Alger, Algérie.
- **Joelinotahina RABARISON.** Master en santé publique de l'Université d'Aix-Marseille. Depuis le 11 septembre 2023, en ligne.
- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY et Jonhson RAHARINANTOANINA.** Formation sur la technique de séquençage Sanger, organisée par l'OMS. Du 16 au 18 septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Fanomezantsoa TOLOJANAHARY.** Recyclage sur la surveillance environnementale organisé par l'OMS. Du 2 au 6 octobre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Aline RABODOHANITRINIALA.** Recyclage sur la culture cellulaire et l'isolement des poliovirus organisé par l'OMS. Du 9 au 13 octobre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Noroso RAZANAJATOVO.** Formation sur le management de la relation humaine, organisée par l'IMS Trainings à l'IPM. Du 12 au 13 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Vololoniaina RAHARINOSY et Noroso RAZANAJATOVO.** Formation sur la métagénomique au laboratoire du Dr. Cara E. Brook, à l'Université de Chicago. Du 6 au 17 novembre 2023. Chicago, Illinois, Etats-Unis.
- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY et Jonhson RAHARINANTOANINA.** Formation en bio-informatique pour l'interprétation des données de séquençage des poliovirus, organisée par l'OMS. Du 19 au 23 novembre 2023. Alger, Algérie.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- **E-learning KAPTITUDE.** « Formation de base des risques au laboratoire (480 heures) ». Du 2 janvier 2023 au 29 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **E-learning KAPTITUDE.** « Les risques biologiques au laboratoire (480 heures) ». Du 2 janvier 2023 au 29 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **E-learning KAPTITUDE.** « Les risques chimiques au laboratoire (480 heures) ». Du 2 janvier 2023 au 29 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Thermo Fisher Scientific.** « Pratique de la biologie moléculaire pour l'analyse des aliments (14 heures) ». Du 14 novembre 2023 au 15 novembre 2023. Antananarivo, Madagascar.

Centre de Biologie Clinique

- **Frédérique RANDRIANIRINA.** « Mise en conformité sur la nouvelle version de la norme ISO 15189 v 2022 ».
- **Haja RAMAHERISON.** « Mise en conformité sur la nouvelle version de la norme ISO 15189 v 2022 ».

Service HSQE

- **Tiana RASOLONAVALONA.** « Risques généraux – risques chimiques – risques biologiques ». Du 1^{er} février au 31 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Tiana RASOLONAVALONA.** « Approche risques et opportunités ». Le 10 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Tiana RASOLONAVALONA.** « Qualité et métrologie dans les laboratoires ». Du 25 au 28 septembre 2023. Antananarivo, Madagascar.

- **Tiana RASOLONAVALONA.** « Outils statistiques, comparaisons intra et inter-laboratoires ». Du 4 au 5 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Tahiry Haga RATSIMBAZAFY.** « Risques généraux – risques chimiques – risques biologiques ». Du 1^{er} février au 31 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Tahiry Haga RATSIMBAZAFY.** « Approches risques et opportunités ». Le 10 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Tahiry Haga RATSIMBAZAFY.** « Dangerous goods regulations for preparing dangerous goods consignements (IATA - CBTA 7.1) ». Du 25 au 28 juillet 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Tahiry Haga RATSIMBAZAFY.** « Qualité et métrologie dans les laboratoires ». Du 25 au 28 septembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Viaina RAKOTOMALALA.** « Risques généraux – risques chimiques – risques biologiques ». Du 1^{er} février au 31 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Viaina RAKOTOMALALA.** « Qualité et métrologie dans les laboratoires ». Du 25 au 28 septembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Viaina RAKOTOMALALA.** « Outils statistiques, comparaisons intra et inter-laboratoires ». Du 4 au 5 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Viaina RAKOTOMALALA.** « Anglais ». Du 9 octobre au 15 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Viaina RAKOTOMALALA.** « Français ». Du 9 octobre au 18 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Eddie RAMANANTSOA.** « Risques généraux – risques chimiques – risques biologiques ». Du 1^{er} février au 31 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Eddie RAMANANTSOA.** « Qualité et métrologie dans les laboratoires ». Du 25 au 28 septembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Herizo RASAMOELSON.** « Acquérir des bases en prévention des risques professionnels ». Le 6 février 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Herizo RASAMOELSON.** « Risques généraux – risques chimiques – risques biologiques ». Du 1^{er} février au 31 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Herizo RASAMOELSON.** « Dangerous goods regulations for preparing dangerous goods consignements (IATA – CBTA 7.1) ». Du 4 au 7 juillet 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Herizo RASAMOELSON.** « Intégrer les aspects santé et sécurité dans un projet d'entreprise ». Du 9 octobre au 17 novembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Herizo RASAMOELSON.** « Anglais ». Du 9 octobre au 15 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Mahery Tsiory RAKOTOARISOA.** « Risques généraux – risques chimiques – risques biologiques ». Du 1^{er} février au 31 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Mahery Tsiory RAKOTOARISOA.** « Dangerous goods regulations for preparing dangerous goods consignements (IATA – CBTA 7.1) ». Du 25 au 28 juillet 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Mahery Tsiory RAKOTOARISOA.** « ISO 45001, l'outil essentiel pour la Santé et la Sécurité au Travail ». Le 3 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Mahery Tsiory RAKOTOARISOA.** « Anglais ». Du 9 octobre au 15 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
- **Zo Lalaina ANDRIAMIZAKA.** « Risques généraux – risques chimiques – risques biologiques ». Du 1^{er} février au 21 avril 2023. Antananarivo, Madagascar.

Centre de Ressources Biologiques

- **Sylvie Claudia RARITAHIRY**. « Anglais ». Du 9 octobre 2023 au 15 décembre 2023. IPM.
- **Sylvie Claudia RARITAHIRY**. « Validation and verification of processing method and Biobanking ». BBMRI-ERIC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium) - European Accreditation Council for Continuing Medical Education. Le 1^{er} juin 2023.
- **Sylvie Claudia RARITAHIRY**. « Ergonomie au poste de travail, Initiation au risque incendie, Risques Biologiques, Risques Chimiques, Risques électriques ». Du 23 mars au 26 avril 2023. Kaptitude.
- **Sylvie Claudia RARITAHIRY**. « Resistance to antibacterial agents ». Du 10 janvier 2023 au 27 mars 2023. Cours en ligne sur FUN MOOC.
- **Sylvie Claudia RARITAHIRY**. « Tuberculosis ». Du 1^{er} février 2023 au 9 avril 2023. Cours en ligne sur FUN MOOC.

Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux

Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Lala Fanomezantsoa RAFETRARIVONY et Tania CRUCITTI**. CMC-RAM. Antananarivo, Madagascar.

Unité d'Entomologie Médicale

- **Thiery NEPOMICHENE**. Comité Roll Back Malaria, programme national de lutte contre le paludisme, Ministère de la Santé Publique. Antananarivo, Madagascar. Réunion hebdomadaire, Atelier annuel de revue de programme et de préparation du « Malaria Operational Plane » du PMI/USAID.
- **Mireille HARIMALALA et Luciano TANTELY**. Akademia Malagasy. Antananarivo, Madagascar. Plus ou moins six réunions par an.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Anjanirina RAHANTAMALALA**. Madagascar One Health Cysticercosis Group. Antananarivo, Madagascar. Une fois par an.

Unité des Mycobactéries

- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA et Mamy Serge RAHERISON**. Groupe technique de coordination du programme TB-MR de Madagascar (PNLT, Ministère de la Santé Publique de Madagascar). Deux réunions en 2023.
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA et Mamy Serge RAHERISON**. Groupe Technique National pour le programme National de lutte contre la Tuberculose de Madagascar. Deux réunions en 2023.
- **Niaina RAKOTOSAMIMANANA**. Membre correspondant à l'Académie Malgache, Section Sciences Appliquées.

Unité de Virologie

- **Soa Fy ANDRIAMANDIMBY**. Membre du Groupe de travail Pasteur Network Rage. Paris, France. Quatre réunions en 2023.
- **Soa Fy ANDRIAMANDIMBY**. Membre du Comité d'Orientation Stratégique Pasteur Network (COS PN). Paris, France. Six réunions prévues par an.

- **Iony Manitra RAZANAJATOVO**. Membre du Groupe de travail technique - Labo - COVID-19. Antananarivo, Madagascar. Cinq réunions en 2023.
- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY**. Membre du « Comité National de la Certification de la Poliomyélite » de Madagascar en tant que secrétaire. Deux réunions.

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

- **Gérard RANAIVOSON**. Groupe de Travail R-SAT et mesures SPS. Antananarivo, Madagascar. 3 réunions par an.
- **Vero RAMIANDRASOA**. Comité National du *Codex Alimentarius*. Antananarivo, Madagascar. 4 réunions par an.
- **Alexandra BASTARAUD**. Comité National du *Codex Alimentarius*. Antananarivo, Madagascar. 4 réunions par an.

Service HSQE

- **Tiana RASOLONAVALONA**. Comité National de Biosécurité, Protocole de Cartagène. Antananarivo, Madagascar.
- **Tahiry Haga RATSIMBAZAFY**. Comité National de Biosécurité, Protocole de Cartagène. Antananarivo, Madagascar.
- **Tiana RASOLONAVALONA**. Comité Ad Hoc chargé de constituer et opérationnaliser la structure de coordination des la mise en œuvre de la résolution 1540 (2004) des Nations Unies à Madagascar. Cinq réunions.

Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts internationaux

Unité de Bactériologie Expérimentale

- **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.
- **Tania CRUCITTI**. Member of an ad-hoc international Working Group on HIV and STIs in Madagascar.

Unité d'Entomologie Médicale

- **Luciano TANTELY**. Akademia Malagasy. Antananarivo, Madagascar.
- **Luciano TANTELY**. Académie Africaine des Sciences 6^{ème} Cohorte.
- **Luciano TANTELY**. Projet de génomique des populations *Culex pipiens* (PipPop).
- **Luciano TANTELY**. Consortium de recherche CC-ROI.
- **Diego AYALA**. « *Anopheles funestus* 1000 genomes consortium ». Oxford, RU. Six réunions par an.
- **Diego AYALA**. « dp OHOI Risque Vectorielle ». La Reunion, France. Trois 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 de l'American Society for Microbiology, Country Ambassador pour Madagascar.

Unité Peste

- **Gauthier DOBIGNY.** WHO Rodent Initiative. Trois réunions en ligne en 2023.
- **Minoarisoa RAJERISON.** Responsable des CCOMS. Deux réunions en ligne en 2023.

Unité de Virologie

- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY et Jonhson RAHARINANTOANINA.** Réunion des laboratoires Polio. Du 22 au 26 mai 2023. Accra, Ghana.
- **Noroso RAZANAJATOVO et Joelinotahiana RABARISON.** Réunion des CNR grippe. Du 14 au 15 septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY.** Réunion des laboratoires rougeole et rubéole du réseau africain. Du 28 au 30 novembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
- **Noroso RAZANAJATOVO.** Point focal laboratoire du Centre Collaborateur du région de l'Afrique de l'Est, coordonné par le Africa CDC.
- **Noroso RAZANAJATOVO et Joelinotahiana RABARISON.** Réunion du réseau mondial de la grippe (GISRS-Global Influenza Surveillance and Response System) avancé. Du 11 au 13 décembre 2023. Abu Dhabi, Emirats Arabes Unis.
- **Vincent LACOSTE.** Membre du Groupe d'Etude des *Herpesvirales* au sein du Comité International de Taxonomie des Virus (*ICTV Herpesvirales study group*).
- **Vincent LACOSTE.** Membre du comité scientifique du 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting (ANISE 2023).

7. Missions scientifiques et conférences

Missionnaires et délégations étrangères

Unité de Bactériologie Expérimentale

- **Eric SATTIN**, Ginger Internationale. Audit du projet SARA. Du 18 décembre au 22 décembre 2023.

Unité d'Entomologie Médicale

- **Olivier ROUX**, IRD. Adaptation des Anopheles au climat. Du 22 août 2023 au 21 novembre 2023.

Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique

- **Géraldine DUTHE**, Directrice de Recherche, Institut national d'études démographiques (INED). Collaboration scientifique. Du 20 au 28 octobre 2023
- **Michael WHITE**, **Despoina MADEMTZOGLU**, chercheurs Institut Pasteur, Paris. Réunion de lancement du projet PvSTATEM. Du 15 au 17 mai 2023.
- **Chris Drakeley**, chercheur, London School of Hygiene and Tropical Medicine. Réunion de lancement du projet PvSTATEM. Du 15 au 17 mai 2023.
- **Rob VAN DER PLUIJM**, chercheur Institut Pasteur, Paris. Préparation projet PvSTATEM et visite de site d'étude à Mandoto. Du 2 au 6 mai 2023.
- **Jane WALSH**, **Jennifer GROARKE**, **Michael HOGAN**, **Owen HARNEY**, chercheurs, Université de Galway. Réalisation de l'enquête d'intelligence collective dans le cadre du projet PvSTATEM. Du 15 au 17 mai 2023.
- **Rosalinda HOWES**, chercheur, FIND. Préparation de la mise en place de la partie mobile health dans le cadre du projet PvSTATEM. Du 24 au 28 septembre 2023.
- **Kanwalpreet KAUR**, **Nazier HEYNES**, équipe DIMAGI. Préparation de la mise en place de la partie mobile health dans le cadre du projet PvSTATEM. Du 24 au 28 septembre 2023.

Unité d'Immunologie des Maladies Infectieuses

- **Hebert ECHENIQUE RIVERA**, Unité Yersinia, Institut Pasteur, Paris (France). Du 1^{er} au 22 avril 2023 et du 15 septembre 2023 au 15 novembre 2023.

Unité des Mycobactéries

- **Sary Mathurin DEMBELE**, expert international du Health Management Support Team (HMST), « Evaluation du projet APRECIT ». Du 21 octobre 2023 au 31 octobre 2023.
- **Eveline KLINKENBERG**, consultante international du Fond Mondial et de l'OMS, « Evaluation du projet Enquete Nationale TB-MR ». Du 5 octobre 2023 au 13 octobre 2023.
- **Henry BAYABAYAJUNGU**, Supranational Reference Laboratory (SRL) Ouganda, « Visite et evaluation du projet Enquete Nationale TBMR ». Du 18 juillet 2023 au 3 août 2023.
- **Innocent UWIMANA**, National Reference Laboratory (NRL) Rwanda, « Visite et evaluation du projet Enquete Nationale TBMR ». Du 18 juillet 2023 au 3 août 2023.
- **Mame Diarra Busso NDIAYE**, **Rim BAYAA**, **Stéphane POUZOL**, Fondation Mérieux, « Workshop APRECIT-BIS ». Du 27 juin au 5 juillet 2023.
- **Erika LONDI TEUJOU**, **Valerie DONKEWU**, **Naoupo Paul Alain TAGNOUOKAM**, Centre de Pasteur Cameroun, « Workshop APRECIT-BIS ». Du 27 juin 2023 au 5 juillet 2023.
- **Adriana TEMPORÃO**, **Ingrid MURILLO**, **Andrea GARCIA SILVA**, BIOFABRI, « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.

- **Anne MEINEMA, Marit HOLLEMAN, Robert GOLINSKI**, Tuberculosis Vaccine Initiative (TBVI), « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.
- **Michele TAMERIS, Mark HATHERILL, Thomas SCRIBA, Nicole BILEK, Virginie ROZOT**, South African Tuberculosis Vaccine Initiative - University Of Cape Town (SATVI_UCT), « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.
- **Amadou TIDJANI LY**, Centre de Recherche Biomédicale - Espoir Pour la Santé (CRB – EPLS), « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.
- **Moherndran ARCHARY, Tiyyara ARUMUGAM, Noncedo Siphesihle GUMEDE**, Enhancing Care Foundation (ECF), « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.
- **Helena RABIE, Samantha FRY, Jeanne DE JAGER**, Family Center For Research With Ubuntu (FAMCRU), « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.
- **Stephanie FOURIE**, Family Health International Clinical (FHI Clinical), « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.
- **Carlos MARTIN**, Universidad De Zaragoza, « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.
- **Shini MOAISI, Megan DEMPSTER, Renate STREHLAU**, Wits Vaccines & Infectious Diseases Analytics (WITS VIDA), « Assemblée Générale du Projet MTBVAC ». Du 15 mai 2023 au 17 mai 2023.
- **Janice KOCH, Jean DJOMATCHO**, Family Health International Clinical (FHI Clinical), « Audit du projet MTBVAC3 », du 07 mars 2023 au 08 mars 2023.
- **Simon GRANDJEAN LAPIERRE**, CHU Montréal, « Supervision du projet WGS ». Du 12 janvier 2023 au 29 janvier 2023.

Unité Peste

- **Singleton GRANT**, Université de Greenwich, Royaume-Uni. Du 25 au 26 avril 2023.
- **Sandra TELFER, Scobie KATHRYN**. Collaboratrices de l'Université d'Aberdeen. Le 25-26 avril 2023.
- **Anne LOISEAU**, Equipe IRD. Du 28 avril au 26 mai 2023.
- **Sam AGBADONOU**, Open Street Map. Du 19 août au 1^{er} septembre 2023.
- **Philippe GAUTHIER**, Equipe IRD. Du 17 octobre 2023 au 14 décembre 2023.
- **Sandra TELFER, Marcela Espinaze**. Université d'Aberdeen. Du 6 au 8 novembre 2023.
- **Rhodes MAKUNDI, Apia MASSAWE, Abdul KATAKWEBA, Herieth MKOMA et Mwajabu SELEMANI**. Université de Sokoine Tanzanie. Du 9 novembre 2023 au 11 novembre 2023.
- **Edmund KAYOMBO, Emeliana MBIGWA**. Muhimbili University of Health and Allied Sciences. Du 9 novembre 2023 au 11 novembre 2023.
- **Steve BELMAIN**. University of Greenwich. Du 9 novembre 2023 au 11 novembre 2023.
- **Caroline MBURU**. University of St Andrews. Du 9 novembre 2023 au 11 novembre 2023.

Unité de Virologie

- **Délégation de l'Institut Pasteur – AFROSCREEN – Evaluation de l'infrastructure informatique**. Dr Valérie Caro et M Youssef Ghorbal. Du 3 au 6 avril 2023.
- **Délégation des Centers for Disease Control and Prevention (CDC-Atlanta) – Evaluation du CNR Grippe – Volet Laboratoire**. Dr Shoshona Le et Mme Joyce Jones. Du 24 au 28 avril 2023.
- **Délégation Internationale – Formation « Direct Detection by Nanopore Sequencing ou DDNS »**. Dr Erika Bujaki du National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), Dr Andrew Rambaut de l'Université d'Edimbourg, Dr Shannon Fitz, Dr Joyce Akello et Dr Alex Shaw de l'Imperial College

de Londres, tous situés au Royaume-Uni, ainsi que Dr Tresor Kabens de l'Institut National de la Recherche Biomédicale (INRB) de la République Démocratique du Congo. Du 24 au 28 juillet 2023.

- **Délégation OMS - Visite d'accréditation du LNR Polio.** Dr Ousmane Diop (OMS-HQ), Dr Anfumbom Kitu Womeyi Kfutwah, Dr Julius Chia et Mme Idalina Manuel (OMS-AFRO). Du 3 au 7 juillet 2023.

Conférences de l'IPM en 2023

Dobigny Gauthier. Institut de Recherche pour le Développement (IRD)-IPM. « Ecology of urban leptospirosis: a study in Cotonou, Benin ». Le 21 janvier.

André Emmanuel. Catholic University of Leuven medical school. « Managing uncertainty during the COVID-19 crisis in Belgium, Role and contributions of the National Reference Laboratory ». Le 7 février.

Chevalier Elodie. Institut Pasteur de Madagascar. « From research to actions: involving inmates in their medical care ». Le 23 février.

Pourette Dolorès. Institut de Recherche pour le Développement (IRD). « Reorganizing antiretroviral drug distribution for people living with HIV in Antananarivo during the first wave of the COVID-19 pandemic ». Le 16 mars.

Caro Valérie. Institut Pasteur Paris. « Contribution of high throughput sequencing in microbiology ». Le 5 avril.

Echenique-Rivera Herbert. Institut Pasteur Paris. « PLAGMAB: Therapeutic monoclonal antibodies against plague (*Yersinia pestis*) ». Le 20 avril.

Singleton Grant. University of Greenwich, UK. « Basics of ecologically-based rodent management (EBRM) and its achievements ». Le 25 avril.

White Michael. Institut Pasteur Paris. « Algorithms and multiplex assays for surveillance of Malaria, Coronaviruses and neglected tropical diseases ». Le 15 mai.

Chris Drakeley. London School of Hygiene and Tropical Medicine. « Who infects mosquitoes? Studies on the infectious reservoir of Malaria ». Le 15 mai.

Wasniewski Marine. ANSES Nancy. « Serology, a tool for controlling and monitoring animal rabies ». Le 9 juin.

Gurden Hirc. Université de Paris Cité. « Our sense of smell: a sensory and chemical link to the world ». Le 13 juillet.

Duthé Geraldine. Institut National d'Etudes démographiques (INED). « La production d'une statistique sanitaire : enjeu, développement et perspectives des autopsies verbales ». Le 26 octobre.

Rabarison Hasina. Institut Pasteur de Madagascar. « Evaluation de la surmortalité associée à la pandémie de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar en 2020-2021 ». Le 30 novembre.

8. Productions scientifiques 2023

Publications

1. A multi-country phase 2 study to evaluate the suitcase lab for rapid detection of SARS-CoV-2 in seven Sub-Saharan African countries: Lessons from the field.

Ceruti A, Dia N*, Bakarey AS*, Ssekitoleko J*, Andriamandimby SF*, Malwengo-Kasongo P*, Ahmed RHA*, Kobialka RM, Heraud JM, Diagne MM, Dione MHD, Dieng I, Faye M, Faye O, Rafisandratantsoa JT, Ravalohery JP, Raharinandrasana C, Randriambolamanantsoa TH, Razanajatovo N, Razanajatovo I, Rabarison JH, Dussart P, Kyei-Tuffuor L, Agbanyo A, Adewumi OM, Fowotade A, Raifu MK, Okitale-Talunda P, Kashitu-Mujinga G, Mbelu-Kabongo C, Ahuka-Mundeke S, Makaka-Mutondo A, Abdalla EM, Idris SM, Elmagzoub WA, Ali RH, Nour EOM, Ebraheem RSM, Ahmed HHH, Abdalla HE, Elnegoumi M, Mukhtar I, Adam MAM, Mohamed NYI, Bedri SA, Hamdan HM, Kisekka M, Mpumwiire M, Aloyo SM, Wandera JN, Agaba A, Kamulegeya R, Kiprotich H, Kateete DP, Kadetz P, Truyen U, Eltom KH**, Sakuntabhai A**, Okuni JB**, Makiala-Mandanda S**, Lacoste V**, Ademowo GO**, Frimpong M**, Sall AA**, Weidmann M*, El Wahed AA**

J Clin Virol. 2023;162:105422. doi: 10.1016/j.jcv.2023.105422.

IF: 8,8

2. *Anopheles gambiae* on remote islands in the Indian Ocean: origins and prospects for malaria elimination by genetic modification of extant populations.

Ditter RE, Campos M, Crepeau MW, Pinto J, Toilibou A, Amina Y, Tantely LM, Girod R, Lee Y, Cornel AJ, Lanzaro GC

Sci Rep. 2023;13(1):20830. doi: 10.1038/s41598-023-44501-z.

IF: 4,6

3. Anthropological overview of kangaroo care in community settings in Madagascar.

Brazy-Nancy E, Mattern C, Rakotonandrasana BI, Andrianarisoa VR, Norolalao P, Al-Rashid A
BMC Womens Health. 2023;23(1):623. doi: 10.1186/s12905-023-02781-7.

IF: 2,5

4. Antimicrobial susceptibility profile of *Neisseria gonorrhoeae* from patients attending a medical laboratory, Institut Pasteur de Madagascar between 2014 and 2020: phenotypical and genomic characterisation in a subset of *Neisseria gonorrhoeae* isolates.

Rafetrarivony LF, Rabenandrasana MAN, Hariniaina ER, Randrianirina F, Smith AM, Crucitti T
Sex Transm Infect. 2023;0:1–6. doi:10.1136/sextrans-2023-055878.

IF: 3,6

5. A qualitative analysis of obstetric violence in rural Madagascar.

Brazy-Nancy E, Mattern C, Rakotonandrasana BI, Ravololomihanta V, Norolalao P, Kapesa L
Heliyon. 2023;9(3):e13905. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13905.

IF: 4

6. A self-amplifying RNA vaccine provides protection in a murine model of bubonic plague.

Shattock RJ, Andrianaivoarimanana V, McKay PF, Randriantseheno LN, Murugaiah V, Samnuan K, Rogers P, Tregoning JS, Rajerison M, Moore KM, Laws TR, Williamson ED
Front Microbiol. 2023;14:1247041. doi: 10.3389/fmicb.2023.1247041.

IF: 5,2

7. A social network analysis model approach to understand tuberculosis transmission in remote rural Madagascar.

Pando C, Hazel A, Tsang LY, Razafindrina K, Andriamiadanarivo A, Rabetomboasa RM, Ambinintsoa I, Sadananda G, Small PM, Knoblauch AM, Rakotosamimanana N, Lapierre SG

BMC Public Health. 2023;23(1):1511. doi: 10.1186/s12889-023-16425-w.

IF: 4,5

8. **Assessing the effectiveness of intervention to prevent plague through community and animal-based survey.**

Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Rakotosamimanana S, Rajerison M

PLoS Glob Public Health. 2023;3(12):e0002211. doi: 10.1371/journal.pgph.0002211.

IF: 0

9. **Associations between age of menarche, early sexual debut and high-risk sexual behaviour among urban Tanzanian schoolgirls: a cross-sectional study.**

Whitworth HS, Kathy J Baisley KJ, Nnko S, Irani J, Andreasen A, Changalucha J, Crucitti T, Francis S, HashimR, Hansen CH, Hayes RJ, Buvé A, Watson-Jones D

Trop Med Int Health. 2023;28(3):237-246. doi: 10.1111/tmi.13858.

IF: 3,3

10. **A systematic review of the clinical profile of patients with bubonic plague and the outcome measures used in research settings.**

Bourner J, Andriamarohasina L, Salam A, Kayem ND, Randremanana R, Olliaro P

PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(11):e0011509. doi: 10.1371/journal.pntd.0011509.

IF: 3,8

11. **Back-to-Africa introductions of *Mycobacterium tuberculosis* as the main cause of tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania.**

Zwyer M*, Rutaiwa LK*, Windels E*, Hella J, Menardo F, Sasamalo M, Sommer G, Schmölling L, Borrell S, Reinhard M, Dötsch A, Hiza H, Stritt C, Sikalengo G, Fenner L, De Jong BC, Kato-Maeda M, Jugheli L, Ernst JD, Niemann S, Jeljeli L, Ballif M, Egger M, Rakotosamimanana N, Yeboah-Manu D, Asare P, Malla B, Dou HY, Zetola N, Wilkinson RJ, Cox H, Carter EJ, Gnokoro J, Yotebieng M, Gotuzzo E, Abimiku A, Avihingsanon A, Xu ZM, Fellay J, Portevin D, Reither K, Stadler T, Gagneux S, Brites D

PLoS Pathog. 2023;19(4):e1010893. doi: 10.1371/journal.ppat.1010893.

IF: 6,7

12. **Bedaquiline and clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: an in-vitro and in-silico data analysis.**

Sonnenkalb L*, Carter JJ*, Spitaleri A, Iqbal Z, Hunt M, Malone KM, Utpatel C, Cirillo DM, Rodrigues C, Nilgiriwala KS, Fowler PW**, Merker M**, Niemann S**, on behalf of the Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis: an International Consortium [Rakotosamimanana N, Lapierre GS]

Lancet Microbe. 2023;4(5):e358-e368. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00002-2.

IF: 38,2

13. **Biological invasions in international seaports: a case study of exotic rodents in Cotonou.**

Badou S, Hima K, Agbangla C, Gauthier P, Missihoun A., Houéménou G, Loiseau A, Brouat C, Dobigny G

Urban Ecosystems. 2023;26:1041-1055. doi: 10.1007/s11252-023-01356-6

IF: 0

14. **Bubonic plague: can the size of buboes be accurately and consistently measured with a digital calliper?**

Bourner J, Randriamparany R, Rasoanaivo TF, Denis E, Randremanana RV, Vaillant M, Salam AP, Gonçalves BP, Olliaro P

Trials. 2023;24(1):815. doi: 10.1186/s13063-023-07835-7.

IF: 2,5

15. **Comparative reconstruction of SARS-CoV-2 transmission in three African countries using a mathematical model integrating immunity data.**

Naffeti B, BenAribi W, Kebir A, Diarra M, Schoenhals M, Vigan-Womas I, Dellagi K, BenMiled S
IJID Reg. 2023;10:100-107. doi: 10.1016/j.ijregi.2023.11.011.

IF: 0

16. Collecting, Storing, and Hatching *Aedes aegypti* Eggs.

Rose NH, Shepard JJ, Ayala D

Cold Spring Harb Protoc. 2023. doi: 10.1101/pdb.prot108183

IF: 0

17. Complexities and benefits of adopting next-generation sequencing-based tuberculosis diagnostics: a qualitative study among stakeholders in low and high-income countries.

Lapierre SG*, Nouvet E*, Boutin CA, Rabodoarivelo MS, Mahboob O, Smith MJ, Rakotosamimanana N
BMJ Open. 2023;13(4):e066651. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066651.

IF: 2,9

18. Comprehensive Characterization of Viral Diversity of Female Mosquitoes in Madagascar.

Bennouna A*, Tantely ML*, Raharinosy V, Andriamandimby SE, Bigot T, Chrétien D, Jacquemet E, Volant S, Temmam S, Dussart P, Lacoste V, Girod R, Eloit M
Viruses. 2023;15(9):1852. doi: 10.3390/v15091852.

IF: 4,7

19. Determinants of COVID-19-related knowledge and disrupted habits during epidemic waves among women of childbearing age in urban and rural areas of the Malagasy Middle East.

Rakotosamimanana S, Mangahasimbola RT, Ratovoson R, Randremanana RV
BMC Public Health. 2023;23(1):1990. doi: 10.1186/s12889-023-16931-x.

IF: 4,5

20. Déterminants socio-spatiaux de la connaissance et des perceptions des impacts du COVID-19 chez les femmes en âge de procréer dans les zones urbaines et rurales du Moyen-est malgache.

Rakotosamimanana S, Mangahasimbola RT, Norolalao P, Ratovoson RT, Randremanana RV
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2023;71(3). doi: 10.1016/j.respe.2023.101955

IF: 0

21. Development and comparative evaluation of SARS-CoV-2 S-RBD and N based ELISA tests in various African endemic settings.

Benabdessalem C, Hamouda WB, Marzouki S, Faye R, Mbow AA, Diouf B, Ndiaye O, Dia N, Faye O, Sall AA, Diagne CT, Amellal H, Ezzikouri S, Ny Mioramalala DJ, Randrianarisaona E, Trabelsi K, Boumaiza M, Hamouda SB, Ouni R, Bchiri S, Chaaban A, Gdoura M, Gorgi Y, Sfar I, Yalaoui S, Khelil JB, Hamzaoui A, Abdallah M, Cherif Y, Petres S, Pun Mok CK, Escriou N, Quesney S, Dellagi K, Schoenhals M, Sarih M, Vigan-Womas I, Bettaieb J, Rourou S, Barbouche MR, Ahmed MB
Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;105(4):115903. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.115903.

IF: 2,9

22. Do Awareness Campaigns improve Communities' Knowledge, Attitudes and Practices on Rabies? A Two-stage Studies in Menabe region, Madagascar.

Kassié D, Randriafaraniaina V, Ravolatsara AF, Rakotoharinome VM, Cardinale E
Int J Adv Res. 2023;11(11):639-650. doi: 10.21474/IJAR01/17865.

IF: 0

23. Economic costs of invasive rodents worldwide: the tip of the iceberg.

Diagne C, Ballesteros-Mejia L, Cuthbert RN, Bodey TW, Fantle-Lepczyk J, Angulo E, Bang A, Dobigny G, Courchamp F

PeerJ. 2023;11:e14935. doi: 10.7717/peerj.14935.

IF: 2,7

24. **Enjeux et difficultés de l'accès aux traitements pour la prise en charge de l'hépatite B chronique à Madagascar : étude qualitative auprès des soignants et personnes atteintes.**

Mattern C, Pourette D, Andriamandimby SF, Rabarison J, Darsot A, Ralaizara B, Vray M, Shimakawa Y, Giles-Vernick T

Rev Epidemiol Santé Publique. 2023;71(4):102088. doi: 10.1016/j.respe.2023.102088.

IF: 0

25. **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. 2023;15(1):12. doi: 10.3390/v15010012

IF: 4,7

26. **Establishing Colonies from Field-Collected Mosquitoes: Special Accommodations for Wild Strains.**

Rose NH, Shepard JJ, Ayala D

Cold Spring Harb Protoc. 2023. doi: 10.1101/pdb.top107654

IF: 0

27. **Excess mortality associated with the COVID-19 pandemic during the 2020 and 2021 waves in Antananarivo, Madagascar.**

Rabarison JH*, Rakotondramanga JM*, Ratovoson R, Masquelier B, Rasoanomenjanahary AM, Dreyfus A, Garchitorena A, Rasambainarivo F, Razanajatovo NH, Andriamandimby SF, Metcalf CJ, Lacoste V, Heraud JM, Dussart P

BMJ Glob Health. 2023;8(7):e011801. doi: 10.1136/bmjgh-2023-011801.

IF: 8,1

28. **Factors Associated with Carriage of Enteropathogenic and Non-Enteropathogenic Viruses: A Reanalysis of Matched Case-Control Data from the AFRIBIOTA Site in Antananarivo, Madagascar.**

Razanajatovo IM, Andrianomiadana L, Habib A, Randrianarisoa MM, Razafimanjato H, Rakotondrainipiana M, Andriantsalama P, Randriamparany R, Andriamandimby SF, Vonaesch P, Sansonetti PJ, Lacoste V, Randremanana RV, Collard JM, Heraud JM, On Behalf Of The Afribiota Investigators [Andriatahirintsoa EJ, Barbot-Trystram L, Barouki R, Bastaraud A, Doria M, Duffy D, Etienne A, Finlay B, Djorie SG, Giles-Vernick T, Gondje BP, Gody JC, Hasan M, Huetz F, Hunald FA, Kapel N, Lombart JP, Manirakiza A, Nigatoloum SN, Novault S, Parfrey LW, Raharimalala L, Randriamizao HMR, Randrianirina F, Robinson A, Rubbo PA, Schaeffer L, Gouandjika-Vassilache I, Vondo SS, and Vigan-Womas I]

Pathogens. 2023;12(8):1009. doi: 10.3390/pathogens12081009.

IF: 3,7

29. **Genetic diversity and molecular epidemiology of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in dromedaries in Ethiopia, 2017-2020.**

Zhou Z*, Ali A*, Walelign E, Demissie GF, Masry IE, Abayneh T, Getachew B, Krishnan P, Ng DYM, Gardner E, Makonnen Y, Miguel E, Chevalier V, Chu DK, So RTY, Dobschuetz SV, Mamo G, Poon LMM, Peiris M
Emerg Microbes Infect. 2023;12(1):e2164218. doi: 10.1080/22221751.2022.2164218.

IF: 13,2

30. **Genomic Sequencing from Sputum for Tuberculosis Disease Diagnosis, Lineage Determination, and Drug Susceptibility Prediction.**

Nilgiriwala K*, [Rabodoarivelo MS*](#), Hall MB*, Patel G, Mandal A, Mishra S, [Andrianomanana FR](#), Dingle K, Rodger G, George S, Crook DW, Hoosdally S, Mistry N, [Rakotosamimanana N](#), Iqbal Z, [Lapierre SG*](#), Timothy M Walker*

J Clin Microbiol. 2023; 61(3):e0157822. doi: 10.1128/jcm.01578-22.

IF: 9,4

31. Improving measurement of tuberculosis care cascades to enhance people-centred care.

Faust L, Naidoo P, Caceres-Cardenas G, Ugarte-Gil C, Muyoyeta M, Kerkhoff AD, Nagarajan K, Satyanarayana S, [Rakotosamimanana N](#), [Lapierre SG](#), Adejumo OA, Kuye J, Oga-Omenka C, Pai M, Subbaraman R

Lancet Infect Dis. 2023; 23(12):e547-e557. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00375-4.

IF: 56,3

32. Inappropriate antibiotic prescribing and its determinants among outpatient children in 3 low- and middle-income countries: A multicentric community-based cohort study.

Ardillon A*, Ramblière L*, Kermorvant Duchemin E, Sok T, Zo AZ, Diouf JB, Long P, Lach S, Sarr FD, Borand L, Cheysson F, [Collard JM](#), [Herindrainy P](#), de Lauzanne A, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Huynh BT; On behalf of the BIRDY study group [[Rasoanaivo FV](#), [Andrianonimiadana LM](#), [Rabearitiana L](#), [Rasoloson D](#), [Ratsima HE](#), [Volahasina AT](#), [Volahasina AE](#), [Randriamamonjiarison AN](#), Andriatahina T, Diatta M, Faye J, Abdou AY, Goyet S, Ngo V, [Randrianirina F](#), Seck A, Padget M, and Garin B]

PLoS Med. 2023;20(6):e1004211. doi: 10.1371/journal.pmed.1004211.

IF: 15,8

33. Incidence and risk factors of neonatal bacterial infections: a community-based cohort from Madagascar (2018-2021).

Devred I, Rambliere L, [Herindrainy P](#), [Andriamarohasina L](#), [Harimanana A](#), [Randrianirina F](#), [Ratsima EH](#), Hivernaud D, Kermorvant-Duchemin E, Andrianirina ZZ, Abdou AY, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, [Crucitti T*](#), [Collard JM*](#), Huynh BT

BMC Infect Dis. 2023;23(1):658. doi: 10.1186/s12879-023-08642-w.

IF: 3,7

34. Invasive hematophagous arthropods and associated diseases in a changing world.

Cuthbert RN, Darriet F, Chabrierie O, Lenoir J, Courchamp F, Claeys C, Robert V, Jourdain F, Ulmer R, Diagne C, [Ayala D](#), Simard F, Morand S, Renault D

Parasit Vectors. 2023;16(1):291. doi: 10.1186/s13071-023-05887-x.

IF: 3,2

35. Investigation of Dengue Infection in Asymptomatic Individuals during a Recent Outbreak in La Réunion.

De Santis O, Pothin E, Bouscaren N, Irish SR, Jaffar-Bandjee MC, Menudier L, Ramis J, Schultz C, Lamaurt F, Wisniak A, Bertolotti A, Hafsia S, [Dussart P](#), [Baril L](#), Mavingui P, Flahault A

Viruses. 2023;15(3):742. doi: 10.3390/v15030742.

IF: 4,7

36. Knockdown resistance mutations are common and widely distributed in *Xenopsylla cheopis* fleas that transmit plague in Madagascar.

Hutton SM, [Miarinjara A](#), Stone NE, [Raharimalala FN](#), [Raveloson AO](#), [Rakotobe Harimanana RR](#), [Harimalala M](#), [Rahelinirina S](#), McDonough RF, Ames AD, Hepp C, [Rajerison M](#), Busch JD, Wagner DM, [Girod R](#)

PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(8):e0011401. doi: 10.1371/journal.pntd.0011401.

IF: 3,8

- 37. Limited association between *Wolbachia* and *Plasmodium falciparum* infections in natural populations of the major malaria mosquito *Anopheles*.**
Mouillaud T, Berger A, Buysse M, Rahola N, Daron J, Agbor JP, Sango SN, Neafsey DE, Duron O, Ayala D
Evol Appl. 2023;16(12):1999-2006. doi: 10.1111/eva.13619.
IF: 4,1
- 38. Linear epitope mapping of the humoral response against SARS-CoV-2 in two independent African cohorts.**
Vigan-Womas I*, Spadoni JL*, Poiret T*, Taïeb F, Randrianarisaona E, Faye R, Mbow AA, Gaye A, Dia N, Loucoubar C, Ny Mioramalala DJ, Ratovoson R, Randremanana RV, Sall AA, Seydi M, Noirel J, Moreau G, Simon A, Holenya P, Meyniel JP, Zagury JF**, Schoenhals M**
Sci Rep. 2023;13(1):782. doi: 10.1038/s41598-023-27810-1.
IF: 4,6
- 39. Local Solutions Towards Rabies-Related Human Mortality Elimination by 2030 in the Menabe Region (Madagascar).**
Kassié D, Randriafaraniaina V, Rakotoharinome VM, Ravolatsara AF
Adv Complement Alt Med. 2023;7(5). doi: 10.5281/zenodo.10143212
IF: 0
- 40. Long-Lasting Insecticide-Treated Nets Combined or Not with Indoor Residual Spraying May Not Be Sufficient to Eliminate Malaria: A Case-Control Study, Benin, West Africa.**
Damien BG, Kesteman T, Dossou-Yovo GA, Dahounto A, Henry MC, Rogier C, Remoué F
Trop Med Infect Dis. 2023;8(10):475. doi: 10.3390/tropicalmed8100475.
IF: 2,9
- 41. Maintenir le traitement antirétroviral lors de la première vague de l'épidémie de Covid-19 à Antananarivo : réorganisation des services, travail de care et mobilités des médicaments et des acteurs et actrices du VIH.**
Pourette D, Rakotoarisoa O, Rakotomanana EFN, Mattern C
Anthropologie & Santé. 2023;26. doi : 10.4000/anthropologiesante.12686
IF: 0
- 42. Modelling the Potential Human Exposure to Japanese Encephalitis Virus (JEV) in Case of Introduction into Reunion Island. Transboundary and Emerging Diseases, 2023.**
Ladreyt H, Garros C, Habchi-Hanriot N, Dupraz M, Baldet T, Chevalier V, Durand B
Transboundary and Emerging Diseases. Volume 2023 | Article ID 3118640 | doi: 10.1155/2023/3118640
IF: 0
- 43. Morbidity and mortality burden of COVID-19 in rural Madagascar: results from a longitudinal cohort and nested seroprevalence study.**
Garchitorena A, Rasoloharimanana LT, Rakotonanahary RJI, Evans MV, Miller AC, Finnegan KE, Cordier LF, Cowley G, Razafinjato B, Randriamanambintsoa M, Andrianambinina S, Popper SJ, Hotahiene R, Bonds MH*, Schoenhals M*
Int J Epidemiol. 2023;52(6):1745-1755. doi: 10.1093/ije/dyad135.
IF: 7,7
- 44. Mosquito Larvae and Pupae Transport from the Field.**
Ayala D, Shepard JJ, Rose NH
Cold Spring Harb Protoc. 2023. doi: 10.1101/pdb.prot108184
IF: 0

- 45. Multiple SARS-CoV-2 immunizations of an unvaccinated population lead to complex immunity. A T cell reactivity study of blood donors in Antananarivo.**
Razafimahatratra SL, Andriatefy OH, Ny Mioramalala DJ, Tsatoromila FAM, Randrianarisaona F, Dussart P, Schoenhals M
J Infect Public Health. 2023;17(1):175-181. doi: 10.1016/j.jiph.2023.11.020.
IF: 6,7
- 46. Neutralization of African enterovirus A71 genogroups by antibodies to canonical genogroups.**
 Volle R, Luo L, Razafindratsimandresy R, Sadeuh-Mba SA, Gouandjika-Valisache I, Horwood P, Duong V, Buchy P, Joffret ML, Huang Z, Duizer E, Martin J, Chakrabarti LA, Dussart P, Jouvenet N, Delpeyroux F, Bessaud M
J Gen Virol. 2023;104(11). doi: 10.1099/jgv.0.001911.
IF: 3,8
- 47. Obstacles to routine immunization in Madagascar: Structural, relational and cultural constraints.**
Ramaroson HJV, Mattern C, Huysmans E, Razafiarimanana H, Brazy-Nancy E, Ranaivoharimina MH, Pourette D
Vaccine: X. 2023;15:100348. doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100348.
IF: 3,8
- 48. One Health compartment analysis of ESBL-producing *Escherichia coli* reveals multiple transmission events in a rural area of Madagascar.**
 Gay N*, Rabenandrasana MAN*, Panandiniaina HP, Rakotonindrina ME, Ramahatafandry IT, Enouf V, Roger F, Collard JM, Cardinale E, Rieux A**, Loire E**
J Antimicrob Chemother. 2023; 78(8):1848-1858. doi: 10.1093/jac/dkad125.
IF: 5,2
- 49. Pf7: an open dataset of *Plasmodium falciparum* genome variation in 20,000 worldwide samples.**
 MalariaGEN; Muzamil MAH, Abdelraheem MH, Acheampong DO, Ahouidi A, Ali M, Almagro-Garcia J, Amambua-Ngwa A, Amaratunga C, Amenga-Etego L, Andagalu B, Anderson T, Andrianaranjaka V, Aniebo I, Aninagyei E, Ansah F, Ansah PO, Apinjoh T, Arnaldo P, Ashley E, Auburn S, Awandare GA, Ba H, Baraka V, Barry A, Bejon P, Bertin GI, Boni MF, Borrmann S, Bousema T, Bouyou-Akotet M, Branch O, Bull PC, Cheah H, Chindavongsa K, Chookajorn T, Chotivanich K, Claessens A, Conway DJ, Corredor V, Courtier E, Craig A, D'Alessandro U, Dama S, Day N, Denis B, Dhorda M, Diakite M, Djimde A, Dolecek C, Dondorp A, Doumbia S, Drakeley C, Drury E, Duffy P, Echeverry DF, Egwang TG, Enosse SMM, Erko B, Fairhurst RM, Faiz A, Fanello CA, Fleharty M, Forbes M, Fukuda M, Gamboa D, Ghansah A, Golassa L, Goncalves S, Harrison GLA, Healy SA, Hendry JA, Hernandez-Koutoucheva A, Hien TT, Hill CA, Hombhanje F, Hott A, Htut Y, Hussein M, Imwong M, Ishengoma D, Jackson SA, Jacob CG, Jeans J, Johnson KJ, Kamaliddin C, Kamau E, Keatley J, Kochakarn T, Konate DS, Konaté A, Kone A, Kwiatkowski DP, Kyaw MP, Kyle D, Lawniczak M, Lee SK, Lemnge M, Lim P, Lon C, Loua KM, Mandara CI, Marfurt J, Marsh K, Maude RJ, Mayxay M, Maïga-Ascofaré O, Miotto O, Mita T, Mobegi V, Mohamed AO, Mokuolu OA, Montgomery J, Morang'a CM, Mueller I, Murie K, Newton PN, Duc TN, Nguyen T, Nguyen TN, Thi Kim TN, Van HN, Noedl H, Nosten F, Noviyanti R, Ntui-Njock Ntui V, Nzila A, Ochola-Oyier LI, Ocholla H, Oduro A, Omedo I, Onyamboko MA, Ouedraogo JB, Oyebola K, Oyibo WA, Pearson R, Peshu N, Phyo AP, Plowe CV, Price RN, Pukrittayakamee S, Quang HH, Randrianarivelojosia M, Rayner JC, Ringwald P, Rosanas-Urgell A, Rovira-Vallbona E, Ruano-Rubio V, Ruiz L, Saunders D, Shayo A, Siba P, Simpson VJ, Sissoko MS, Smith C, Su XZ, Sutherland C, Takala-Harrison S, Talman A, Tavul L, Thanh NV, Thathy V, Thu AM, Toure M, Tshefu A, Verra F, Vinetz J, Wellems TE, Wendler J, White NJ, Whitton G, Yavo W, van der Pluijm RW
Wellcome Open Res. 2023;8:22. doi: 10.12688/wellcomeopenres.18681.1.

IF: 0

50. Phylogenetic analysis of the origin and spread of plague in Madagascar.

Gomez LRE, Savin C, [Andrianaivoarimanana V](#), [Rahajandraibe S](#), [Randriantseheno LN](#), Zhou Z, Kocher A, Didelot X, [Rajerison M](#), Kühnert D

PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(5):e0010362. doi: 10.1371/journal.pntd.0010362.

IF: 3,8

51. Prevalence and risk factors associated with *Haemophilus ducreyi* cutaneous ulcers in Cameroon.

Ndzomo P, Tchatchouang S, Njih Tabah E, Njamnshi T, Tsanga MVN, Bondi JA, Handley R, González Beiras C, Tchatchueng J, Müller C, Lüert S, Knauf S, Boyomo O, Harding-Esch E, Mitja O, [Crucitti T](#), Marks M, Eyangoh S

PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(12):e0011553. doi: 10.1371/journal.pntd.0011553.

IF: 3,8

52. Prolifération de rongeurs dans les milieu urbains et agricoles d'Afrique subsaharienne : le côté obscur des rodenticides chimiques de synthèse.

Dalecky A*, Garba M, Danzabarma A, Etougébtché J, Badou S, Dossou HJ, Sow I, Niang CT, Diene O, Diallo I, Sghiri MSA, Sidatt MH, van Steenbergen F, Bal AB, Bosma L, Houéménéou G, As Atteynine S, Hima K, [Dobigny G*](#), Yonas M*

Environ Risque Santé. 2023;22(3):205-211. doi: 10.1684/ers.2023.1731

IF: 0

53. Rabies surveillance in Madagascar from 2011 to 2021: can we reach the target?

[Andriamandimby SF](#), [Volasoah MH](#), [Razafindraibe NP](#), [Ranoaritiana DB](#), [Razafindramparany MH](#), [Rafisandratantsoa T](#), [Nomenjanahary LA](#), [Rakotondrabe N](#), [Andriamananjara MA](#), [Guis H](#), [Lacoste V*](#), [Dreyfus A*](#)

Front Vet Sci. 2023;10:1270532. doi: 10.3389/fvets.2023.1270532.

IF: 3,2

54. Reproductive ecology of the black rat (*Rattus rattus*) in Madagascar: the influence of density-dependent and -independent effects.

Scobie K, [Rahelinirina S](#), [Soarimalala V](#), [Andriamiarimanana FM](#), [Rahaingosoamamitiana C](#), [Randriamoria T](#), [Rahajandraibe S](#), [Lambin X](#), [Rajerison M](#), Telfer S

Integr Zool. 2023;19(1):66-86. doi: 10.1111/1749-4877.12750.

IF: 3,3

55. Results from the second WHO external quality assessment for the molecular detection of respiratory syncytial virus, 2019-2020.

Williams T*, Jackson S*, Barr I, Bi S, Bhiman J, Ellis J, von Gottberg A, Lindstrom S, Peret T, Rughooputh S, Viegas M, Hirve S, Zambon M, Zhang W; WHO RSV Surveillance Group; Dia N, [Razanajatovo N](#), Al-Nabet ADMH, Abubakar A, Tivane A, Barakat A, Naguib A, Aziz A, Vicari A, Moen A, Govindakarnavar A, Hall A, Darmaa B, Nathalie B, Herring B, Caetano BC, Whittaker B, Baumeister E, Nakouné E, Guthrie E, Inbanathan F, Nair H, Campbell H, Kadjo HA, Oumzil H, [Heraud JM](#), Mott JA, Namulondo J, Leite J, Nahapetyan K, Al Ariqi L, Gazo MHI, Chadha M, Pisareva M, Venter M, Siqueira MM, Lumandas M, Niang M, Albuaini M, Salman M, Oberste S, Srikantiah P, Tang P, Couto P, Smith P, Coyle PV, [Dussart P](#), Nguyen PN, Okada PA, Wijesinghe PR, Samuel R, Brown R, Pebody R, Fasce R, Jha R, Lindstrom S, Gerber S, Potdar V, Dong X, Deng YM.

Influenza Other Respir Viruses. 2023;17(1):e13073. doi: 10.1111/irv.13073.

IF: 4,4

- 56. Review on Main Arboviruses Circulating on French Guiana, An Ultra-Peripheral European Region in South America.**
Bonifay T*, Le Turnier P*, Epelboin Y, Carvalho L, De Thoisy B, Djossou F, Duchemin JB, Dussart P, Enfissi A, Lavergne A, Mutricy R, Nacher M, Rabier S, Talaga S, Talarmin A, Rousset D, Epelboin L
Viruses. 2023;15(6):1268. doi: 10.3390/v15061268.
IF: 4,7
- 57. Ribosomal RNA (rRNA) sequences from 33 globally distributed mosquito species for improved metagenomics and species identification.**
Koh C, Frangeul L, Blanc H, Ngoagouni C, Boyer S, Dussart P, Grau N, Girod R, Duchemin JB, Saleh MC
Elife. 2023;12:e82762. doi: 10.7554/eLife.82762.
IF: 7,7
- 58. Role of Seaports and Imported Rats in Seoul Hantavirus Circulation, Africa.**
Castel G, Filippone C, Tatard C, Vigan J, Dobigny G
Emerg Infect Dis. 2023;29(1):20-25. doi: 10.3201/eid2901.221092.
IF: 11,8
- 59. Seroprevalence of IgG Antibodies Directed against Dengue, Chikungunya and West Nile Viruses and Associated Risk Factors in Madagascar, 2011 to 2013.**
Broban A*, Olive MM*, Tantely ML, Dorseman AC, Rakotomanana F, Ravalohery JP, Rogier C**, Heraud JM**, Andriamandimby SF**
Viruses. 2023;15(8):1707. doi: 10.3390/v15081707.
IF: 4,7
- 60. Socioenvironmental determinants as indicators of plague risk in the central highlands of Madagascar: Experience of Ambositra and Tsiroanomandidy districts.**
Rakotosamimanana S, Taglioni F, Ravaoarimanga M, Rajerison ME, Rakotomanana F
PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(9):e0011538. doi: 10.1371/journal.pntd.0011538.
IF: 3,8
- 61. Status of malaria in pregnancy services in Madagascar 2010-2021: a scoping review.**
Malpass A, Hansen N, Dentinger CM, Youll S, Cotte A, Mattern C, Ravaoarinosy A
Malar J. 2023;22(1):59. doi: 10.1186/s12936-023-04497-3.
IF: 3,0
- 62. Stillbirths and neonatal mortality in LMICs: A community-based mother-infant cohort study.**
Ramblier L, de Lauzanne A, Diouf JB, Zafitsara AZ, Landau M, Herindrainy P, Hivernaud D, Sarr FD, Sok T, Vray M, Collard JM, Borand L, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, Kermorvant-Duchemin E, Huynh BT; BIRDY study group [Randriamamonjjarison AN, Volahasina TA, Rasoanaivo F, Rakotoarimanana FMJ, Raheliarivao TB, Randrianirina F, Rakotondrasoa A, Chon T, Goyet S, Piola P, Kerleguer A, Ngo V, Lach S, Long P, Tarantola A, Bercion R, Sow AG, Diatta M, Ndiaye A, Faye J, Richard V, Seck A, Dieye PS, Sy B, Ndao B, Padget M, Abdou AY, Garin B]
J Glob Health. 2023;13:04031. doi: 10.7189/jogh.13.04031.
IF: 7,2
- 63. The eukaryome of African children is influenced by geographic location, gut biogeography, and nutritional status.**
Vonaesch P, Billy V, Mann AE, Morien E, Habib A, Collard JM, Dédé M, Kapel N, Sansonetti PJ, Parfrey LW; for the AfriBiota Investigators [Barbot-Trystram L, Barouki R, Bastaraud A, Collard JM, Doria M, Duffy D, Finlay BB, Djorie SG, Giles-Vernick T, Hasan M, Godje BP, Gody JC, Hunald FA, Kapel N, Lombart JP, Manirakiza A, Nigatoloum SN, Parfrey LW, Raharimalala L, Rakotondrainipiana M, Randremanana R,

Randriamizao HMR, [Randrianirina F](#), Robinson A, Rubbo Ä, Sansonetti P, Schaeffer L, Gouandjika-Vassilache I, Vonaesch P, Vondo SS, [Vigan-Womas I](#)

Microlife. 2023;4:uqad033. doi: 10.1093/femsm/luqad033.

IF: 0

64. **Therapeutic efficacy and safety of artesunate + amodiaquine and artemether + lumefantrine in treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in children on the rainy south-east coast of Madagascar.**

[Irinantenaina J](#), [Carn G](#), [Randriamiarinjatovo DNL](#), [Harimanana AN](#), [Razanatsiorimalala S](#), Ralemary N, [Randriarison M](#), [Razafinjato C](#), [Hotahiene R](#), [Randrianariveლოსია M](#)

Parasite. 2023;30:32. doi: 10.1051/parasite/2023034.

IF: 2,9

65. **The surveillance of plague among rodents and dogs in Western Iran.**

[Esmaeili S](#), [Mahmoudi A](#), [Esmaeili P](#), [Ghalejoogh ZY](#), [Mordadi A](#), [Ghasemi A](#), [Mohammadi A](#), [Bagheri A](#), [Sohrabi A](#), [Latifian M](#), [Rajerison M](#), [Pizarro-Cerda J](#), [Mostafavi E](#)

PLoS Negl Trop Dis. 2023;17(11):e0011722. doi: 10.1371/journal.pntd.0011722.

IF: 3,8

66. **Tuberculosis in Lemurs and a Fossa at National Zoo, Madagascar, 2022.**

[LaFleur M](#), [Rasoanaivo HA](#), [Andrianarivo TH](#), [Randria Andrianomanana F](#), [McKernan S](#), [Raherison MS](#), [Andrianantenaina R](#), [Miller M](#), [Ratsimbazafy J](#), [Lapierre SG](#), [Ranaivomanana P](#), [Rakotosamimanana N](#)

Emerg Infect Dis. 2023;29(12):2587-2589. doi: 10.3201/eid2912.231159.

IF: 11,8

67. **Uncovering the endemic circulation of rabies in Cambodia.**

[Layan M](#), [Dacheux L](#), [Lemey P](#), [Brunker K](#), [Ma L](#), [Troupin C](#), [Dussart P](#), [Chevalier V](#), [Wood JLN](#), [Ly S](#), [Duong V](#), [Bourhy H*](#), [Dellicour S*](#)

Mol Ecol. 2023;32(18):5140-5155. doi: 10.1111/mec.17087.

IF: 4,9

68. **Unveiling *P. vivax* invasion pathways in Duffy-negative individuals.**

[Bouyssou I*](#), [El Hoss S*](#), [Doderer-Lang C](#), [Schoenhals M](#), [Rasoloharimanana LT](#), [Vigan-Womas I](#), [Ratsimbaoa A](#), [Abate A](#), [Golassa L](#), [Mabilotte S](#), [Kessler P](#), [Guillotte-Blisnick M](#), [Martinez FJ](#), [Chitnis CE](#), [Strouboulis J](#), [Ménard D](#)

Cell Host Microbe. 2023;31(12):2080-2092.e5. doi: 10.1016/j.chom.2023.11.007.

IF: 30,3

69. **Using a multiplex serological assay to estimate time since SARS-CoV-2 infection and past clinical presentation in malagasy patients.**

[Ndiaye MDB](#), [Rasoloharimanana LT](#), [Razafimahatratra SL](#), [Ratovoson R](#), [Rasolofo V](#), [Ranaivomanana P](#), [Raskine L](#), [Hoffmann J](#), [Randremanana R](#), [Rakotosamimanana N](#), [Schoenhals M](#)

Heliyon. 2023;9(6):e17264. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17264.

IF: 4

70. **Vaccination Coverage and Risk Factors Associated With Incomplete Vaccination Among Children in Cambodia, Madagascar, and Senegal.**

[Verrier F](#), [de Lauzanne A](#), [Diouf JBN](#), [Andrianirina ZZ](#), [Ramblière L](#), [Herindrainy P](#), [Sarr FD](#), [Sok T](#), [Vray M](#), [Collard JM](#), [Borand L](#), [Kermorvant-Duchemin E](#), [Delarocque-Astagneau E](#), [Guillemot D](#), [Huynh BT](#); for the Bacterial Infections and Antibiotic-Resistant Diseases Among Young Children in Low-Income Countries (BIRDY) Study Group [[Randriamamonjiarison AN](#), [Volahasina TA](#), [Rasoanaivo F](#), [Rakotoarimanana FMJ](#),

Raheliarivao TB, Randrianirina F, Chon T, Goyet S, Kerleguer A, Ngo V, Lach S, Long P, Tarantola A, Diatta M, Faye J, Seck A, Padget M, Abdou AY, Garin B]

Open Forum Infect Dis. 2023;10(4):ofad136. doi: 10.1093/ofid/ofad136.

IF: 4,2

71. Variation in Pyrethroid Resistance Phenotypes in *Anopheles darlingi* in an Area with Residual Malaria Transmission: Warning of Suspected Resistance in French Guiana.

Vezenegho S, Carinci R, Issaly J, Nguyen C, Gaborit P, Ferraro L, Lacour G, Mosnier E, Pommier de Santi V, Epelboin Y, Girod R, Briolant S**, Dusfour I**

Am J Trop Med Hyg. 2023;108(2):424-427. doi: 10.4269/ajtmh.20-1611.

IF: 3,3

* equal contribution, first author

** equal contribution, last author

Communications orales

1. **Activités de séquençage et de surveillance génomique du SARS-CoV-2 à Madagascar.** Lacoste V. Réunion du groupe de travail laboratoire Afroscreen. 26 Janvier 2023. En ligne.
2. **An RNA vaccine for plague: Evaluation on mouse model.** Rajerison M, Shattock RJ, Andrianaivoarimanana V, McKay PF, Randriantseheno LA, Rogers PMS, Moore KM, Laws T and Williamson ED. American Society of Tropical Medicine (ASTMH). 18-22 Octobre 2023. The Hyatt Regency, Chicago-USA.
3. **Can Intensive community-led trapping reduce *Rattus rattus* abundance inside houses in plague focus?** Rahelinirina S, Radovimiandrinifara T, Kathryn S, Espinaza M, Andriamiarimanana F, Andrianarisoa AB, Harimalala M, Soarimalala V, Rajerison M, Belmain S and Telfer S. The 14th African Small Mammal Symposium. 17-22 September 2023. Swakopmund, Namibia.
4. **Caractérisations phénotypiques et génotypiques des souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes aux carbapénèmes isolés à Madagascar.** Rabenandrasana MAN, Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement, 1^{ère} édition. 9-13 Octobre 2023. Université d'Antananarivo, Madagascar.
5. **Circulation des virus respiratoires depuis la pandémie de SARS-CoV-2 à Madagascar.** Razanajatovo NH. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
6. **Co-design of community-based rodent management in African slums: feedbacks from the SCARIA project.** Dobigny G. Sustainability Research and Innovation Congress. 20-30 Juin 2023. Panama City, Panama (online).
7. **Coinfection Paludisme et COVID-19 à Ankaboka (Sakaraha, Madagascar).** Alpha, Ratrimomanarivo F, Infriambelo A, Razafindravao V, Razanatsiorimalala S, Randriamiarinjatovo D, Randrianariveლოსია M. Colloque sur la « Résilience et stratégies de développement : rapprochement pluridisciplinaire ». 20-21 Novembre 2023. Université de Toliara, Madagascar.
8. **Coinfection par *Schistosoma sp* et *Plasmodium sp* chez les enfants de 5 à 14 ans à Ankililoaka.** Razanatsiorimalala S, Raholimalala E, Indriambelo A, Randriamiarinjatovo D, Rasolofonirina R, Randrianariveლოსია M. Journées scientifiques, 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar : surveillance des maladies infectieuses à Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

9. **Colonisation par entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargi (E-BLSE) chez le nourrisson dans les pays à faibles ressources (PFR).** Anne-Lise Beaumont, IPM, Parlure du 08 novembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
10. **Comment devenir vecteur ? Origin et évolution du groupe *Aedes aegypti* dans l'Océan Indien.** Tantely L, Gloria-Soria A, Raharinirina M, Girod R, Rahola N, Le Goff G, Jiolle D, Mouillaud T, Powell J, Paupy C, Ayala D. 125 ans Institut Pasteur de Madagascar, Journées Scientifiques. Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
11. **Contribution des Sciences Humaines et Sociales pour la réponse aux épidémies.** Mattern C, Bouabid C. Réunion Afroscreen du réseau Pasteur Network à Dakar : Bilan et surveillance de la surveillance génomique dans le Pasteur Network. 5 au 7 Décembre 2023. Dakar, Sénégal.
12. **Deciphering the circulation dynamics of RSV in Madagascar over the past decade.** Randriambolamanantsoa TH, Razanajatovo NH, Brook CE, Ranaivoson HC, Randrianasolo L, Rabarison J, Ratsimbazafy A, Heraud JM, Samuels AM, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. 11-13 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
13. **Détection et génotypage du virus de la rougeole pendant l'épidémie de 2018-2019 à Madagascar.** Rajaonarivony E, Raharinantoanina J, Ratahiriarisoa D, Lacoste V, Razafindratsimandresy R. Journées de la Recherche, Université de Fianarantsoa. 18-20 Mai 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
14. **Determining flea vector susceptibility to insecticides as part of plague risk monitoring in Madagascar.** Harimalala M, Rahelinirina S, Zohdy S, Rajerison M, Girod R. Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 18-22 Octobre 2023, Chicago, Illinois.
15. **Disentangling the domestication process of *Anopheles gambiae*.** Ayala D, Bouafou L. Harvard University, McBride's Lab, invited speaker. June 2023. Boston, USA.
16. **Distribution de *Xenopsylla brasiliensis* et inventaire des petits mammifères et de leurs puces dans quatre sites du district de Mandritsara, région Nord-Est de Madagascar.** Rakotobe Harimanana R, Tianandriatsiferana C, Randriamanga J, Ramihangihajason TR, Rasolofo V, Girod R, Harimalala M. Colloque des Sciences de la vie et de l'environnement. 1^{ère} édition. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
17. **Drivers of infection in Rodent populations and exposure in human: case of plague.** Rahelinirina S. Veterinary Science Research & Development. 26 Avril 2023. (en ligne).
18. **EBRM dans les villes malgaches : défis spécifiques et premières impressions (SCARIA).** Dobigny G. Atelier REDROZ. 25-26 Avril 2023. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
19. **Ecology of plague transmission in Madagascar.** Rahelinirina S. Vector Revolution IV: A vector never walks alone. 15 Novembre 2023. Montpellier, France.
20. **Effets de conditions environnementales extrêmes sur la dynamique des bactéries potentiellement pathogènes (BPPs) associées aux macroplastiques marins.** Raherimino Rakotovoao, IPM, Parlure du 13 décembre 2023. Antananarivo, Madagascar.
21. **Efficacité des ACT dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* après deux décennies d'utilisation à Madagascar.** Harimanana A, Irinantenaina J, Randriamiarinjatovo D, Razanatsiorimalala S, Randrianarivehojosia M. Journées Scientifiques, 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar : surveillance des maladies infectieuses à Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
22. **Environmental and climatic drivers of the abundance of *Anopheles gambiae s.l.*, *An. coustani* and *An. squamosus/cydiae* in five provinces of Madagascar.** Tantely ML, Guis H, Raharinirina MR, Ambinintsoa FM, Andriamandimby SF, Rakotoarivony I, Héraud JM, Tran A, Walker T, Girod R. 9th PAMCA Annual Conference & Exhibition. September 17 - 21, 2023. Addis Ababa, Ethiopia.

23. **Epidémiologie de la leptospirose animale à Madagascar.** Rahelinirina S. Conférence de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. 14 Juin 2023. Abidjan, Côte d'Ivoire.
24. **Etiologies infectieuses des diarrhées à Madagascar : résultats de l'activité de surveillance en milieu communautaire de 2019 à 2022.** Razanajatovo IM. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
25. **Etude de cohorte prospective de la tuberculose en milieu carcéral, Antananarivo, Madagascar.** Rabetomboasa RM, Randrianarisoa MM, Bernardson B, Ranaivomanana P, Chevallier E, Randrianirisoa SAN, Rakotosamimanana N, Randremanana RV, Rakotomanana F. Congrès EPITER-ADELFI. 2023. Lomé, Togo.
26. **Etude pilote : Circulation de la grippe aviaire chez les volailles domestiques à Antananarivo.** Ravololona H. 6^{ème} édition du Forum de la Recherche. 29-30 Juin 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
27. **Évaluation de l'efficacité de pièges de repos pour la surveillance des vecteurs du paludisme sur les Hautes Terres Centrales de Madagascar.** Nepomichene T, Rajohnson S, Rajaonarison H, Randrenjarison R, Randrianaivo F, Zohdy S, Girod R. Journées Scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19 et 20 Octobre 2023. Antananarivo Madagascar.
28. **Evaluation de la surmortalité associée à la pandémie de COVID-19 à Antananarivo, Madagascar en 2020-2021.** Rabarison JH. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
29. **Évaluation multicentrique de RISK6, une signature transcriptomique sanguine à 6 gènes, pour le diagnostic de la tuberculose et le suivi du traitement''.** Ranaivomanana P, Ndiaye M.D.B, Razafimahefa A, Razafimahatratra C, Hoffmann J, Randremanana R, Ratovoson R, Rakotosamimanana N. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19 et 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
30. **Evaluation of the impact of influenza, SARS-CoV-2 and RSV on mortality in Antananarivo, Madagascar, 2016-2023.** Rabarison JH, Razanajatovo NH, Rasoanomenjanahary A, Randriambolamanantsoa TH, Heraud JM, Samuels A, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. 11-13 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
31. **Expanding community case management of malaria to persons of all ages can contribute towards universal access to malaria diagnosis and treatment: results from a cluster-randomized trial in Madagascar.** Garchitorena A. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). 18 au 22 Octobre 2023. Chicago, USA.
32. **Field assessment of resting boxes for the surveillance of malaria vectors in the Central Highlands of Madagascar.** Nepomichene T, Rajohnson S, Rajaonarison H, Randrenjarison R, Randrianaivo F, Zohdy S, Girod R. 9th Pan-African Mosquito Control Association Annual Conference & Exhibition. 17-21 September 2023. Addis-Ababa, Ethiopia.
33. **Genetic characteristics of *Mycobacterium bovis* isolates from cattle and humans in Madagascar.** Andrianomanana FR, Andrianarivo TH, Raheison MS, Miller M, Ranaivomanana P, Rakotosamimanana N. The Union World Conference on Lung Health 2023. 14-18 Novembre 2023. Paris, France.
34. **Has Chancroid been eliminated in Africa?** Crucitti T. STI & HIV World Congress. 24-27 Juillet 2023. Chicago, USA.
35. **Histoire de l'évolution du groupe Aegypti dans l'Océan Indien.** Raharinirina M, Tantely ML, Gloria-Soria A, Girod R, Rahola N, Le Goff G, Jiolle D, Mouillaud T, Paupy C, Powell J, Ayala D. Colloque des Sciences de la vie et de la terre. 9 au 13 Octobre 2023. Université d'Antananarivo, Madagascar.

36. **Identification des hôtes vertébrés *Pulex irritans* dans les zones d'endémie pesteuse de Madagascar.** Raveloson AO, An N, Mugel SG, Andriamiadanarivo A, Girod R, Gillepsie TR et Miarinjara A, Forum de la recherche sur le concept «One Health». 29-30 Juin 2023. Université de Fianarantsoa, Madagascar.
37. **Impact and Solution of unequal healthcare infrastructure on tuberculosis in Madagascar.** Rakotosamimanana N. VALIDATE One Health Seminars 2023. 23 November 2023. En ligne sur Youtube (<https://www.youtube.com/watch?v=CJnkT1IPrG0>).
38. **Improving the management of latent tuberculosis in Cameroon and Madagascar.** Donkeng V, Rakotosamimanana N, Hoffmann J, APRECIT Study Team. Oxford Immunotec Satellite Session on TB diagnostics – operations and clinical trials. The Union World Conference on Lung Health 2023. 14-18 Novembre 2023. Paris, France.
39. **Improving the management of latent tuberculosis in Cameroon and Madagascar.** Donkeng V, Rakotosamimanana N, Hoffmann J, APRECIT Study Team. Réunion Annuelle du reseau Gabriel. Juin 2023. Yaoundé, Cameroun.
40. **Integrated surveillance of Respiratory Syncytial Virus into the SARI surveillance system in Madagascar.** Razanajatovo NH. WHO Regional NIC meeting. 14-15 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
41. **Investigating unique immunizations of the Malagasy population.** Schoenhals M. J.D. Bio. Structurale. Octobre 2023. Pornichet, France.
42. **Investigation de cas de peste pulmonaire à Fenoarivobe, Hautes Terres Centrales de Madagascar, Février 2022.** Randrianasolo L, Rahelinirina S, Harimalala M, Harimanana A, Randriamanatsoa MG, Rakotoarimisa R, Ranoelison NN, Rahajandraibe S, Ramihangihajason TR, Raheinandrasana A, Vololoniaina MA, Rasolofo V, Girod R, Rajerison M, Randremanana R. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
43. **Investigation de l'épizootie/épidémie de fièvres de la vallée du Rift dans le district de Mananjary, avril-mai 2021.** Lacoste V. Réunion AFROSCREEN sur « La pérennisation de la surveillance génomique dans le Pasteur Network ». 5 Décembre 2023. Dakar, Sénégal.
44. **La naissance d'une équipe en transfert de connaissances au sein d'une institution en santé publique à Madagascar et Parole aux courtiers et courtières de connaissances « success story » du projet MIARINA.** Razaf M. 90^{ème} Congrès ACFAS. 8 au 12 Mai 2023. Montréal, Canada.
45. **La résistance aux antibiotiques des *Neisseria gonorrhoeae* isolés des patients du Centre de Biologie Clinique (CBC).** Lala Rafetrarivony. Journées scientifiques de l'IPM. 19 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
46. **Large circulation des souches de poliovirus dérivées du vaccin dans des échantillons cliniques et environnementaux à Madagascar.** Raharinantoanina J, Joffret ML, Bessaud M, Rakoto D, Dussart P, Lacoste V, Razafindratsimandresy R. 6^{ème} édition du Forum de la Recherche. 29-30 Juin 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
47. **Le paludisme dans le sud-ouest de Madagascar.** Randrianarivelojosia M. Séance plénière, Akademia Malagasy. 25 Mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
48. **Les défis de la surveillance de la rage à Madagascar : une étude auprès des agents de santé vétérinaire.** Andriamandimby SF. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
49. **Les rongeurs et la peste.** Rahelinirina S. Atelier REDROZ. 25-26 Avril 2023. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.
50. **Lutte antivectorielle et résistance aux insecticides des puces vectrices de la peste à Madagascar : méta-analyse des données publiées depuis 1960.** Raveloson AO, Harley R, Harimalala M, Ramasindrazana B,

Girod R, Gillespie TG et Miarinjara A. 1st Edition of « Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement ». Du 9-13 octobre 2023. Université d'Antananarivo, Madagascar.

51. **Ma thèse en 180 secondes.** Randria-Andrianomanana E. Organisé par l'université d'Antananarivo. 8 mai 2023. Antananarivo, Madagascar.
52. **Measles virus genotypes circulating in Madagascar, 2018-2019 outbreaks.** Razafindratsimandresy R, Andrianiriana E, Raharinantoanina J, Lacoste V. Réunion des directeurs des laboratoires de rougeole et rubéole du réseau Afrique. 28-30 Novembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
53. **Monitoring and surveillance of wildlife plague in old inactive and active foci in Madagascar.** Rahelinirina S, Harimalala M, Randriamanantsoa MG, Sarah Zohdy, Girod R & Rajerison M. The 2nd International Symposium of Wildlife Diseases Research Network. 5 au 7 Décembre 2023. Beijing, China.
54. **Multiple SARS-CoV-2 immunizations of the unvaccinated Malagasy population.** Schoenhals M. PMI – NAU. Février 2023. AZ, USA.
55. **Origin and evolution of wild populations of *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii* in a National Park of Gabon, Central Africa, a threat for vector control strategies.** Ayala D, Bouafou L, Daron J. Anti-Vec. Février 2023. Kilifi, Kenya
56. **Origin and Evolution of wild populations of *Anopheles gambiae* in Central Africa: a threat for vector control strategies.** Ayala D, Bouafou L, Action Coordonnée contre le Paludisme. September 2023. Paris, France.
57. **Origin and Evolution of wild populations of *Anopheles gambiae* in Central Africa: a threat for vector control strategies.** Ayala D, Bouafou L. PAMCA. September 2023. Addis Ababa, Ethiopie.
58. **Origin et évolution du groupe *Aedes aegypti* dans l'Océan Indien.** Raharinirina M, Tantely L, Gloria-Soria A, Girod R, Rahola N, Le Goff G, Jiolle D, Mouillaud T, Powell J, Paupy C, Ayala D. dp OHOI, Journées Scientifiques. Septembre 2023. La Reunion, France.
59. **Overview of trial and ecological study in Madagascar.** Rahelinirina S. Atelier de travail REDROZ. 6-9 Novembre 2023. Analavory, Madagascar.
60. **Perspectives : surveiller la délétion de *pfhrp2* et *pfhrp3* chez *Plasmodium falciparum* à Madagascar.** Randriamiarinjatovo D, Razanatsiorimalala S, Randrianariveლოსია M. Journées scientifiques, 125 ans IPM : surveillance des maladies infectieuses à Madagascar. 19-20 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
61. **Peut-on lutter autrement contre le paludisme et la bilharziose à Madagascar ?** Randrianariveლოსია M. Journées scientifiques, 125 ans IPM : surveillance des maladies infectieuses à Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
62. **Plasma host protein signatures correlating with *Mycobacterium tuberculosis* activity prior to and during antituberculosis treatment.** Ndiaye M.D.B, Ratovoson R, Ranaivomanana P, Randrianarivony R, Pouzol S, Schoenhals M, Raskine L, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. APRECIT Study Team. 33^{ème} Congrès de l'ECCMID. Du 15 au 18 avril 2023. Copenhague, Danemark.
63. **Pneumonic Plague outbreaks Madagascar 2017 and 2022.** Rajerison M. WHO-EPI-WIN webinar. 19 Avril 2023 (en ligne).
64. **Polymorphisme de *Plasmodium vivax* à Maevatanana, Madagascar.** Randriamiarinjatovo D, Livaharisoa O, Razanatsiorimalala S, Randrianariveლოსია M. 6^{ème} édition du forum de la recherche 2023, « One Health ». Du 29 au 30 juin 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
65. **Première détection de VDPV1 dans les eaux usées à Madagascar.** Raharinantoanina J, Joffret ML, Bessaud M, Rakoto D, Lacoste V, Razafindratsimandresy R. Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement, 1^{ère} édition, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. Du 9 au 13 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

66. **Prévalence des Infections Sexuellement Transmissibles et de la Vaginose Bactérienne chez les femmes en âge de procréer.** Stéphanie Ramboarina. Journées scientifiques de l'IPM. 19 Octobre 2023.
67. **Profil de résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae* isolés des patients du centre de biologie clinique de l'institut pasteur de madagascar.** Tendry Nantenaina RANDRIANARIMANANA, Parlure, IPM. 10 Mai 2023.
68. **Quel Test de Diagnostic Rapide du paludisme (mRDT) est adapté à la réalité à Madagascar ?** Razanatsiorimalala S, Rahlolimalala E, Randriamiarinjatovo D, Randrianariveolosia M. 6^{ème} édition du forum de la recherche 2023, « One Health ». 29-30 Juin 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
69. **Résultats préliminaires de l'étude du mécanisme de transmission de *Yersinia pestis* par les puces à Madagascar.** Rakotobe Harimanana R, Sebbane F, Girod R, Harimalala M. Sixième édition du Forum de la recherche. 29-30 Juin 2023, Fianarantsoa, Madagascar.
70. **Results from the evaluation of strategies to improve screening and overall management of Latent TB infection in Madagascar and Cameroon: APRECIT project (2020-2023).** Donkeng V, Rakotosamimanana N, Hoffmann J, APRECIT Study Team. Mérieux Foundation USA – Milken Institute School of Public Health Annual Symposium. September 28, 2023. Washington, USA.
71. **Risque associé à la circulation de l'hantavirus Séoul à Cotonou (projet HANTARIS).** Castel G, Tatard C, Gauthier P, Badou S, Etougbétché J, Dossou HJ, Ali Mamam H, Codjia JM, Houéménou G, Vigan J, Yadouléton A, Akanni-Ediko R & Dobigny G. 25^{ème} journées Francophones de Virologie. 17-18 Avril 2023. Paris, France.
72. **Risque de transmission de la leptospirose en zone urbaine : rôle des réservoirs animaux.** Rahelinirina S, Dreyfus A, Bodoarison ZI, Rakotoharinome VM, Randriamparany T, Stephane Koffi S, Dobigny G, Rajerison M, Bourhy P. Colloque des Sciences de la Vie et de l'environnement. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
73. **Risques infectieux associés aux micromammifères urbains : le cas d'Ankasina, Antananarivo.** Dobigny G, Rahelinirina S, Gauthier P, Bodoarison Z, Andrianarisoa R & Rajerison M. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
74. **Rodents and health within African urban environments, with a focus on leptospirosis as a case study.** Dobigny G. Researcher School « One Health: different fields, one perspective ». Juin 2023. Stockholm, Finland.
75. **Rôle prépondérant des pratiques culturelles pour les soins de santé chez la population de la région Analamanga, Madagascar.** Rasolofonirina R, Rasoamananjara J, Rakotonandrasana H. 6^{ème} édition du forum de la recherche 2023, « One Health ». 29-30 Juin 2023. Fianarantsoa, Madagascar.
76. **SARS-CoV-2 and *Yersinia pestis* Immunizations in Madagascar.** Schoenhals M. Institut Pasteur du Cambodge. Septembre 2023. Cambodia.
77. **Séquençage NGS du VRS à Madagascar.** Randriambolamanantsoa TH. Réunion du groupe de travail laboratoire Afroscreen. 6 Juillet 2023. En ligne.
78. **Socio-ecological risk factors associated with rural household flea infestations in the plague endemic area of Madagascar.** Miarinjara A, Raveloson AO, Mugel SG, An N, Andriamiadanarivo A, Girod R, et Gillespie TR. 72^{ème} Reunion annuelle de l'American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Du 18 au 22 octobre 2023. The Hyatt Regency in Chicago, Illinois, USA.
79. **Surveillance de la grippe aviaire à Madagascar.** Ravololona H. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.

80. **Surveillance de la tuberculose résistante à la Rifampicine (TB-MR) par séquençage du génome entier à Madagascar.** Ranaivomanana P, Randria-Andrianomanana F, Rakotosamimanana N. 9^{ème} Congrès International de Pneumologie organisé par SPMAD. 23 au 25 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
81. **Surveillance des poliovirus à Madagascar : réémergence des virus dérivés de souches vaccinales de poliovirus de type 1.** Razafindratsimandresy R, Raharinantoanina J, Joffret ML, Bessaud M, Lacoste V. Journées scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
82. **Three-year survey of native and invasive small mammal communities in the Autonomous Port of Cotonou, Benin: community ecology, population genetics and pathogen detection.** Badou S, Missihoun A, Agbangla C, Gauthier P, Houéménou G, Dossou HJ, Etougbétché J, Adamjy T, Tchabi A, Faton L, Hima K, Evenamia C, Diagne C, Besnard A, Dalecky A and Dobigny G. The 14th African Small Mammal Symposium. 17-22 September 2023. Swakopmund, Namibia.
83. **Trypanosoma lewisii chez les rongeurs africains : quels patrons pour quelles pistes de réflexion ?** Dobigny G. Journées Petits Mammifères. 28-29 Mars 2023. Montpellier, France.
84. **Utilisation de papiers filtres FTA® imbibés de miel pour la surveillance de la circulation du virus West Nile à Madagascar.** Tantely ML, Guis H, Raharinirina MR, Andrianarimanana MR, Rakotomanga MN, Ambinintsoa FM, Miharisoa S, Rasoahanitralisoa RL, Andriamandimby SF, Tran A, Garros C, Cêtre-Sossah C, Lecollinet S, Héraud JM, Lacoste V, Walker T, Girod R. Journées Scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
85. **Variabilité morphologique et haplotypique de Rattus rattus à Ankazobe.** Parany MNJ, Haly Nomena TN, Ramasindrazana B, Dobigny G, Rahelinirina S et Rajerison M. Colloque des sciences de la vie et de l'environnement. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
86. **Variations of QuantiFERON-TB Gold Plus responses and white blood cell counts in tuberculosis patients with poorly controlled type 2 Diabetes Mellitus: a prospective cohort study".** Ranaivomanana P, Ndiaye MDB, Razafimahefa A, Razafimahatratra C, Herindrainy P, Ratovoson R, Rakotonirina J, Hoffmann J, Rakotosamimanana N. 33^{ème} Congrès de l'ECCMID. Du 15 au 18 avril 2023. Copenhague, Danemark.
87. **Vector Revolution: building bridge between vectorial and evolutionary systems.** Ayala D. Colloquiem Vector Revolution. November 2023. Montpellier, France.
88. **Vers une atténuation communautaire des dégâts causés vers les rongeurs en milieu urbain africain ?** Dobigny G. Atelier REDROZ. 25-26 Avril 2023. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Communications affichées

1. **Alliance SHS Afrique, Social Science and Humanities at the heart of epidemics.** Bouzekri A, Bouabid C, Mattern C, Ben Hassine H. Pasteur Network Annual Meeting. Du 19 au 22 novembre 2023. Tunis, Tunisie.
2. **Anti-SARS-CoV-2 immunization of Healthcare Workers in Madagascar and the Republic of Central Africa.** Ny Mioramalala DJ, Ratovoson R, Randrianarisaona E, Pélembi P, Rahantamalala A, Randremanana R.V, Manirakiza A, Schoenhals M. The International Union of Immunological Societies (IUIS) 18th International Congress of Immunology. 27 November - 2 December 2023. Cape Town, South Africa.
3. **Asymptomatic infections with Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis among women in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis.**

Fortas C, Delarocque-Astagneau E, Randremanana R, Crucitti T, Huynh B-T. STI & HIV World Congress. 24-27 Juillet 2023. Chicago, USA.

4. **Comprehensive analysis of mosquito and patient viromes using Next-Generation Sequencing in the Northwest region of Madagascar: Insights into arboviral circulation and impact for human health.** Bennouna A, Tantely ML, Andriamandimby SF, Raharinosy V, Schoenhals M, Randremanana RV, Randrianasolo L, Vaomalala R, Bigot T, Chrétien D, Temmam S, Dussart P, Lacoste V, Girod R, Eloit M. 10th European Meeting of Zoonotic Diseases. 22-26 Septembre 2023. Saint Raphaël, France.
5. **Contribution à la caractérisation génétique de *Yersinia pestis* à Madagascar.** Randriantseheno L, Birdsell D, Sahl J, Mas Fiol G, Rahanjandraibe S, Gorgé O, Ramamiarisoa H, Randriamanantsoa MG, Andrianaivoarimanana V, Valade E, Pizarro-Cerdà, Wagner D and Rajerison M. (i) Journées scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar ; (ii) Colloque des sciences de la vie et de l'environnement. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
6. **Deciphering the circulation dynamics of RSV in Madagascar over the past decade.** Randriambolanantsoa TH, Brook CE, Razanajatovo NH, Ranaivoson HC, Randrianasolo L, Rabarison J, Ratsimbazafy A, Heraud JM, Lacoste V. The 9th European Scientific Working Group on Influenza meeting. 17-20 Septembre 2023. Valence, Espagne.
7. **Décrypter la dynamique de circulation du VRS au cours de la dernière décennie à Madagascar.** Randriambolanantsoa TH, Brook CE, Razanajatovo NH, Ranaivoson HC, Randrianasolo L, Rabarison J, Ratsimbazafy A, Rakoto D, Heraud JM, Lacoste V. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
8. **Détection et identification de *Trypanosoma lewisi* chez les rats par PCR dans la ville de Toliara** Randriamiarinjatovo D, Rakotondratsima M, Randriamiadana T, Rasoanoro M, Ibrahim Youssouf Jacky, Randrianarivelojosa M. 6^{ème} édition du forum de la recherche 2023, « One Health ». 29-30 Juin 2023. Université de Fianarantsoa, Madagascar.
9. **Dynamique des populations de puces vectrices de peste dans un foyer endémique : implications pour la surveillance de la peste.** Rasoamalala F, Gostic K, Parany M, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Gorgé O, Valade E, Harimalala M, Rajerison M and Ramasindrazana B. (i) Journées scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 octobre 2023, Antananarivo, Madagascar ; (ii) Colloque des sciences de la vie et de l'environnement. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
10. **Dynamique des populations de puces vectrices de peste dans un foyer endémique : implications pour la surveillance de la peste.** Rasoamalala F, Gostic K, Parany M, Rahelinirina S, Rahajandraibe S, Gorgé O, Valade E, Harimalala M, Rajerison M, Ramasindrazana B. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
11. **Early immune protection biomarkers in pediatric SARS-CoV2 infected patients in Madagascar.** Rasoloharimanana LT, Razanajatovo N, Randrianarisaona F, Ratovoson R, Schoenhals M, Rahantamalala A. The International Congress of Immunology (IUIS). Du 27 novembre au 2 décembre 2023. Cape Town, South Africa.
12. **Epitope mapping de l'immunisation naturelle par *Yersinia pestis* : identification de signatures de protection pour la production d'anticorps monoclonaux.** Andriatefy OH, Echenike Rivera H, Rajerison M, Pizarro-Cerda J, Zagury JF, Demeure C, Schoenhals M. Journée Scientifique de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
13. **Etude de l'écologie des réservoirs de la peste dans un foyer endémique (Ankazobe) : leurs implications dans la persistance de la maladie à Madagascar.** Parany MNJ, Stenseth NC, Rasoamalala F, Rahajandraibe S, Andrianaivoarimanana V, Rasoamanarivo H, Gorgé O, Valade E, Ramasindrazana B and

- Rajerison M. Journées scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
14. **Etude de la capacité du bacille de la peste à produire une infection transmissible par les puces *Synopsyllus fonquerniei* et *Xenopsylla brasiliensis* de Madagascar.** Rakotobe Harimanana R, Sebbane F, Rasolofo V, Girod R, Harimalala M. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
 15. **Evaluation of the impact of influenza, SARS-CoV-2 and RSV on mortality in Antananarivo, Madagascar, 2016 - 2023.** Rabarison JH, Razanajatovo NH, Rasoanomenjanahary A, Lacoste V. The 9th European Scientific Working Group on Influenza meeting. 17-20 Septembre 2023. Valence, Espagne.
 16. **Hantavirus Anjorozone : recherche virale chez les micromammifères de Moramanga et séroprévalence en population humaine.** Rabemananjara HA. Colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement, 1^{ère} édition, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
 17. **Influenza circulation before and since the pandemic of SARS-CoV-2 in Madagascar.** Razanajatovo N, Randrianasolo L, Rabarison J, Ankasitrahana MF, Randriambolamanantsoa TH, Raheinandrasana AH, Ratsimbazafy A, Heraud JM, Dussart P, Samuels AM, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. 11-13 Septembre 2023. Johannesburg, Afrique du Sud.
 18. **Metagenomic Sequencing with Spiked Primer Enrichment (MSSPE) approach to improve pathogen detection and genome recovery from human samples with undiagnosed fever in Madagascar.** Ranaivoson HC, Razanajatovo N, Randriambolamanantsoa TH, Raharinosy V, Heraud JM, Ahyong V, Kistler A, Kalantar K, Fashbender L, Tato C, De Risi J, Dussart P, Lacoste V, Brook CE. Ecology and Infectious Diseases 2023. 22-25 Mai 2023. State College, PA, USA.
 19. **Molecular detection of *Rickettsia typhi* in fleas from rats in Madagascar.** Rahelinirina S, Rakotonanahary RJL, Espineza M, Andriamiaramanana F, Rahaingosoamamitiana C, Rajerison M and Telfer S. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology. 13-16 Février 2023. Colorado, USA.
 20. **Multiple SARS-CoV-2 immunizations of an unvaccinated population lead to complex immunity. A T cell reactivity study of blood donors in Antananarivo.** Razafimahatratra SL, Andriatefy OH, Ny Mioramalala DJ, Tsatoromila FAM, Randrianarisaona F, Dussart P, Schoenhals M. The International Congress of Immunology (IUIS). 27 Novembre-02 Décembre 2023. Cape Town, Afrique du Sud.
 21. **Nouveau mécanisme de résistance au cotrimoxazole chez *Stenotrophomonas maltophilia* et circulation en milieu hospitalier à Madagascar.** Rabenandrasana MAN. Journées scientifiques de l'IPM. 19 Octobre 2023.
 22. **Perceptions sur les pratiques d'utilisation des antibiotiques chez les femmes enceintes et allaitantes dans le nord-ouest malgache : une approche par la méthode Q à Majunga.** Kassié D, Rakotosamimanana S, Harimanana A, Dreyfus A, Brazy-Nancy E, Noelson R, Rakotoharimanana F, Randriasamimanana JR, Ravololomihanta V, Raheinandrasana AH, Razafindrabesa THY, Mattern C. Journées scientifiques de l'Institut Pasteur de Madagascar sur « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar ». Du 19 au 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
 23. **Première détection de VDPV1 dans les eaux usées liée à des échantillons cliniques provenant d'épidémies de cas humains suspects de poliomyélite à Madagascar.** Raharinantoanina J, Lacoste V, Razafindratsimanresy R. Journées Scientifiques « Surveillance des maladies infectieuses à Madagascar » organisées dans le cadre des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
 24. **Prognostic value of interferon- γ release assays and the tuberculin skin test in predicting the development of active TB: A prospective cohort study in Madagascar.** Ndiaye M.D.B, Ratovoson R, Ranaivomanana P, Randrianarivony R, Pouzol S, Schoenhals M, Raskine L, Hoffmann J,

Rakotosamimanana N. APRECIT Study Team. E-Poster sessions, The Union World Conference on Lung Health 2023. 14-18 Novembre 2023. Paris, France.

25. **Resilience of the Biological Sentinel Surveillance network of Madagascar during the first wave of COVID-19 in 2020.** Randrianasolo L, Andriamandimby SF, Razanajatovo N, Ranoaritiana D, Randriamampionona L, Razafindratsimandresy R, Razanajatovo I, Rabarison HJ, Mangahasimbola RT, Rafalimanantsoa A, Heraud JM, Harimanana A, Dussart P, Andriamahatana MV, Randremanana R, Lacoste V. The 7th African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology meeting. September 2023. Johannesburg, South Africa.
26. **Sexually Transmitted Infections (STIs) and Bacterial vaginosis (BV) among women of childbearing age in Antananarivo, Madagascar: Prevalence and risk factors.** Fortas C, Harimanana a, Rafetrarivony L, Rasoanaivo T, Razanadranaivo H, Rasoanandrianina S, Randremanana R, Huynh B-T, Crucitti T. STI & HIV World Congress. 24-27 Juillet 2023. Chicago, USA.
27. **Spatial distribution and molecular detection of *Rickettsia* spp. in rat fleas in Madagascar.** Rahelinirina S, Rakotonanahary RJJ, Espineza M, Telfer S and Rajerison M. American Society of Tropical Medicine (ASTMH). 18-22 Octobre 2023. The Hyatt Regency, Chicago, USA.
28. **Surveillance de la tuberculose résistante à la rifampicine (TB-MR) par séquençage du génome entier à Madagascar.** Randria-Randrianomanana F. colloque des Sciences de la Vie et de l'Environnement à la Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. Du 9 au 13 octobre 2023. Antananarivo, Madagascar. Journées scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar, Institut Pasteur. 19 et 20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
29. **Surveillance humaine et environnementale des Poliovirus à Madagascar : Réémergence de virus dérivés de souches vaccinales de type 1.** Razafindratsimandresy R, Raharinantoanina J, Lacoste V. Journées Francophones de Virologie. 16-18 Avril 2023. Paris, France.
30. **The Dark Side of Vivax Malaria in Africa: Unveiling Invasion Pathways into Duffy-Negative Erythroblasts.** Bouyssou, El Hoss S, Doderer-Lang C, Schoenhals M, Rasoloharimanana LT, Vigan-Womas I, Ratsimbasoa A, Rees DC, Abate A, Golassa L, Mabilotte S, Guillotte M, Martinez Blazquez FJ, Chitnis CE, Strouboulis J, Ménard D. ASH2023; Blood 2023; 142 (Supplement 1): 1074.
31. **Un taux élevé d'*Escherichia coli* causant la diarrhée (DEC) chez les enfants de moins de 5 ans atteints de diarrhée à Madagascar : étude rétrospective sur un an.** Rivoarilala LO, Razanajatovo I, Randrianasolo L, Harimanana A, Rajaonarimirana E, Rasolofomana T, Andrianonimiadana L, Randriamampionona L, Dussart P, Heraud J-M, Randremanana R, Lacoste V, Crucitti T. Journées scientifiques de l'IPM. 19 Octobre 2023.
32. **Variation de la distribution spatiale d'*Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* à Madagascar.** Raharinirina M, Ayala D, Lamy K, Miharisoa S, Rasoanandrasana M, Girod R, Tantely ML. Journées Scientifiques des 125 ans de l'Institut Pasteur de Madagascar. 19-20 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.
33. **Vecteurs de la peste et surveillance des risques de transmission dans les districts cibles à Madagascar.** Harimalala M, Rahelinirina S, Rajerison M, Girod R. Colloque des Sciences de la vie et de l'environnement. 1^{ère} édition. 9-13 Octobre 2023. Antananarivo, Madagascar.



BP 1274, Ambatofotsikely, Avaradoha
101 Antananarivo, Madagascar
Téléphone (+261) 20 97 412 72

✉ ipm@pasteur.mg

🌐 www.pasteur.mg