

Unis pour la santé mondiale



Sommaire

- 01 Le Réseau International des Instituts Pasteur, chiffres clés
- 05 Missions et organisation du Réseau International des Instituts Pasteur
- 06 Le développement du Réseau : une des priorités transversales du nouveau plan stratégique de l'Institut Pasteur
- 07 L'association Pasteur International Network
- 08 Une stratégie scientifique commune pour porter les ambitions du Réseau en santé globale
- 10 Faits marquants 2017
- 14 Faits marquants 2018
- 18 Expertises techniques nationale et internationale

20 PRÉVENIR

- 22 Une approche *one health* pour détecter efficacement les maladies vectorielles
- 24 Organiser la surveillance et donner l'alerte rapidement
- 26 Des actions concrètes : le premier laboratoire de l'Institut Pasteur de Guinée
- 28 Mieux comprendre les épidémies : retour sur la peste pulmonaire de 2017 à Madagascar

30 ALERTER

- 32 Le Réseau International des Instituts Pasteur se mobilise contre la résistance
- 34 Contourner la résistance aux insecticides des vecteurs de maladies virales
- 36 Comprendre la résistance aux antibiotiques chez l'enfant pour mieux la combattre

38 PROTÉGER

- 40 Un appui essentiel aux laboratoires pour la surveillance des pathogènes
- 42 Contribuer à une stratégie vaccinale mondiale pour éliminer la rage d'ici 2030
- 44 Leptospirose : une maladie négligée inquiétante
- 46 Combattre un fléau planétaire, les leishmanioses
- 48 Malnutrition chronique chez l'enfant : une signature bactérienne intestinale inédite

50 DÉVELOPPER

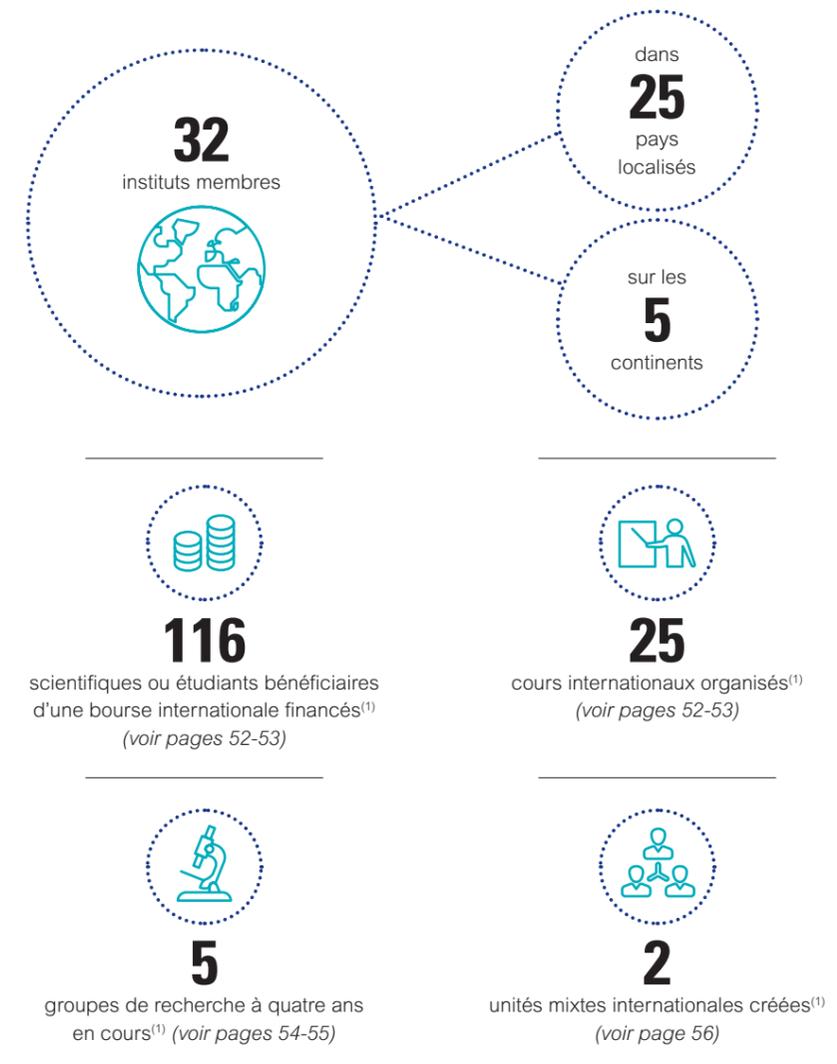
- 52 Former les ressources humaines et accompagner les carrières scientifiques
- 54 Les groupes de recherche à quatre ans (G4) pour développer des projets innovants
- 56 Des unités mixtes internationales pour renforcer les partenariats
- 57 Des plateformes scientifiques pour partager les ressources
- 60 Les partenariats, une composante essentielle
 - Les directeurs et directeurs scientifiques du Réseau

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tous les collaborateurs travaillant dans le Réseau International des Instituts Pasteur, notamment ceux qui ont accepté de prêter leur image et/ou contribué à la réalisation de ce rapport. Nous saluons également les membres de la Direction internationale de l'Institut Pasteur pour leur engagement quotidien ainsi que Marc Jouan, directeur international de 2014 à 2018, qui a rejoint l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie en janvier 2019. Nous remercions particulièrement Évelyne Malanchère pour son investissement tout au long de sa carrière pour l'accueil des délégations étrangères, ainsi qu'Olivier Rescanière, responsable de la communication internationale jusqu'en 2018. Nous adressons nos sincères remerciements à toutes les équipes de l'Institut Pasteur à Paris pour leur appui et leur coopération ainsi qu'à l'ensemble des partenaires et institutions, dont le soutien constant contribue au développement de programmes de coopération dans le Réseau au service de la santé des populations.

Le Réseau International des Instituts Pasteur

CHIFFRES CLÉS



UN RÉSEAU SCIENTIFIQUE

4580

C'est en moyenne le nombre de publications dans le *Web of Science* signées chaque année par l'ensemble des membres du Réseau indépendamment ou en collaboration⁽¹⁾.

1 200

C'est le nombre d'articles déposés sur la plateforme ouverte HAL – RIIP⁽²⁾ qui permet le dépôt en ligne des travaux scientifiques et leur consultation⁽¹⁾.

¹ Données sur la période 2017-2018.
² Hyperarticles en ligne (ou HAL).

Le Réseau International des Instituts Pasteur

Composé de 32 membres, le Réseau International des Instituts Pasteur est présent sur tous les continents. Vaste communauté scientifique et humaine, il se mobilise dans des programmes nationaux et internationaux de recherche, de santé publique et de formation.

AMÉRIQUES

Brésil
Fiocruz
<https://portal.fiocruz.br>

Canada
INRS-Centre Armand-Frappier
Santé Biotechnologie
www.iaf.inrs.ca

France
Institut Pasteur de la Guadeloupe
<http://web.pasteur-guadeloupe.fr>
Institut Pasteur de la Guyane
www.pasteur-cayenne.fr

Uruguay
Institut Pasteur de Montevideo
www.pasteur.edu.uy/en/home

AFRIQUE

Cameroun
Centre Pasteur du Cameroun
www.pasteur-yaounde.org

Côte d'Ivoire
Institut Pasteur de Côte d'Ivoire
www.pasteur.ci

Guinée
Institut Pasteur de Guinée
www.pasteur-guinee.org

Madagascar
Institut Pasteur de Madagascar
www.pasteur.mg

Niger
CERMES
www.cermes.net

République centrafricaine
Institut Pasteur de Bangui
www.pasteur-bangui.org

Sénégal
Institut Pasteur de Dakar
www.pasteur.sn

EUROPE

Belgique
Sciensano
www.sciensano.be

Bulgarie
Institut de microbiologie Stephan-Angeloff
www.microbio.bas.bg

France
Institut Pasteur (Paris)
www.pasteur.fr
Institut Pasteur de Lille
www.pasteur-lille.fr

Grèce
Institut Pasteur hellénique
www.pasteur.gr

Italie
Institut Pasteur d'Italie – Fondation Cenci-Bolognetti
www.istitutopasteur.it

Russie
Institut Pasteur de Saint-Petersbourg
www.pasteurorg.ru

MAGHREB-IRAN

Algérie
Institut Pasteur d'Algérie
www.pasteur.dz

Iran
Institut Pasteur d'Iran
<http://en.pasteur.ac.ir/>

Maroc
Institut Pasteur du Maroc
www.pasteur.ma

Tunisie
Institut Pasteur de Tunis
www.pasteur.tn



ASIE-PACIFIQUE

Cambodge
Institut Pasteur du Cambodge
www.pasteur-kh.org

Chine
Pôle de recherche université de Hong Kong – Pasteur
www.hkupasteur.hku.hk
Institut Pasteur de Shanghai – Académie chinoise des sciences
www.shanghaiipasteur.cas.cn

Corée
Institut Pasteur de Corée
www.ip-korea.org

France
Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie
www.institutpasteur.nc

Laos
Institut Pasteur du Laos
www.pasteur.la

Vietnam
Institut National d'Hygiène et d'Épidémiologie (Hanoi)
<https://nihe.org.vn>
Institut Pasteur d'Hô Chi Minh-Ville
www.pasteurhcm.gov.vn
Institut Pasteur de Nha Trang
<http://pasteur-nhatrang.org.vn/>

Stewart Cole

Directeur général de l'Institut Pasteur



Le développement du Réseau International des Instituts Pasteur est une de mes priorités.

Je l'ai clairement affichée dans le plan stratégique 2019-2023. Les collaborations scientifiques que l'Institut Pasteur mène avec ses 32 partenaires du Réseau international constituent une réponse concrète aux enjeux de santé mondiale. Ensemble, ils ont pu développer des complémentarités scientifiques indispensables à la valorisation des avancées de la recherche fondamentale en faveur de la santé des populations. Le Réseau, avec l'appui de l'Institut Pasteur, a su ainsi se mobiliser sur les dernières crises sanitaires (Ebola, Zika) qui ont lourdement frappé les différents continents. Je souhaite également renforcer l'attractivité du Réseau en soutenant la participation de ses chercheurs à des projets d'envergure internationale, en encourageant l'ouverture des instituts qui le composent pour mutualiser les moyens (bio-informatique, biobanques, vectopole, imagerie) et en valorisant ses activités auprès de chercheurs internationaux. Je suis confiant dans la capacité du Réseau International des Instituts Pasteur à se positionner autour d'ambitions scientifiques partagées prenant en compte la diversité des environnements scientifiques et politiques pour accroître la visibilité et l'impact de la recherche sur la santé mondiale.

La Direction internationale de l'Institut Pasteur poursuivra ses efforts pour renforcer la compétitivité et la visibilité du Réseau International des Instituts Pasteur. L'histoire commune des structures nous engage à travers les avancées obtenues grâce à une recherche de qualité, une politique de formation et une offre de santé aux populations, en particulier les plus vulnérables. Par une démarche collaborative en accord avec la stratégie scientifique du Réseau validée par le conseil des directeurs en septembre 2017, le Réseau développera des actions internationales d'envergure pour se positionner parmi les acteurs mondiaux leaders sur des défis de santé publique globaux. Ces programmes traduiront les connaissances acquises et l'expertise scientifique en mesures préventives et thérapeutiques au bénéfice des populations. La Direction internationale poursuivra sa politique active de création de groupes de recherche à quatre ans (G4) pour promouvoir le retour de jeunes chercheurs talentueux dans les pays où les instituts sont implantés. Présent dans 25 pays et sur les cinq continents, le Réseau se mobilisera pour faire face aux maladies émergentes. C'est un champ privilégié de déploiement d'une coopération internationale solidaire.



Le Réseau développera des actions internationales d'envergure pour se positionner parmi les acteurs mondiaux.



Pierre-Marie Girard

Directeur international de l'Institut Pasteur

Missions et organisation DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR



Présent dans 25 pays sur tous les continents, le Réseau International des Instituts Pasteur (ci-après dénommé « le Réseau ») regroupe 32 institutions unies par les mêmes valeurs et missions pasteurienne au bénéfice de la santé des populations. Modèle unique de coopération en santé, le Réseau rassemble des hommes et des femmes qui contribuent au quotidien à lutter contre les agents infectieux par la recherche biomédicale, les activités de santé publique, la formation. Implanté en particulier au cœur de nombreuses zones d'endémie et d'épidémie, le Réseau a démontré à de multiples reprises son rôle majeur de sentinelle face aux émergences infectieuses.

Le Réseau International des Instituts Pasteur a pour mission de contribuer à l'amélioration de la santé humaine, en particulier face aux agents infectieux, par :

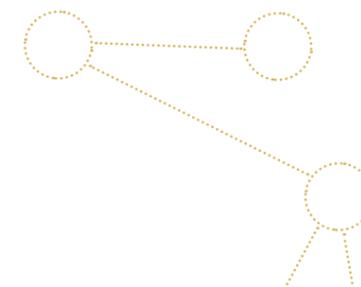
- la recherche biomédicale ;
- les activités de santé publique ;
- la formation ;
- l'innovation et le transfert technologique.

Ces activités sont conduites avec la volonté de promouvoir un développement durable, fondé sur le renforcement des capacités locales dans le respect des droits de l'homme et de l'environnement.

Les 32 instituts membres du Réseau, partenaires et associés dans des collaborations en matière de recherche scientifique, de services de santé publique et de formation, ont signé l'**accord de collaboration** du Réseau International des Instituts Pasteur, intégrant une charte des valeurs pasteurienne adoptée par l'ensemble des membres. Parmi elles figurent l'humanisme, l'universalisme, la rigueur et le dévouement, la liberté d'initiative, la diffusion du savoir et l'accès libre à la connaissance. D'après l'accord, la vie du Réseau repose notamment sur la solidarité scientifique, la réponse aux besoins nationaux et régionaux, la contribution à l'éducation et l'implication dans les problématiques de la santé publique mondiale.

Le **conseil des directeurs du Réseau** est composé des directeurs de chacun des instituts membres. Présidé par le directeur général de l'Institut Pasteur à Paris, il se réunit une ou deux fois par an et élit 12 représentants à l'assemblée de l'Institut Pasteur. Au cours de ce conseil, les directeurs élaborent et valident les axes majeurs du développement du Réseau et ses modalités.

Depuis sa création, l'Institut Pasteur a vocation à orienter son action vers l'international. Le directeur international de l'Institut Pasteur est chargé de coordonner les activités communes du Réseau. Ces activités sont mises en œuvre par la Direction internationale, qui pilote de grands programmes de recherche et de santé publique impliquant le Réseau, gère les fonds soutenant la mobilité (programme Calmette & Yersin, groupes de recherche à quatre ans) et participe aux programmes de formation au sein du Réseau. La participation aux conseils d'administration et conseils scientifiques des Instituts membres du Réseau est assurée en lien étroit avec la Direction internationale. Celle-ci gère également les financements et personnels mis à la disposition de certains instituts par l'Institut Pasteur à Paris, avec le soutien du ministère de l'Europe et des Affaires étrangères ainsi que du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et de l'Innovation.



Le développement du Réseau : UNE DES PRIORITÉS TRANSVERSALES DU NOUVEAU PLAN STRATÉGIQUE DE L'INSTITUT PASTEUR

L'Institut Pasteur entend inscrire son action au service de la santé humaine mondiale dans le cadre d'une stratégie internationale ambitieuse centrée sur le Réseau International des Instituts Pasteur.

Suite à sa prise de fonction en janvier 2018 à la direction générale de l'Institut Pasteur, le Pr Stewart Cole a établi un nouveau plan stratégique 2019-2023 pour l'Institut. Le conseil d'administration de l'Institut Pasteur a adopté, le 21 décembre 2018, à l'unanimité, ce plan d'action à la fois ambitieux et réaliste pour les cinq prochaines années.

Dans le cadre de ce plan, une des priorités transversales de la stratégie de l'Institut Pasteur sera de renforcer le Réseau International des Instituts Pasteur et de développer des actions de coopération avec les institutions clés hors Réseau.

Afin de soutenir cette ambition et de fédérer les équipes scientifiques, plusieurs objectifs sont directement associés à cette priorité transversale.

- Structurer et renforcer la relation avec le Réseau autour d'ambitions scientifiques partagées (voir pages 8-9)
- Soutenir la montée en puissance du Réseau : vers une gouvernance et un modèle économique plus structurés.
- Accroître l'attractivité internationale de l'Institut Pasteur.

Le Réseau International des Instituts Pasteur est un atout majeur pour répondre aux grands enjeux de la recherche en santé. Ce Réseau, regroupant 32 instituts partenaires répartis dans les cinq grandes régions du monde, est unique en son genre et constitue un champ privilégié pour le déploiement d'une coopération scientifique internationale.

La recherche collaborative est un gage de l'excellence scientifique par les échanges et la confrontation des idées grâce à la diversité des écosystèmes scientifiques.

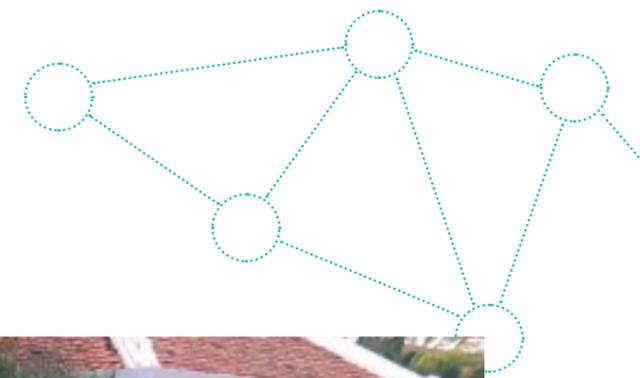
L'émergence de nouvelles épidémies, le développement de la résistance aux agents anti-infectieux, les pathologies associées à l'allongement de l'espérance de vie, l'augmentation constante de l'incidence des cancers, le réchauffement climatique, la mondialisation et les enjeux qui en découlent constituent des défis majeurs pour la recherche biomédicale du XXI^e siècle. Dans ce contexte, le Réseau, présent dans 25 pays, favorise la mobilisation des instituts pour faire face aux défis sanitaires et aux situations d'émergence infectieuse.

L'Institut Pasteur œuvrera notamment à consolider le Réseau en un ensemble constitué, représenté par l'association Pasteur International Network, qui inscrit ses actions dans une logique de solidarité internationale. Il travaillera à promouvoir le leadership scientifique du Réseau sur certains défis sanitaires globaux.



Extraits du plan stratégique de l'Institut Pasteur 2019-2023 :
<https://www.pasteur.fr/fr/lespace-presse/documents-presse/nouveau-plan-strategique-2019-2023-institut-pasteur>

L'association PASTEUR INTERNATIONAL NETWORK



L'association Pasteur International Network, créée en 2011 sous le régime de la loi française 1901, est l'entité légale du Réseau International des Instituts Pasteur. Ses membres sont les instituts du Réseau implantés à travers le monde. Elle partage les missions du Réseau (voir page 5) dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Inscrite dans l'accord de collaboration du Réseau International des Instituts Pasteur, son but principal est de « faciliter le développement et la réalisation de projets et d'actions de formation scientifique à grande échelle, généralement avec la participation de plusieurs membres du Réseau ».

Sur son budget annuel alimenté par les cotisations de ses membres, elle finance notamment les cours internationaux et l'organisation de réunions régionales sur les cinq continents. L'association est une plateforme opérationnelle pouvant intervenir dans la mise en œuvre d'actions transversales scientifiques, d'aide à la gouvernance et à l'application de la recherche vis-à-vis des communautés concernées, des décideurs régionaux et du grand public.

Les régions sont définies en lien avec la répartition géographique des instituts du Réseau : Afrique-océan Indien ; Amériques ; Asie-Pacifique ; Europe ; Maghreb-Iran. L'association, présidée par le directeur général de l'Institut Pasteur, a deux instances de gouvernance.

- Une assemblée générale regroupant tous les directeurs des instituts membres qui se réunit chaque année.
- Un conseil d'administration constitué de représentants des instituts membres, élus par région, et de représentants de l'Institut Pasteur et membres externes cooptés. Le conseil d'administration se réunit deux fois par an.

UN « ACTEUR NON ÉTATIQUE EN RELATIONS OFFICIELLES » AVEC L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

L'association Pasteur International Network a été reconnue en 2016 comme « acteur non étatique en relations officielles » avec l'Organisation mondiale de la santé. En 2018, l'association a soutenu trois déclarations au cours de la 71^e Assemblée mondiale de la santé, qui s'est tenue à Genève du 21 au 26 mai 2018. La première déclaration soutenait le programme de lutte contre la pénurie mondiale de médicaments et de vaccins efficaces, de qualité et abordables et pour en favoriser l'accès. Par sa deuxième déclaration, elle exprimait ses craintes quant à l'atteinte des objectifs pour mettre fin à la tuberculose. Enfin, la dernière déclaration soutenait la vision et les objectifs présentés dans le nouveau programme général de travail de l'OMS 2019-2023, en particulier pour ce qui concerne la lutte contre les épidémies émergentes ou la résistance antimicrobienne, un meilleur soutien à la recherche et au développement, ainsi qu'un meilleur accès aux médicaments, aux vaccins et aux diagnostics.

Une stratégie scientifique commune POUR PORTER LES AMBITIONS DU RÉSEAU EN SANTÉ GLOBALE

En 2017, le Réseau International des Instituts Pasteur s'est doté d'une stratégie scientifique ambitieuse afin de renforcer son positionnement et promouvoir son rôle en tant qu'acteur mondial de santé publique. Quatre axes scientifiques prioritaires ont été définis à l'issue d'une réflexion approfondie sur les spécificités et les atouts de ce Réseau unique en son genre et en continuelle évolution. Cette stratégie évoluera de manière à s'adapter aux nouveaux enjeux à l'échelle globale.



UNE RÉFLEXION STRATÉGIQUE COLLECTIVE

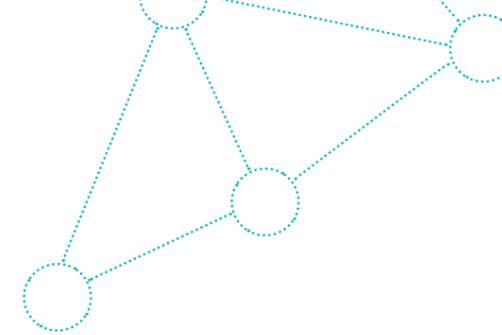
Au cours de la 48^e réunion des directeurs en mai 2016 au Château des Ravatys (France), la volonté a été exprimée que l'action du Réseau traduise davantage la dimension mondiale qu'il a acquise en se fixant des objectifs à signification globale portés par des programmes collaboratifs ambitieux ayant un fort impact sur la santé des populations. Un travail collectif coordonné par la Direction internationale a été porté par le comité scientifique pour la stratégie du Réseau et enrichi par une consultation en ligne auprès des scientifiques du Réseau. La 49^e réunion des directeurs, qui s'est tenue à Abidjan en septembre 2017, a validé la vision portée par la stratégie scientifique du Réseau et les objectifs fixés pour les prochaines années.

LE RÉSEAU : UN ACTEUR MONDIAL

Depuis plus de 130 ans, le Réseau s'est élargi, diversifié et étendu à 25 pays répartis sur les cinq continents. Il ambitionne de se structurer davantage en tant que tel et de se consolider en acteur majeur de la recherche et de la santé publique à l'échelle mondiale. À cette fin, il convient pour lui de porter quelques programmes transversaux d'ampleur en tirant bénéfice de l'expertise scientifique, technologique et opérationnelle des instituts du Réseau. Pour développer une approche *problem solving*, il s'appuiera sur une analyse proactive du défi sanitaire ciblé et de sa diversité d'expression selon les territoires. Il identifiera les déficits persistants d'information à combler et les obstacles qui pérennisent le problème de santé et qu'il importe de lever.

UNE STRATÉGIE SCIENTIFIQUE QUI PREND APPUI SUR LES ATOUTS DU RÉSEAU

La distribution mondiale du Réseau donne à ses équipes, l'accès à une très large diversité – géoclimatique, écosystémique, socio-économique, culturelle et biologique (humaine et animale) – qui impacte les agents infectieux et/ou pathogènes, leur transmission et leurs conditions d'émergence ou de maintien endémique. La longue tradition d'échange et de travail en commun entre les membres du Réseau facilite l'élaboration des programmes multisites et les études comparatives coordonnées pour explorer ces niveaux de diversité. Une large gamme d'expertises scientifiques et technologiques est disponible dans le Réseau. Elle facilite la conception et le développement des outils diagnostiques et des solutions préventives ou curatives adaptées et leur mise en œuvre auprès des populations exposées.



PARTANT DE CE CONSTAT, QUATRE AXES SCIENTIFIQUES PRIORITAIRES ONT ÉTÉ IDENTIFIÉS

- 1. Explorer les principales zoonoses endémiques ou émergentes selon une approche *one health*.**
Les études cibleront le pathogène, son vecteur éventuel, l'homme et les animaux réservoirs domestiques et sauvages évoluant dans leurs divers écosystèmes naturels ou transformés par l'homme. Un intérêt particulier est à porter aux maladies infectieuses tropicales négligées (rage, leptospirose...), à l'étude de la résistance aux antimicrobiens, ainsi qu'aux agents infectieux émergents et apparentés pour cartographier leur distribution dans divers écosystèmes.
- 2. Étudier les maladies infectieuses à transmission vectorielle** en portant l'accent sur la biologie des insectes vecteurs, leur diversité génétique, les interactions pathogène-vecteur, l'histoire naturelle de l'infection induite chez l'homme et l'animal en fonction des facteurs individuels, des dynamiques d'installation dans les territoires nouvellement envahis et leurs déterminants. Le contexte de lutte antivectorielle de plus en plus contraint justifie l'étude de stratégies innovantes de contrôle vectoriel.
- 3. Explorer les risques infectieux au cours des premiers âges de la vie, en particulier dans les populations marginalisées et migrantes.** Aux périodes pré et périnatales : étude de la transmission materno-fœtale d'agents infectieux. Pendant l'enfance : étude de l'impact de la malnutrition, des infections respiratoires, des diarrhées et des encéphalites sur le développement neurologique et cognitif et la croissance. À l'adolescence : étude des risques sanitaires particuliers à cette période de transition.
- 4. Étudier l'impact du vieillissement/longévité sur la santé.** Les maladies chroniques telles que les syndromes métaboliques, le cancer, les maladies génétiques, les affections neurodégénératives, les maladies inflammatoires.

DES ACTIONS DE SOUTIEN POUR STRUCTURER LE RÉSEAU

Le succès de la stratégie scientifique est conditionné par le partage des ressources et des données, la mutualisation de plateformes technologiques (voir pages 57 à 59). La mise en place d'un réseau de biobanques de conservation des échantillons d'analyse (projet PIBnet) concourt à cette mutualisation. Une offre de formation labellisée multiformat en sciences de la vie concerne tout particulièrement la bioinformatique, la biostatistique, l'épidémiologie, la conduite d'essais cliniques et la préparation aux émergences épidémiques. Elle sera servie par le renforcement des programmes transversaux, la mobilité des chercheurs entre les instituts et l'implantation de groupes de recherche à quatre ans. La création du Comité d'Orientation Scientifique du Réseau International des Instituts Pasteur assure le suivi de la mise en œuvre de cette stratégie.



La consolidation de la vie scientifique commune du Réseau sert les intérêts de chaque institut au-delà des missions nationales qu'il assume. Elle donne aux observations faites, dans le contexte très diversifié du Réseau, le recul suffisant qui leur confère encore plus de signification et qui éclaire singulièrement les spécificités locales ou régionales.

Koussay Dellagi, Coordinateur pour la stratégie scientifique du Réseau



Faits marquants 2017

JANVIER



Un insectarium mobile contre le paludisme

Au Cambodge, les parasites les plus résistants à la dernière génération de médicaments antipaludiques sont largement répandus. Grâce au soutien du Rotary Club de Versailles et du Rotary Club de Phnom Penh, l'Institut Pasteur du Cambodge s'est doté d'un insectarium mobile pour mener au plus près des populations les plus touchées en zone rurale des activités de recherche et de formation entomologique.

MARS



LE PÔLE DE RECHERCHE UNIVERSITÉ DE HONG KONG – PASTEUR EST RENOUVELÉ POUR DIX ANS

Créé en 1999, ce centre de recherche et de formation rattaché à l'École de santé publique, faculté de médecine Li Ka Shing de l'université de Hong Kong, se concentre sur les interactions hôte-pathogène, notamment sur les virus respiratoires.



SANTÉ ET ENVIRONNEMENT : DÉMARRAGE DU PROJET ECOMORE 2

Financé à hauteur de 4 M€ pour trois ans par l'Agence française de développement (AFD), ce projet étudiera dans cinq pays d'Asie du Sud-Est (Cambodge, Laos, Vietnam, Birmanie, Philippines) l'impact des modifications des écosystèmes sur la santé des populations sous l'effet de l'activité humaine et des changements climatiques.

MAI



Des résistances aux insecticides identifiées chez les moustiques vecteurs du paludisme à Bangui

Des travaux menés en République centrafricaine par des chercheurs de l'université de Denver, aux États-Unis, d'Abomey-Calavi au Bénin et du groupe à quatre ans de l'Institut Pasteur de Bangui montrent que les *Anopheles gambiae* vecteurs du paludisme sont résistants au DDT et aux pyréthrinoides. Ces résistances mettent en péril la lutte antivectorielle. Des résultats publiés dans *Parasites and Vectors*.

JUIN



MosKeyTool : un outil interactif gratuit d'identification des moustiques

L'identification des moustiques constitue une étape indispensable pour la surveillance et le contrôle des maladies dont ils sont vecteurs. Dans le cadre du projet MediLabSecure, un logiciel gratuit a été développé pour reconnaître les 128 espèces de moustiques recensées dans les pays d'Europe et du pourtour méditerranéen. Financé par la Commission européenne, MediLabSecure a pour objectif de renforcer les capacités au sein d'un réseau de laboratoires travaillant sur les virus émergents dans 22 pays de la région méditerranéenne et du pourtour de la mer Noire (voir pages 22-23).

AOÛT

Dengue – Comprendre les mécanismes qui évitent de développer les symptômes à la suite d'une infection

Des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris et de l'Institut Pasteur du Cambodge, en collaboration avec des équipes du CNRS et de l'Inria, ont démontré que l'infection par la dengue chez des enfants asymptomatiques est associée à une activation du système immunitaire utilisant des mécanismes de contrôle qui éliminent l'infection virale sans activation excessive de l'immunité. Cette étude, publiée dans la revue *Science Translational Medicine*, est importante pour mieux comprendre le rôle de l'immunité dans l'infection virale de la dengue et développer de nouvelles stratégies vaccinales.



MOBILISÉS CONTRE LA PESTE À MADAGASCAR

Une épidémie de peste exceptionnelle a sévi sur la grande île, d'août à fin novembre, faisant plus de 200 morts. Aux côtés des autorités de santé et l'Organisation mondiale de la santé, l'Institut Pasteur de Madagascar, soutenu par l'Institut Pasteur (notamment les équipes de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence, de l'unité Yersinia et du Center for Global Health), a été en première ligne de la riposte (voir pages 28-29).

Persistance du virus Zika dans le sperme

Dans une correspondance publiée dans la revue *The New England Journal of Medicine*, les équipes de l'Institut Pasteur de la Guyane révèlent que, pour 58 % des patients infectés, le virus Zika est présent dans le sperme pendant une durée allant de 30 à 45 jours maximum après le début des symptômes et jusqu'à 188 jours (durée constatée sur un seul individu). En parallèle, dans un article publié dans *The Lancet Infectious Diseases*, les équipes de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe ont mis en évidence la présence d'un virus retrouvé durant un temps court dans le sérum et les urines de volontaires et confirment une persistance dans le sperme jusqu'à 120 jours chez certains patients.

Faits marquants 2017

Le Réseau International des Instituts Pasteur se dote d'une stratégie scientifique

Fruit d'un travail collaboratif, cette stratégie vise à promouvoir la visibilité internationale du Réseau au travers de programmes fédérateurs transversaux de recherche sur des défis sanitaires mondiaux. Elle s'articule autour de quatre axes majeurs : la mise en œuvre d'une approche *one health* pour explorer les principales zoonoses endémiques ou émergentes, l'investigation des maladies infectieuses à transmission vectorielle, l'étude de la santé mère-enfant et autres défis sanitaires chez l'enfant et l'impact du vieillissement/longévité sur la santé incluant les maladies chroniques (voir pages 8-9).

SEPTEMBRE

LES PRIX PASTEUR INTERNATIONAL TALENT

Les Dr Anubis Vega Rua (entomologie) de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe et Felipe Trajtenberg de l'Institut Pasteur de Montevideo (microbiologie moléculaire et structurale) ont été les premiers lauréats de ce prix qui vise à reconnaître et accompagner le développement de carrière pour les chercheurs à fort potentiel au sein du Réseau International des Instituts Pasteur.



LE 49^e CONSEIL DES DIRECTEURS DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR À ABIDJAN

Le conseil annuel des directeurs du Réseau International des Instituts Pasteur s'est tenu du 20 au 22 septembre 2017 à Abidjan. Durant trois jours, les représentants des 32 instituts membres ont pu faire le point sur les principaux axes de développement du Réseau. L'importance de la gestion et du suivi des carrières des chercheurs du Réseau a été soulignée tout comme la nécessité de renforcer les collaborations entre les instituts. À cette occasion, le prix Dedonder Clayton a été remis au Dr Richard Njouom, chef du service virologie au Centre Pasteur du Cameroun, récompensé pour ses travaux sur les hépatites virales.

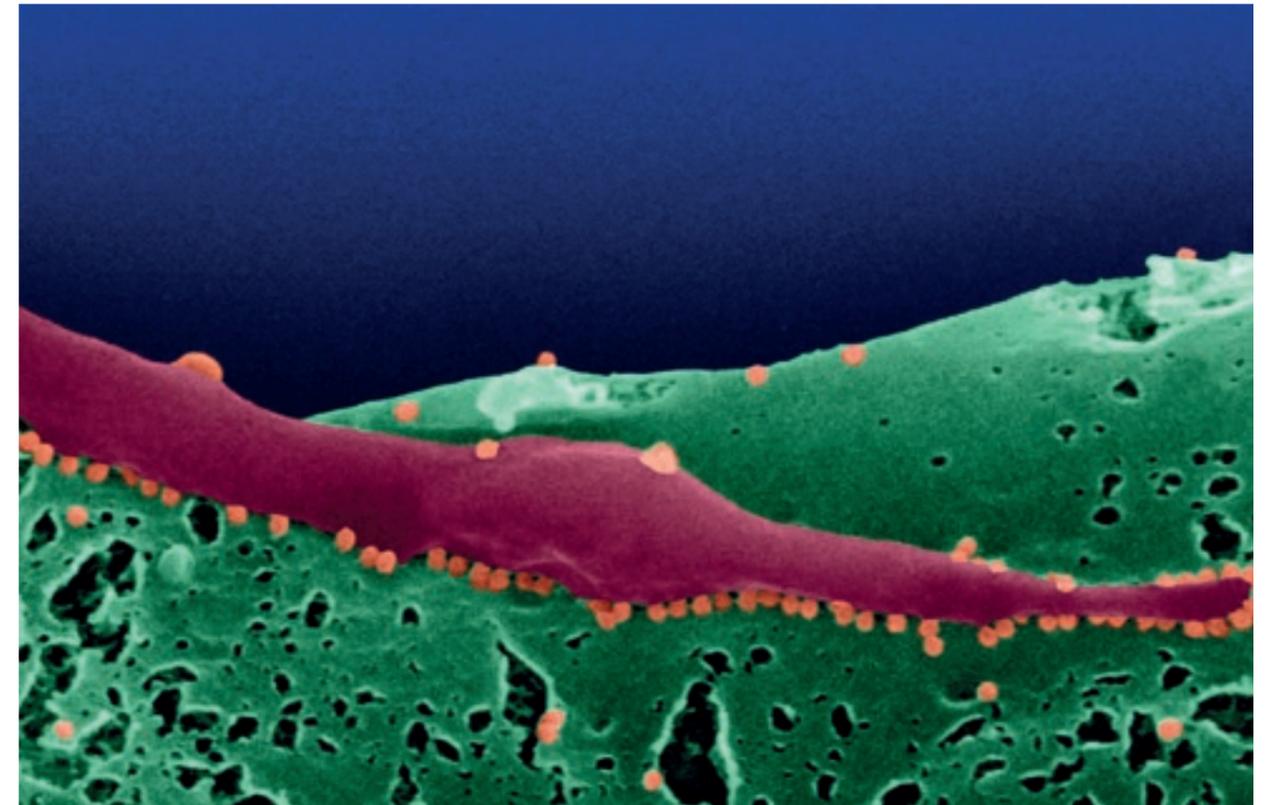
OCTOBRE

TROIS PROJETS SÉLECTIONNÉS POUR ÊTRE FINANCÉS PAR LE GRAND CHALLENGE AFRICA D'AESA

Deux équipes de l'Institut Pasteur de Dakar et une de l'Institut Pasteur de Madagascar font partie des huit projets innovants sélectionnés par l'Académie africaine des sciences et l'Alliance pour l'accélération de l'excellence scientifique en Afrique (AESA). Le but est d'améliorer la santé maternelle, néonatale et infantile sur le continent africain.



OCTOBRE



Une unité mixte internationale Pasteur pour comprendre l'évolution des virus

Codirigée par le Pr Marco Vignuzzi, chef de l'unité Populations virales et pathogénèse à l'Institut Pasteur, et le Pr Ben ten Oever, directeur du *Virus Engineering Center for Therapeutics and Research* à l'école de médecine Icahn du Mount Sinai (New York), cette unité mixte internationale Pasteur développera un programme combinant l'étude de l'évolution naturelle des virus avec la biologie synthétique pour mieux combattre les infections émergentes.

NOVEMBRE

LE RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR REJOINT L'ALLIANCE GLOPID-R

Le Réseau International des Instituts Pasteur est devenu membre officiel de l'alliance scientifique *Global Research Collaboration for Infectious Disease Preparedness (GloPID-R)*. GloPID-R est un réseau comprenant 27 organisations de recherche et de financement de la recherche à l'échelle mondiale ainsi que l'OMS. Le but de cette alliance est de s'assurer que les capacités et les ressources en matière scientifique sont en place pour soutenir le déclenchement rapide de la recherche en cas de flambée épidémique infectieuse.



La diversité des virus chez deux espèces de chauves-souris décrite

Des chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane, en collaboration avec l'Institut Pasteur et l'Inra, ont démontré la présence importante de virus chez deux espèces de chauves-souris en contact avec l'homme en Guyane. Ces données sont fondamentales car les chauves-souris sont des réservoirs de nombreux virus, notamment responsables de maladies sévères (rage, SRAS, Ebola, etc.).

Faits marquants 2018

JANVIER

DOUZE NOUVELLES ESPÈCES DE *LEPTOSPIRA* DÉCOUVERTES EN NOUVELLE-CALÉDONIE

Un groupe de chercheurs du Réseau International des Instituts Pasteur, coordonné par l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, a décrit 12 nouvelles espèces du genre *Leptospira*. La leptospirose est une zoonose réémergente qui touche plus d'un million de personnes et est responsable de près de 60 000 morts par an à travers le monde (voir pages 44-45).



PREMIÈRE PLATEFORME D'INFECTIONS DES ANOPHÈLES VECTEURS DU PALUDISME À MADAGASCAR

Installée dans la région nord-ouest de l'île, une zone de moyenne à forte prévalence du paludisme, la plateforme fonctionne de novembre à mai et projette d'analyser la compétence vectorielle des populations d'anophèles vecteurs de paludisme.

FEVRIER



Premiers résultats du projet BIRDY sur l'incidence des infections néonatales

En 2012, l'Institut Pasteur et l'Institut Pasteur de Madagascar ont initié le programme BIRDY dans l'objectif de documenter, en milieu communautaire, les infections néonatales et d'évaluer l'état de la résistance aux antibiotiques. Les premiers résultats restitués en février 2018 montrent une incidence extrêmement élevée de ces infections, 40 fois supérieure à celle observée aux États-Unis (voir pages 36-37). L'Institut Pasteur du Cambodge a rejoint le programme en 2014 avec le Sénégal.

MARS

UNE CARTOGRAPHIE MONDIALE DES MOUSTIQUES VECTEURS DU VIRUS ZIKA

Un groupe d'entomologistes de cinq instituts membres du Réseau International des Instituts Pasteur (Institut Pasteur, Institut Pasteur du Cambodge, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, Fiocruz, Institut Pasteur de Dakar) publie dans *Microbes and Infections* une revue de la littérature sur les principaux vecteurs du virus Zika en milieu urbain et selvatique sur tous les continents.

MARS



Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Lille explorent les origines du BCG

Après la découverte du BCG par Albert Calmette et Camille Guérin, des chercheurs à l'Institut Pasteur de Lille (Inserm, CNRS, Université de Lille) ont procédé à l'ouverture des tubes contenant les souches originelles pour en séquencer le génome. Ces travaux serviront à faire progresser les connaissances pour développer une nouvelle version du vaccin, plus efficace contre la tuberculose.

AVRIL

INAUGURATION DE SCIENSANO, UN INSTITUT DE RECHERCHE ONE HEALTH EN BELGIQUE

Issu de la fusion entre l'ex-Institut scientifique de santé publique (ISP - membre du Réseau International des Instituts Pasteur) et le Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques (CERVA), Sciensano a fait son entrée dans le paysage de la santé belge le 1^{er} avril 2018. Ses activités sont guidées par l'interconnexion indissociable de la santé de l'homme, de l'animal et de leur environnement.

L'OMS RECOMMANDE LE SCHÉMA DE VACCINATION DE L'INSTITUT PASTEUR DU CAMBODGE CONTRE LA RAGE

Sur la base des données d'immunogénicité et d'efficacité clinique, le schéma de vaccination antirabique post-exposition de l'Institut Pasteur du Cambodge, fondé sur trois visites comprenant deux doses de vaccin par voie intradermique aux jours 0, 3 et 7, est recommandé par l'OMS. L'Institut Pasteur du Cambodge a ouvert son deuxième centre de prévention de la rage à Battambang en collaboration avec le département provincial de la santé de Battambang en juillet 2018 avec l'objectif de vacciner 10 000 personnes mordues par an (voir pages 42-43).

MAI



AU BRÉSIL, UNE PLATEFORME SCIENTIFIQUE PASTEUR-USP POUR LUTTER CONTRE LES TROUBLES NEUROLOGIQUES

Un groupe de scientifiques a mis en place au Brésil la première équipe de recherche issue de l'accord tripartite Université de São Paulo/Institut Pasteur/Fiocruz signé en 2015. Cette plateforme scientifique se concentrera sur les troubles neurologiques causés soit par des agents infectieux, soit par des maladies dégénératives/évolutives.



Lancement du projet H2020 LeiShield-MATI à Tunis

Financé par le programme européen H2020, le projet coordonné par l'Institut Pasteur à Paris porte sur les leishmanioses cutanées. Il a pour objectif d'acquérir des connaissances scientifiques sur l'interaction parasite-vecteur-hôte et de développer de nouvelles mesures thérapeutiques et préventives. Les Instituts du Réseau en Algérie, au Maroc, en Tunisie et en Iran sont partenaires de ce projet (voir pages 46-47).

Faits marquants 2018

AOÛT

MALNUTRITION CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT : UNE SIGNATURE BACTÉRIENNE INTESTINALE INÉDITE

Le projet Afribiota, mené par plusieurs instituts du Réseau (Paris, Madagascar, Bangui), s'attache à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la malnutrition chronique. Les chercheurs ont révélé chez les enfants malnutris l'existence d'une signature bactérienne intestinale inédite caractérisée par la présence inattendue et massive de bactéries d'ordinaire inféodées au nez et à la bouche (voir pages 48-49).



SEPTEMBRE



Titan Krios™ : inauguration du plus puissant microscope du monde à l'Institut Pasteur

L'Institut Pasteur a inauguré l'installation d'un nouveau microscope électronique doté de capacités hors norme : le nouveau Titan Krios™, avec Frédérique Vidal, ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, Christian Vigouroux et Stewart Cole, respectivement président du conseil d'administration et directeur général de l'Institut Pasteur. Ce nouvel équipement facilite l'observation, en très haute résolution, des échantillons les plus fragiles au plus près de leurs conditions naturelles, grâce notamment à la préparation de ces échantillons à l'aide de techniques cryogéniques.

Une collaboration à Hong Kong pour la création d'un centre de recherche biomédical

L'université de Hong Kong, l'Institut Pasteur et la Société des parcs scientifiques et technologiques de Hong Kong ont signé un protocole d'accord à Paris pour la création d'un centre de recherche biomédical conjoint, sous la conduite d'une délégation de haut niveau présidée par Mme Carrie Lam, directrice générale de la région administrative spéciale de Hong Kong, et M. Nicholas W. Yang, secrétaire à l'innovation et à la technologie.

DOUZE ANS DE COLLABORATION AVEC LE DHHS AMÉRICAIN SUR LA SURVEILLANCE ET LA RÉPONSE AUX ÉPIDÉMIES

Avec le soutien du DHHS (US Department of Health and Human Services) et à travers le projet ASIDE (Alerting and Surveillance for Infectious Disease Epidemics), l'Institut Pasteur et le Réseau soutiennent les infrastructures de santé publique de six pays en Afrique et Asie du Sud-Est afin de développer et renforcer les capacités de préparation et de réponse aux épidémies de grippe et de maladies infectieuses émergentes ou réémergentes, en application du Règlement Sanitaire International (2005). Lors d'un meeting organisé à Washington DC, en septembre 2018, les différents acteurs ont dressé le bilan de ces 12 ans de partenariat et envisagé la suite de cette collaboration (voir page 24).



OCTOBRE



L'Institut Pasteur de Guinée inaugure son premier laboratoire à Conakry

Le premier laboratoire de l'Institut Pasteur de Guinée a été officiellement inauguré le 22 octobre 2018 en présence, notamment, de quatre ministres guinéens et de l'ambassadeur de France en Guinée et Sierra Leone. Abrité gracieusement au sein de l'université Gamal-Abdel-Nasser de Conakry, le Laboratoire Pasteur est dédié principalement aux activités de santé publique, de surveillance et de recherche. Grâce au soutien du ministère français de l'Europe et des Affaires étrangères et d'Expertise France dans le cadre du programme LAB-NET, 230 m² ont été transformés en une plateforme moderne de formation et de recherche pour le bénéfice de la Guinée. Laboratoire expert en diagnostic moléculaire des pathogènes émergents, le Laboratoire Pasteur agira en soutien du réseau national des laboratoires (voir page 26).

NOVEMBRE

SYMPOSIUM COMBATING RESISTANCE : MICROBES AND VECTORS

La 4^e édition du symposium du Réseau International des Instituts Pasteur a réuni les 15 et 16 novembre derniers à l'Institut Pasteur près de 350 participants venus du monde entier. Au programme, des interventions variées sur le thème de la résistance des microbes et des vecteurs des membres de l'ensemble du Réseau. En amont, le conseil annuel des directeurs du Réseau International des Instituts Pasteur s'est tenu du 13 au 14 novembre 2018 à Paris. Les représentants des 32 instituts membres ont pu échanger durant deux jours sur les axes de développement du Réseau.

DIDIER KOUMAVI EKOUEVI, LAURÉAT DU PRIX DEDONDER CLAYTON 2018

À l'occasion du 4^e symposium scientifique du Réseau International des Instituts Pasteur, le Dr Didier K. Ekouevi a été récompensé du prix Dedonder Clayton 2018. Chef du département de santé publique à l'Université de Lomé, au Togo, le Dr Ekouevi a été félicité pour son travail sur l'épidémiologie de l'infection au *Papillomavirus* humain et aux infections sexuellement transmissibles associées à ce virus, ainsi que pour ses études sur le VIH en Afrique.

DÉCEMBRE

Sida : une piste vers l'élimination des réservoirs du VIH

Les traitements actuels contre le VIH sont à prendre à vie par les personnes infectées car les antirétroviraux ne parviennent pas à éliminer les réservoirs du virus logés dans les cellules immunitaires. Des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris révèlent, dans la revue *Cell Metabolism*, qu'ils sont parvenus à identifier les caractéristiques des lymphocytes T CD4 qui se font préférentiellement infecter par le virus : c'est leur activité métabolique (ou énergétique), qui permet au virus de se multiplier. Ainsi, grâce à des inhibiteurs de l'activité métabolique, les chercheurs ont réussi *ex vivo* à détruire ces cellules infectées, dites « réservoirs ».

UN PARTENARIAT POUR LA RECONSTRUCTION DU LABORATOIRE NATIONAL DE SANTÉ DU MYANMAR

L'AFD, l'Institut Pasteur et la Fondation Mérieux s'engagent mutuellement dans un projet de 27 M€ destiné à doter le Myanmar (Birmanie), à Rangoun, d'un laboratoire national de référence de haute sécurité. Il renforcera ses capacités en matière de diagnostic, pour mieux protéger la population, et notamment les plus vulnérables, des épidémies et des maladies émergentes. Une convention de délégation de subvention de l'Union européenne de 5 M€ en faveur de l'Institut Pasteur a été signée par l'AFD avec l'Institut Pasteur le 21 décembre 2018, parallèlement à la signature d'une lettre d'intention entre la Fondation Mérieux et l'AFD sur le même projet.

Expertises techniques nationale et internationale

Le Réseau abrite un grand nombre de laboratoires nationaux, régionaux et internationaux de référence sur les maladies infectieuses et la résistance aux agents antimicrobiens.

Les **laboratoires de référence nationaux et régionaux** sont reconnus par les ministères nationaux de la Santé pour leur compétence en matière de diagnostic. Les laboratoires nationaux de référence agissent en tant qu'observatoires des maladies transmissibles dans les pays où ils sont situés.

Les **centres collaborateurs de l'OMS** sont des institutions, instituts de recherche, départements d'universités ou d'instituts universitaires qui mènent des activités de soutien en faveur des programmes de l'Organisation. Ils travaillent avec l'OMS dans des domaines aussi variés que les soins infirmiers, la médecine du travail, les maladies transmissibles, la nutrition, la santé mentale, les maladies chroniques et les technologies sanitaires⁽¹⁾.

	CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS	LABORATOIRES RÉGIONAUX DE RÉFÉRENCE
Centre Pasteur du Cameroun Institut Pasteur de Bangui		Bactériologie; grippe aviaire; infections d'origine alimentaire; poliomyélite. Poliomyélite.
Institut Pasteur de Côte d'Ivoire		Grippe; poliomyélite; rougeole, rubéole; gonocoque (résistance); laboratoire de référence pour l'Organisation ouest africaine de la santé (OOAS).
Institut Pasteur de Dakar	Arbovirus et fièvres hémorragiques virales, Centre de référence FAO pour la résistance antimicrobienne.	Grippe aviaire; laboratoire OMS de référence inter pays pour la poliomyélite.
Institut Pasteur de Madagascar CERMES (Niger)	Peste (en cours de renouvellement juin 2019).	
Institut Pasteur du Cambodge NIHE (Vietnam)		Méningite; grippe; choléra; résistance aux antipaludiques. Laboratoires OMS de référence H5 – grippe.
Institut Pasteur de la Guadeloupe Institut Pasteur de la Guyane Institut Pasteur hellénique	Chimiorésistance du paludisme ⁽²⁾ .	
Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg		Leishmanioses; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Poliomyélite; yersinioses; hépatites virales; rougeole, rubéole; rickettsies; salmonelles; sida; surveillance de la fièvre typhoïde. <i>Neisseria meningitidis</i> ; botulisme; <i>C. perfringens</i> et <i>C. tetani</i> ; microbiologie alimentaire, toxi-infections alimentaires; norovirus; listérioses, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ; tuberculose et mycobactéries; toxoplasmose; hépatites virales; Papillomavirus humain; <i>Bordetella pertussis</i> ; diphtérie; grippe; rougeole, rubéole, oreillons; rage; <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Bruceella spp.</i> , <i>B. anthracis</i> , <i>Burkholderia mallei</i> et <i>pseudomallei</i> , <i>Francisella tularensis</i> ; <i>Yersinia pestis</i> .
Sciensano (Belgique)		
Institut Pasteur d'Algérie		
Institut Pasteur du Maroc		Tuberculose (référence de la région Casablanca-Settat)
Institut Pasteur d'Iran Institut Pasteur de Tunis		Poliovirus; rougeole; Papillomavirus humain.
Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz)	Santé mondiale et coopération Sud-Sud; santé publique et environnementale; leptospirose; politiques pharmacologiques; formation des techniciens de santé.	Paludisme; dengue; hantavirus; fièvre jaune; rotavirus; leishmaniose viscérale; chikungunya; virus Zika.

¹ <https://www.who.int/fr/about/who-we-are/structure/collaborating-centres>

² Dans la région Antilles-Guyane.

³ Centre national OMS-NIC.

⁴ Le CNR est intégré dans l'unité de Biologie des infections virales émergentes du Centre international de recherche en infectiologie (Lyon).



CNR ET CCOMS PLACÉS SOUS LA RESPONSABILITÉ DE L'INSTITUT PASTEUR (PARIS)

- Bactéries anaérobies et botulisme (CNR)
- Coqueluche et autres bordetelloses (CNR)
- Corynebactéries du complexe *diphtheriae* (CNR)
- *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* (CNR, CCOMS pour les *Salmonella*)
- Fièvres hémorragiques virales (CNR)⁽⁴⁾
- *Hantavirus* (CNR)
- Leptospirose (CNR)
- *Listeria* (CNR, CCOMS)
- Méningocoques et *Haemophilus influenzae* (CNR, CCOMS)
- Mycoses invasives et antifongiques (CNR)
- Peste et autres yersinioses (CNR)
- Rage (CNR, CCOMS)
- Vibrions et choléra (CNR)
- Virus des infections respiratoires (dont grippe) (CNR)
- Entérovirus et vaccins viraux (CCOMS)

LABORATOIRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE
Grippe ⁽³⁾ ; fièvre jaune; rougeole; surveillance de l'antibiorésistance des gonocoques.
Rougeole, rubéole; arbovirus et fièvres hémorragiques; rage; grippe ⁽³⁾ ; mycobactéries; VIH/sida.
Poliomyélite; rage; grippe ⁽³⁾ et virus respiratoires; rougeole; fièvre jaune; fièvres hémorragiques; chimiorésistance du paludisme; hépatites virales; agents des infections sexuellement transmissibles; choléra et shigellose; méningites bactériennes; salmonelles; tuberculose; ulcère de Buruli; virus des diarrhées. Observatoire des résistances des microorganismes aux anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMIC). Réseau ivoirien d'Investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RIISIN). Évaluation des tests de diagnostic microbiologique; contrôle biologique des vaccins antimicrobiens.
Grippe ⁽³⁾ et virus respiratoires; rougeole; rage; rotavirus et entérobactéries.
<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i> ; mycobactéries; grippe, grippe aviaire ⁽³⁾ ; poliomyélite; rougeole et rubéole; arbovirus et fièvres hémorragiques; rage. Surveillance de l'antibiorésistance. Laboratoire de contrôle de la qualité des aliments et de l'eau.
Méningite; grippe; choléra; résistance aux antipaludiques.
Grippe ⁽³⁾ .
Grippe; poliomyélite.
Laboratoire supranational de référence pour la tuberculose.
Arbovirus, virus des infections respiratoires dont la grippe ⁽³⁾ ; <i>hantavirus</i> .
Grippe; poliomyélite; rougeole, rubéole.
Grippe et virus respiratoires; HIV, poliomyélite; rage; rougeole; tuberculose; leishmaniose; toxoplasmose; mycoses et antifongiques; résistance aux antibiotiques; méningite bactérienne, anaérobies et botulisme, listéria.
Rage humaine; virus émergents et hautement pathogènes: fièvres hémorragiques virales (Ebola, Marburg, Lassa, CCHF, RVF, fièvre jaune, dengue); virus respiratoires (grippe aviaire, MERS-CoV, SRAS); arbovirus (Zika, chikungunya, WNV).
Arbovirus et fièvres hémorragiques; diphtérie; <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Escherichia coli</i> ; rage; chimie des protéines; diagnostic prénatal; biochimie nationale; peste; fièvre Q.; tularémie; paludisme.
Salmonellose, shigelles, <i>Vibrio cholerae</i> .
Entérobactéries; grippe; hépatites virales; leptospirose; schistosomiase; taxonomie des triatomides; rickettsioses; virus Zika; chikungunya; dengue; fièvre jaune; anthrax, onchocercose; mansonellose; simuliidés; hydatidose; poliomyélite et autres entérovirus; paludisme; vecteurs hématozoaires; gastro-entérite virale; rotavirus; sida et co-infections endémiques; leishmanioses, mycoses systémiques; tuberculose; maladie de Chagas; anatomie histopathologique; parasitologie; anatomie pathologique; peste, filariose; <i>hantavirus</i> et arbovirus.



Prévenir

Malgré d'importants progrès, la prévention, la surveillance et le contrôle des maladies infectieuses restent un défi majeur, notamment quand les systèmes de santé sont faibles. Dans un contexte de mondialisation, d'urbanisation croissante, de changement climatique, de conflits et migrations, cette lutte doit être internationale et implique le Réseau International des Instituts Pasteur.



Le Réseau a toujours prouvé son engagement auprès de l'OMS, de l'OIE, de la FAO et des pays pour renforcer la surveillance, les capacités des laboratoires et les systèmes d'alerte précoce. À travers la diversité de ses capacités, dont les laboratoires de référence et centres collaborateurs, aux niveaux national, régional et mondial, ainsi que les collaborations avec l'OMS et le Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémies (GOARN), il contribue à une détection plus rapide et une meilleure compréhension de l'émergence des pathogènes. Le Réseau fait progresser la R&D pour les diagnostics, vaccins et thérapies nécessaires à la prévention, la surveillance et le contrôle des infections. Il est, en effet, un partenaire clé de l'OMS pour la mise en œuvre de son 13^e programme général de travail et du "programme des trois milliards", pour relever les défis de santé publique auxquels nous sommes confrontés. »

DR SOUMYA SWAMINATHAN,
Scientifique en chef, OMS

Une approche *one health* pour détecter efficacement les maladies vectorielles

Face à l'accroissement des risques infectieux communs aux humains et aux animaux, l'adoption d'une approche systémique et intégrée de la santé est devenue inéluctable afin de la préserver. Le projet MediLabSecure, soutenu par la Commission européenne et coordonné par l'Institut Pasteur, s'inscrit dans cette dynamique *one health* en Méditerranée et en mer Noire. Elle nécessite la mobilisation de l'ensemble des experts en santé humaine, animale et des facteurs de l'environnement pour une préparation optimale aux menaces sanitaires.

La continuité géographique entre les pays des régions de la Méditerranée et de la mer Noire, les flux de populations, d'animaux et de marchandises engendrent des conséquences pour la santé publique auxquelles les pays de cette zone doivent répondre de manière adéquate et coordonnée. En effet, face à ce risque accru d'émergences virales, il est essentiel de renforcer les capacités des laboratoires et des instituts de santé publique de la région afin de détecter rapidement et efficacement ces infections virales. C'est l'objectif du projet MediLabSecure, qui, par la formation et la mise en réseau d'experts internationaux, vise à améliorer la préparation des équipes face aux virus transmis par des vecteurs : les arbovirus.

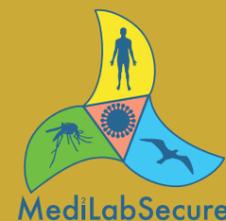
Le projet MediLabSecure, coordonné par l'Institut Pasteur, est mis en œuvre par quatre instituts européens partenaires : l'Instituto Nacional de Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), l'Institut Pasteur, l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et l'Italian National Institute for Health (ISS). Les équipes impliquées ont construit au cours des quatre dernières années un réseau multidisciplinaire unique de 19 pays non-membres de l'Union européenne afin de promouvoir la surveillance intégrée des arbovirus émergents à travers une approche *one health*.



Les interactions multidisciplinaires au sein du réseau entre les virologues humains et vétérinaires, les entomologistes et les référents de santé publique favorisent la réponse aux menaces virales émergentes. Le réseau s'est développé avec succès depuis ses débuts en 2014. Aujourd'hui, plus de 60 laboratoires et institutions de santé publique ont rejoint le réseau, 560 participants des pays bénéficiaires ont été formés au cours de 13 ateliers techniques dont huit se sont tenus sur la période 2017-2018. Au total, 15 réunions de *networking* ont été organisées, neuf articles scientifiques ont été publiés (dont trois en 2017-2018) et plusieurs outils visant à renforcer la surveillance *one health* des infections à arbovirus ont été élaborés (par exemple, *MosKeyTool* : voir encadré).

Le projet MediLabSecure, avec son réseau dynamique et multidisciplinaire, renforce la sécurité sanitaire à travers le transfert de connaissances, d'expériences, le renforcement des capacités et la mise en réseau. Originellement implanté dans les régions de la Méditerranée et de la mer Noire, le projet poursuit aujourd'hui son développement en élargissant son réseau à cinq pays du Sahel, le Burkina Faso, la Mauritanie, le Mali ainsi que le Niger et le Sénégal, via l'inclusion de l'Institut Pasteur de Dakar et du CERMES, membres du Réseau International des Instituts Pasteur.

MEDILABSECURE est soutenu pour trois ans supplémentaires par la Commission européenne jusqu'en 2021.



MOSKEYTOOL : UN OUTIL INTERACTIF GRATUIT D'IDENTIFICATION DES MOUSTIQUES

Les maladies à transmission vectorielle sont responsables de plus de 17% des maladies infectieuses, et provoquent plus d'un million de décès chaque année dans le monde. Les moustiques comptent parmi les principaux vecteurs de maladies, en particulier les arboviroses (virus du Nil occidental, virus de la fièvre de la Vallée du Rift, etc.). L'identification précise des espèces de moustiques est une étape indispensable pour les laboratoires impliqués dans la surveillance et le contrôle de ces maladies à haut potentiel épidémique.

Dans le cadre du projet MediLabSecure, un logiciel gratuit a été développé par une équipe de l'IRD à Montpellier en collaboration avec des experts entomologistes du réseau MediLabSecure, pour identifier les 128 espèces de moustiques (y compris au stade larvaire) actuellement recensées dans tous les pays d'Europe et du pourtour méditerranéen.

MosKeyTool facilite l'identification par une approche multicritère intuitive (caractères de morphologie et de distribution) en utilisant les choix proposés. Plus de 1 000 illustrations (photos, schémas et cartes de distribution) sont fournies dans cet outil. Facile à utiliser, il s'adresse aux enseignants, aux étudiants, aux entomologistes médicaux, aux parasitologues et à tous les agents de santé humaine ou vétérinaire chargés de la surveillance et du contrôle des moustiques⁽¹⁾.

¹ Plus d'informations : <https://www.medilabsecure.com/moskeytool.html>

DETECT : des images satellites pour prédire les épidémies

À Cayenne, Claude Flamand, responsable de l'unité d'épidémiologie à l'Institut Pasteur de la Guyane (prix Pasteur *International Talent* 2018), collabore depuis 2014 avec le Centre national d'études spatiales (CNES) sur un projet innovant, DETECT, pour cibler les zones à haut risque et prédire plusieurs mois à l'avance une épidémie de dengue. La méthode consiste à utiliser des images satellites pour caractériser l'environnement à une échelle très fine : « Grâce à des images très haute définition, nous pouvons identifier des habitations autour desquelles on observe de la végétation, beaucoup d'arbres fruitiers ou de plantes, une piscine, etc. Des entomologistes collectent ensuite sur place des moustiques et des larves. En croisant les données environnementales obtenues par

satellite avec les données de terrain, nous essayons d'obtenir des modèles extrapolables à l'ensemble des zones d'habitation ». Cette méthode une fois validée fournira une cartographie très utile aux services de la lutte antivectorielle pour prioriser les interventions de démoustication dans les zones à risque. Le projet DETECT devrait se terminer en 2019. « La combinaison de toutes ces données spatiales, climatiques, environnementales, socio-comportementales, immunologiques nous renseignera dans l'avenir, sur le moment où aura lieu une épidémie et nous dira quelle population sera touchée », résume Claude Flamand. Des travaux de recherche qui devraient donc aboutir sur la mise en place d'actions précises pour la santé des populations.

Organiser la surveillance et donner l'alerte rapidement

La nécessité de renforcer les capacités des pays à faire face aux flambées épidémiques s'est imposée à la suite de l'épidémie de SRAS et de la révision du Règlement Sanitaire International (RSI), bien avant l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest. Depuis 2006, trois accords de coopération ont donc été mis en place entre le Réseau International des Instituts Pasteur et l'Assistant Secretary for Preparedness and Response (ASPR), relevant du Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis. Le projet ASIDE (Alerting and Surveillance for Infectious Disease Epidemics) représente le troisième volet de cette collaboration au long cours. Son objectif est d'aider les pays à développer et maintenir leurs capacités en santé publique, ainsi qu'à former les équipes à l'échelle nationale pour se préparer et répondre aux épidémies de grippe et d'autres pathogènes à potentiel épidémique.

Mis en œuvre par les membres du Réseau au Sénégal, en Côte d'Ivoire, au Cameroun, en République centrafricaine, à Madagascar et au Cambodge, le projet ASIDE est coordonné par la Direction internationale de l'Institut Pasteur.

En 2017 et 2018, ce projet a soutenu la réponse aux épidémies à virus Ebola (2014), de dengue en Côte d'Ivoire (2017), de peste à Madagascar (2017) et de monkeypox en République centrafricaine et au Cameroun (2018). Il a identifié rapidement plusieurs flambées épidémiques grâce aux systèmes de surveillance déployés. De plus, le projet a contribué aux investigations sur les épidémies via l'intervention d'experts des instituts partenaires, la formation de personnel local et l'achat de matériel.

Particulièrement flexible, le programme s'adapte aux priorités locales de chaque pays. Au Cambodge, par exemple, les activités se concentrent sur la surveillance de la circulation du virus de la grippe aviaire au sein des marchés de volailles vivantes et sur l'investigation de leur chaîne d'approvisionnement afin d'évaluer la circulation des virus de la grippe aviaire dans le pays⁽¹⁾.

Au vu du succès de cette collaboration de longue date entre le Réseau International des Instituts Pasteur et le DHHS, l'accord de coopération sera prolongé de cinq ans au travers de l'association Pasteur International Network.

Depuis 2017, des experts du Réseau, soutenus également par le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) américain à travers l'accord conjoint, pilotent un programme de formation aux techniques de laboratoire destiné à 11 pays d'Afrique francophone. Ce programme vise à renforcer leurs capacités de détection en laboratoire de virus respiratoires autres que ceux de la grippe et des méningites bactériennes aiguës. Ciblants les besoins spécifiques des pays concernés, il prévoit plusieurs formations et stages à l'Institut Pasteur, ainsi que des ateliers et des visites de suivi et de mise en œuvre sur place.

¹ <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/actualites/grippe-aviaire-marches-cambodgiens-haute-surveillance>



LANCÉ IL Y A 12 ANS, LE PROJET ASIDE A CONTRIBUÉ À...

- La mise en place de réseaux nationaux de surveillance de la grippe regroupant des centres de soins primaires et des hôpitaux.
- L'extension progressive du réseau de surveillance à différentes zones géographiques.
- La synchronisation de la surveillance syndromique et biologique pour identifier les pathogènes en circulation.
- L'harmonisation des méthodes diagnostiques entre les différents pays.
- La formation de personnel de laboratoire et des autorités de santé publique au RSI (2005).
- L'extension de la surveillance de la grippe et des pathogènes respiratoires à d'autres syndromes fébriles, tels que le paludisme, les arboviroses.
- La collecte de données de surveillance en temps réel grâce à la transmission par SMS des informations épidémiologiques, données utilisées pour la détection et la prédiction d'événements de santé publique, et le partage rapide d'informations avec les autorités de santé publique, en vue de faciliter la prise de décisions.



Emmanuel Nakouné Yandoko

Directeur scientifique de l'Institut Pasteur de Bangui



Le monkeypox représente-t-il une future menace ?

Le monkeypox (ou variole du singe) a été rapporté cliniquement en République centrafricaine (RCA) pour la première fois en 1984. Ce n'est qu'en 2001 que cette maladie a été confirmée à l'Institut Pasteur de Bangui, amenant à renforcer le plateau technique pour conduire la surveillance virologique et le niveau de circulation du virus dans la population humaine et son réservoir.

La maladie, caractérisée par une éruption pustuleuse et de la fièvre, entraîne la mort dans 1 à 10% des cas. Face à une augmentation de la fréquence observée en RCA ces dernières décennies, le ministre de la Santé publique a confié la coordination de la *task-force* surveillance et laboratoire à l'Institut Pasteur de Bangui, qui héberge le Centre national de référence OMS pour les arbovirus, virus des fièvres hémorragiques, virus émergents et zoonoses et au sein duquel est menée la surveillance des épidémies de monkeypox.

Quel système d'alerte est mis en place par l'Institut Pasteur de Bangui pour la surveillance des épidémies de monkeypox ?

Dans ce contexte, nous avons établi un réseau de surveillance du monkeypox

avec Médecins sans frontières (MSF) dans l'ensemble des régions sanitaires de la RCA. Le système mis en place a confirmé 12 microépidémies entre 2001 et 2018 survenues à un rythme de plus en plus rapproché à partir de 2015. Une définition de cas, validée par l'OMS et le ministère de la Santé, a été intégrée dans toutes les formations sanitaires complétées d'informations sociodémographiques et cliniques, d'images typiques d'éruptions cutanées pouvant évoquer une infection à monkeypox. Autour de chaque cas confirmé, une investigation épidémiologique et du réservoir est menée. Elle apporte des informations importantes sur les réservoirs potentiels de cette maladie émergente depuis l'éradication de la variole, en 1980.

Comment améliorer la connaissance de cette maladie ?

Afin de positionner le Réseau International des Instituts Pasteur dans la lutte contre cette maladie émergente, l'Institut Pasteur de Bangui, l'Institut Pasteur et le Muséum national d'Histoire naturelle conduisent un projet transversal de recherche intitulé « Aripox : étude du monkeypox dans le concept *one health* – infection humaine, réservoir animal, écologie de la maladie et outils de diagnostic »⁽¹⁾. L'objectif est de comprendre le monkeypox à l'interface homme-animal. Ce projet vise à améliorer

la connaissance de la perception qu'ont les populations rurales de cette maladie, du réservoir, ainsi que des facteurs de risque de transmission zoonotique et interhumaine. Il conduira au développement et à la mise en place d'outils de prévention et de diagnostic sur le terrain, les cas survenant généralement dans des régions d'accès difficile. Dans le cas de la RCA, la majorité des cas sont apparus dans le sud du pays, caractérisé par un écosystème forestier favorable à l'émergence des pathogènes. Le projet aidera à mieux connaître les souches circulantes ainsi que le rôle des facteurs écologiques dans l'émergence du monkeypox en Afrique centrale.

¹ *Épidémiologie* : Arnaud Fontanet ; *Virologie* : Jean-Claude Manuguerra, Antoine Gessain et Emmanuel Nakouné ; *Anthropologie* : Tamara Giles-Verniche ; *Muséum national d'Histoire naturelle* : Alexandre Hassanin.

Des actions concrètes : le premier laboratoire de l'Institut Pasteur de Guinée

En réponse aux attentes exprimées par les autorités guinéennes suite à la crise Ebola, l'Institut Pasteur et la République de Guinée ont signé le 21 septembre 2015 un protocole d'accord portant sur la création et le fonctionnement de l'Institut Pasteur de Guinée à Conakry, 32^e membre du Réseau International des Instituts Pasteur. L'Institut Pasteur de Guinée, dirigé par le Dr Noël Tordo, a pour objectif de répondre aux urgences épidémiques, de participer à la surveillance et à la recherche sur les maladies infectieuses, de former et accompagner les scientifiques guinéens dans la prévention des risques infectieux. Il a inauguré son premier laboratoire le 22 octobre 2018.

L'université Gamal-Abdel-Nasser de Conakry a mis à disposition de l'Institut Pasteur de Guinée 230 m² de locaux pour qu'il assure au plus vite ses missions. Ils ont été rénovés en un centre de formation moderne, le Laboratoire Pasteur, grâce au soutien du ministère de l'Europe et des Affaires étrangères français (MEAE) et d'Expertise France (projet LAB-NET). Le Laboratoire Pasteur est dédié aux activités d'enseignement, de diagnostic et de recherche. Les formations proposées couvrent de nombreuses thématiques : le diagnostic sérologique et moléculaire, les bonnes pratiques de laboratoire, la biosécurité, etc.

L'Institut Pasteur de Guinée se concentre dans un premier temps sur les maladies à potentiel épidémique, notamment les arboviroses et virus de fièvres hémorragiques d'origine zoonotique dans une approche *one health*, avec la création d'une première unité de virologie. L'Institut Pasteur de Guinée souhaite renforcer la recherche guinéenne en développant des collaborations avec les

autres structures de recherche nationales et en contribuant à la formation des futures générations de scientifiques guinéens. L'institut met aussi en place une biobanque, prioritairement de nature microbiologique et ouverte vers l'international, en particulier à travers le projet global de biobanques connectées qui émerge au sein du Réseau International des Instituts Pasteur (*Pasteur Institute Bioresources Network* – PIBnet).

Les premières activités de recherche sont focalisées sur le rôle qu'ont pu jouer les animaux domestiques et sauvages dans la transmission du virus Ebola. Elles sont le fruit de plusieurs collaborations scientifiques, notamment avec le Friedrich Loeffler Institute (projet « Ebola-Foresight » financé par le ministère allemand de l'Agriculture) ou avec l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), le CIRAD et l'IRD (projet « EBO-Sursy » financé par l'Union européenne). Ces activités de recherche se doublent d'un renforcement de capacités au niveau régional (Guinée, Sierra Leone).

SOUTIENS DE L'INSTITUT PASTEUR DE GUINÉE

- l'Agence française de développement (AFD)
- le ministère de l'Europe et des Affaires étrangères (MEAE) français (projet LAB-NET)
- la République de Guinée

LA CONSTRUCTION DE L'INSTITUT PASTEUR DE GUINÉE À L'HORIZON 2020

La prochaine étape sera la création du bâtiment définitif, financé par l'AFD sur une parcelle généreusement donnée par la République de Guinée au cœur de la ville de Conakry. La construction débute en septembre 2019 pour une livraison prévue fin 2020. Avec une surface de 1 000 m² l'Institut Pasteur de Guinée disposera d'une aile de laboratoires (biobanque, P1, P2 et P3), d'une aile dédiée aux locaux administratifs et d'une salle de séminaires.



Ousmane Faye

Directeur du département de virologie,
Institut Pasteur de Dakar



Comment réagit-on face aux épidémies émergentes ?

J'ai été déployé en Guinée (2014-2016) pour superviser le laboratoire de diagnostic de la maladie à virus Ebola qui a été confié à l'Institut Pasteur de Dakar. Je suis impliqué sur le terrain dans le cadre de la lutte contre la 10^e épidémie d'Ebola qui sévit au Nord-Kivu, en République démocratique du Congo (RDC). Pour réagir face à une épidémie émergente comme celle à virus Ebola, plusieurs équipes sont mises à contribution pour assurer la surveillance et l'identification des cas, la prise en charge, la communication et la prévention. Le laboratoire joue un rôle central car il confirme tous les cas afin d'orienter les activités de riposte. Les équipes du Centre collaborateur de l'OMS (CCOMS) de l'Institut Pasteur de Dakar sur le terrain assurent un support aux laboratoires nationaux des pays en épidémie. Étant donné les conditions de terrain souvent difficiles dans la grande majorité de nos pays africains, des outils de diagnostic faciles d'utilisation et préévalués doivent être disponibles.

Comment s'organise la mobilisation ?

Le CCOMS met en place une équipe composée de techniciens de laboratoire ayant une parfaite maîtrise des outils de diagnostic et de chercheurs seniors pour

la validation des résultats. Des interactions avec les autres piliers de la riposte, cliniciens et épidémiologistes, sont nécessaires pour une bonne analyse et interprétation des résultats. En effet, la provenance du patient, la notion de contact avec des cas confirmés, le statut vaccinal, les signes cliniques au moment de l'admission, la date de début d'apparition des symptômes et l'état du patient au moment du prélèvement sont autant d'informations précieuses à consigner dans une fiche appelée « formulaire d'investigation ». Les rôles du CCOMS sont multiples mais le diagnostic constitue un des éléments essentiels dans la gestion d'une épidémie comme celle d'Ebola. Au-delà de la surveillance, il serait dangereux de passer à côté du diagnostic d'un patient infecté, laissé alors en contact de la population, ou d'hospitaliser avec des cas confirmés un patient non infecté et donc de l'exposer à la maladie. L'équipe de communication se charge d'informer la population car un élément critique pour le contrôle de l'épidémie est la rupture de la chaîne de transmission.

Observez-vous des différences entre les épidémies Ebola en Guinée et en RDC ?

L'épidémie de la maladie à virus Ebola en Guinée a débuté au sud-est en décembre 2013, avant de s'étendre au Liberia et en Sierra Leone, et a touché au moins 28 000 personnes pour plus

de 11 000 décès. C'était la première fois que ce virus, sans traitement connu, avait entraîné une contamination hors d'Afrique centrale puis hors du continent africain. Cette épidémie en cours en RDC, qualifiée par l'OMS comme une « urgence de santé publique de portée mondiale », est la 10^e déclarée en RDC depuis l'apparition de cette maladie sur le sol congolais en 1976. L'épidémie en Afrique de l'Ouest s'est déroulée dans un contexte où les pays n'avaient aucune expérience dans la gestion de cette maladie et n'étaient pas préparés à une riposte à l'épidémie Ebola. La RDC bénéficie de la présence d'équipes préparées, d'outils de diagnostic faciles d'utilisation et de traitements prometteurs utilisables. L'insécurité qui règne dans la province du Nord-Kivu est le principal obstacle au combat contre l'épidémie.

Mieux comprendre les épidémies : retour sur la peste pulmonaire de 2017 à Madagascar

La peste est une maladie endémique à Madagascar. Elle présente chaque année une recrudescence saisonnière entre le mois de septembre et le mois d'avril, surtout sur les Hautes Terres centrales situées à plus de 800 m d'altitude. En 2017, une épidémie de peste pulmonaire sans précédent a sévi dans la grande île, touchant principalement la capitale Antananarivo et Toamasina, principal port de l'île. Des chercheurs de l'Institut Pasteur de Madagascar et de l'Institut Pasteur (Paris), en collaboration avec le ministère de la Santé publique malgache, l'Organisation mondiale de la santé et des experts internationaux, ont décrit l'ampleur de l'épidémie de peste pulmonaire 2017 à Madagascar, ainsi que la dynamique de sa transmission.

La peste, considérée comme une maladie du passé dans d'autres pays, est une maladie endémique à Madagascar, qui déclare 75% des cas mondiaux de peste signalés à l'OMS. Madagascar enregistre chaque année 200 à 700 cas suspects cliniques, principalement de peste bubonique. Zoonose touchant surtout les zones rurales des Hautes Terres centrales à plus de 800 m d'altitude, elle présente chaque année une recrudescence saisonnière entre le mois de septembre et le mois d'avril. Entre août et novembre 2017, une épidémie urbaine de peste pulmonaire y a été déclarée.

À l'origine de cette épidémie, un patient décédé de détresse respiratoire pendant qu'il voyageait en taxi-brousse entre les Hautes Terres centrales et le port de Toamasina, sur la côte est du pays. Cette épidémie était inhabituelle de par son ampleur (près de 2500 cas déclarés ou suspects), la date du début de l'épidémie et sa distribution géographique, touchant principalement deux grandes villes, la capitale Antananarivo et la ville portuaire de Toamasina.

Dans le cadre du programme national de lutte contre la peste de Madagascar, chaque cas suspect clinique de peste doit être déclaré au Laboratoire central de la peste du ministère de la Santé publique (LCP, situé à l'Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo), où sont enregistrées toutes les informations cliniques et épidémiologiques. La confirmation des cas suspectés de peste par les analyses biologiques y est également réalisée. À partir des cas notifiés du 1^{er} août au 26 novembre 2017 (date officielle de fin de l'épidémie de peste pulmonaire), les détails épidémiologiques, sociodémographiques, les caractéristiques cliniques et la létalité ont été estimés par les chercheurs de l'Institut Pasteur de Madagascar, de l'Institut Pasteur à Paris et leurs collaborateurs. Durant cette épidémie à prédominance urbaine, 2414 cas suspects cliniques ont été déclarés, parmi lesquels un quart ont été classés comme des cas de peste confirmés ou probables.

L'analyse révélera une dominance de la forme pulmonaire qui représente 78% des 2414 cas suspects cliniques notifiés, le nombre de cas confirmés (par la culture) ou probables (par le



diagnostic moléculaire ou le test de diagnostic rapide) de peste pulmonaire doublant en moyenne tous les cinq jours après la phase initiale de l'épidémie. Les résultats de cette étude ont été publiés⁽¹⁾.

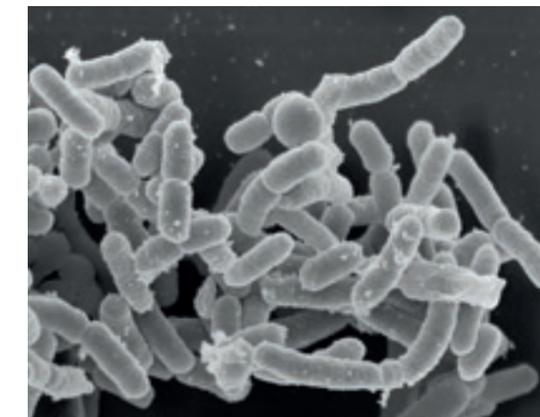
Le taux de létalité était plus élevé pour les cas confirmés de peste pulmonaire (25%) ou de peste bubonique (24%) comparé au taux des cas probables ou suspects. Antananarivo, la capitale, et Toamasina, le principal port de l'île, ont été les plus touchés par cette épidémie de peste pulmonaire.

Depuis les 20 dernières années, le pays n'avait pas été confronté à une épidémie d'une telle ampleur. Plusieurs défis ont été relevés, non seulement dans la riposte des autorités sanitaires du pays, les activités du LCP, mais aussi dans la gestion et l'analyse des données épidémiologiques par les équipes de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Cette épidémie a souligné les risques de réapparition et d'extension rapide de la peste pulmonaire en zone urbaine. Les leçons tirées de cette épidémie constitueront une base importante pour améliorer les investigations à venir et la réponse à une épidémie à Madagascar ou ailleurs dans le monde.

Ce travail a reçu le soutien de la Direction internationale de l'Institut Pasteur à travers le projet ASIDE et sa collaboration avec le DHHS américain.

¹ Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August–November, 2017: an outbreak report. *Randremanana R., Andrianaivoarimanana V., Nikolay B., et al. Lancet Infectious Diseases, mars 2019. Doi:10.1016/S1473-3099(18)30730-8.*



Un outil innovant d'investigation d'épidémie : le laboratoire mobile au plus près des épidémies



Ce camion, dont s'est doté l'Institut Pasteur de Dakar en 2018 grâce à une collaboration avec la Fondation Praesens, est entièrement équipé, autonome et facile à déployer. En rapprochant le laboratoire de référence des zones d'épidémie, il offre un accès rapide aux tests de diagnostic moléculaire, même dans les zones les plus isolées, et des résultats fiables et en temps réel qui sont essentiels pour une prise en charge rapide des patients et un contrôle de la maladie. L'objectif de ce projet est d'évaluer le camion laboratoire sur la mobilité, la robustesse, l'autonomie énergétique, le fonctionnement des équipements intégrés (isolateur, instruments de diagnostic Idylla,...), la rapidité et la fiabilité sur les résultats de diagnostic.

Est-il possible de prédire les épidémies ?

L'Institut Pasteur (Paris) et cinq autres membres du Réseau en Afrique subsaharienne⁽¹⁾ font partie du réseau ALERRT (*African coLiTion for Epidemic Research, Response and Training*). Le réseau ALERRT, fondé par le partenariat Europe-Pays en développement pour les essais cliniques (ou *European & Developing Countries Clinical Trials Partnership – EDCTP*), promeut la recherche clinique sur les épidémies et les instituts travaillent avec lui pour planifier le futur.

¹ Institut Pasteur de Madagascar, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Centre Pasteur du Cameroun, Institut Pasteur de Dakar, Institut Pasteur de Bangui.





Alerter

L'expertise scientifique du Réseau est cruciale pour répondre aux enjeux de la résistance. Par exemple, l'émergence d'agents pathogènes résistants à de nombreuses molécules impose de relever des défis scientifiques, sanitaires, environnementaux, politiques, industriels et sociaux.



En dépit des progrès réalisés et des efforts continus des cliniciens et des scientifiques, la résistance aux antimicrobiens est devenue l'une des menaces sanitaires mondiales les plus graves. L'approche one health est nécessaire pour mettre au point des solutions efficaces et durables, notamment de nouveaux médicaments, des vaccins, de meilleurs diagnostics et des technologies répondant aux besoins sanitaires, vétérinaires, agricoles et environnementaux. Le Réseau, avec ses 32 membres à travers le monde, a démontré son expertise et son leadership face à cette situation alarmante. Son dernier symposium a souligné l'importance des collaborations internationales en recherche en réunissant des chercheurs, des cliniciens et des experts en santé. »

PR KEIJI FUKUDA,
Directeur et Professeur Clinique
School of Public Health, Li Ka Shing Faculty of Medicine
Université de Hong Kong, Hong Kong, Chine



Le Réseau International des Instituts Pasteur se mobilise contre la résistance

Le Réseau International des Instituts Pasteur a consacré la 4^e édition de son symposium scientifique à la résistance. Intitulée *Combating Resistance: Microbes and Vectors*, cette rencontre de haut niveau a réuni les 15 et 16 novembre 2018 près de 400 scientifiques venus du monde entier assister à la présentation de recherches de haut niveau.

Alexander Fleming lui-même, le célèbre inventeur de la pénicilline, avait déjà pris conscience de la menace que pouvait représenter le phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Mais aujourd'hui, cette menace est devenue particulièrement préoccupante : on estime à 700 000 chaque année le nombre de décès dans le monde dus à la résistance au traitement lors d'épisodes infectieux. Et si des stratégies efficaces de lutte contre la résistance ne sont pas mises en place, ce chiffre pourrait atteindre dix millions en 2050, selon un rapport publié en 2016 par Lord O'Neill, ancien secrétaire commercial au Trésor britannique.

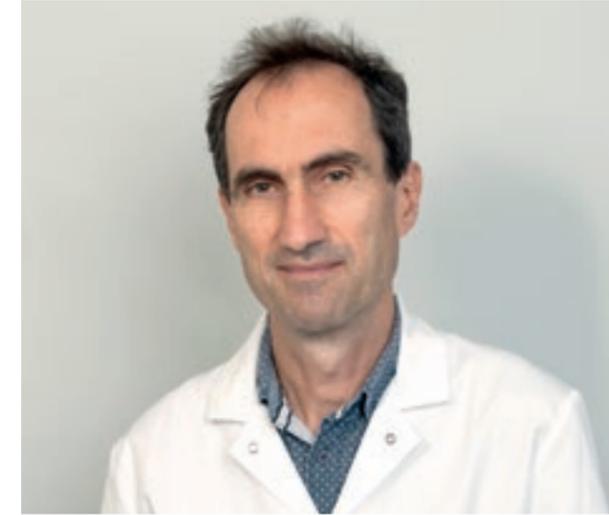
Les données de surveillance de l'antibiorésistance publiées par l'Organisation mondiale de la santé (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System – GLASS*) mettent en évidence des niveaux élevés de résistance de plusieurs infections bactériennes graves, tant dans certains pays à revenu élevé que dans les pays à revenu faible. Les bactéries résistantes les plus souvent signalées sont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Streptococcus pneumoniae*, suivies de *Salmonella spp*⁽¹⁾.

Le symposium a montré la diversité des travaux menés dans le Réseau sur l'ensemble des microorganismes pathogènes, mais

également sur leurs vecteurs de transmission, insectes ou animaux, ainsi que sur les voies à explorer pour améliorer les outils de diagnostic et de surveillance et pour développer des stratégies thérapeutiques innovantes. Surtout, les échanges ont été l'occasion pour les équipes, de faire connaissance et d'envisager des collaborations transnationales et multidisciplinaires. Ainsi, l'une des thématiques proposées dans le cadre de l'appel d'offres pour les futurs programmes transversaux de recherche de l'Institut Pasteur concerne, notamment, la résistance aux antibiotiques.

Cet événement a également été l'occasion de décerner le prix Robert Deschiens au Dr Moritoshi Iwagami, de l'Institut Pasteur du Laos. Le Pr Yves Buisson, président de la Société de Pathologie Exotique, lui a remis ce prix qui récompense le travail du chercheur sur la résistance à l'artémisinine de *Plasmodium falciparum* mais aussi que son engagement pour la formation de jeunes chercheurs laotiens en parasitologie⁽²⁾.

¹ Extraits du communiqué de l'OMS du 29 janvier 2018 : <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/fr/>
² <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/conference-internationale-haut-niveau-resistance-aux-microbes-vecteurs>



Philippe Glaser

Responsable de l'unité Écologie et évolution de la résistance aux antibiotiques, Institut Pasteur



Comment expliquer le phénomène de résistance aux antibiotiques ?

Pour répondre à cette question, il faut d'abord rappeler ce que sont les antibiotiques : il s'agit de molécules qui tuent des bactéries à l'intérieur du corps humain, étant elles-mêmes sans effet sur les cellules humaines. Les antibiotiques sont devenus indispensables au traitement d'un grand nombre de pathologies. Or, ces molécules sont en grande majorité produites par... des bactéries. Lesquelles se protègent contre les effets des antibiotiques qu'elles produisent grâce à des gènes qui codent pour des fonctions de résistance. Ces gènes peuvent être transmis et passer d'une bactérie à une autre. Par ailleurs, les bactéries peuvent être sujettes à des mutations génétiques et acquérir ainsi des « compétences » de résistance. La résistance des bactéries aux antibiotiques est donc un phénomène inhérent à l'existence même des antibiotiques.

Ce phénomène tend cependant à se développer...

En effet, les bactéries sont très nombreuses et se multiplient très vite. Si une seule échappe à un traitement, elle peut très rapidement repeupler l'environnement

traité. Et si elle a échappé au traitement parce qu'elle y était résistante, alors elle repeuple l'environnement par des bactéries de même espèce elles aussi résistantes, et le traitement n'a plus d'effet. Ainsi, des bactéries très communes comme *Staphylococcus aureus* ou *Escherichia coli* étaient auparavant sensibles aux antibiotiques, mais elles deviennent aujourd'hui multirésistantes. De fait, si le problème de la résistance s'est posé d'emblée, dès la découverte des antibiotiques, le phénomène s'est accentué avec leur consommation accrue, et parfois inadaptée, notamment au cours des dix dernières années. Il est le fruit d'un ensemble de causes, parmi lesquelles on peut citer le sous-dosage d'antibiotiques de mauvaise qualité, l'utilisation massive d'antibiotiques dans certains élevages intensifs, éventuellement les rejets dans l'environnement, et la transmission des bactéries multirésistantes entre les animaux et les hommes. La pauvreté est aussi un facteur, en ce qu'elle combine différentes causes. Par ailleurs, les bactéries multirésistantes peuvent circuler d'un continent à l'autre. Aujourd'hui, la situation s'est beaucoup dégradée dans le Sud-Est asiatique (Chine, Inde, Cambodge...). Toutefois, il est bon de noter que la résistance est en recul dans certains pays, où on a pris conscience du phénomène et où on a promu un usage raisonné des antibiotiques.

Quels sont les moyens d'action face à la résistance ?

Il y en a principalement deux. Le premier est la maîtrise de la consommation d'antibiotiques. Si les bactéries y sont moins exposées, elles cessent d'être naturellement sélectionnées en fonction de leur résistance, et la proportion de bactéries non-résistantes augmente. Et, de fait, la résistance baisse. En France, où l'on consomme davantage d'antibiotiques que dans les pays nordiques, la résistance génère un réel surcoût dans les dépenses de santé. Le second moyen consiste à améliorer l'hygiène, dans l'environnement de la vie quotidienne dans le cas des pays pauvres ou à l'hôpital dans le cas des pays riches. En milieu hospitalier, l'un des grands enjeux est de détecter rapidement la présence de bactéries multirésistantes chez les patients, afin de pouvoir les isoler, le cas échéant, pour éviter la dissémination de ces bactéries.

Contourner la résistance aux insecticides des vecteurs de maladies virales

Pour juguler les maladies virales endémiques ou épidémiques, qui sont de véritables fléaux dans nombre de régions du monde, il est essentiel de contrôler leurs vecteurs, généralement des insectes, pour les empêcher de proliférer. Cependant, de nombreuses espèces se sont adaptées en développant une résistance aux molécules utilisées. Plusieurs instituts du Réseau se sont mobilisés pour étudier ce phénomène et développer des stratégies alternatives. Le moustique, vecteur des maladies virales et première cause animale de mortalité humaine, concentre naturellement une grande partie des efforts de recherche.

LA SURVEILLANCE DES POPULATIONS DE MOUSTIQUES RÉSISTANTS

Chikungunya, dengue, Zika... ces maladies virales dangereuses pour l'homme sont transmises par différentes espèces de moustiques. En l'absence de vaccins efficaces (excepté contre la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise) et/ou de traitements spécifiques, la lutte contre ces maladies passe par le contrôle, souvent chimique, des vecteurs qui les transmettent. En complément, les populations sont encouragées à nettoyer les gîtes larvaires. Ces stratégies visent à limiter la densité de moustiques, qui est associée à un risque plus élevé de transmission des arbovirus.

Cependant, l'utilisation massive d'insecticides a pour conséquence l'adaptation des populations d'insectes à ces molécules, et donc une perte d'efficacité de ceux-ci.

C'est le cas du moustique *Aedes aegypti*, vecteur notamment de la dengue et d'autres arbovirus. Un exemple de molécule utilisée à l'échelle mondiale contre les moustiques adultes est la deltaméthrine, un pyréthrianoïde commercialisé depuis une vingtaine d'années et largement appliqué en santé publique et en agriculture du fait de sa faible toxicité pour l'homme. Dans un contexte de forte résistance dans la plupart des territoires français d'outre-mer, le projet REAGIR⁽¹⁾, financé par l'ANSES, a poursuivi la collaboration entre l'Institut Pasteur de la Guyane et celui de Nouvelle-Calédonie. Il a, entre autres objectifs, celui de mieux comprendre l'évolution de la résistance aux pyréthrianoïdes et ses mécanismes au sein des populations d'*Aedes aegypti*. Les populations de Guyane se sont révélées beaucoup plus résistantes à la deltaméthrine que celles de Nouvelle-Calédonie. Les marqueurs moléculaires de résistance montrent une résistance quasiment fixée en Guyane. À l'Institut Pasteur de la Guadeloupe, un état des lieux sur la situation chez les moustiques *Aedes aegypti* et *Culex quinquefasciatus* a démontré que les deux espèces avaient développé une résistance très importante à divers insecticides, avec plusieurs mécanismes de résistance identifiés. En outre, une action concertée inter-pasteurienne (ACIP) portée par l'Institut Pasteur de Bangui en association avec les instituts de Madagascar et de la Guyane, a investigué la résistance des *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* afin de



rechercher les mécanismes moléculaires et d'identifier des marqueurs fiables et précoces pour la surveillance.

Le constat est sans appel : partout dans le monde, les insecticides largement utilisés sont de moins en moins efficaces. Devant cette situation, l'urgence est de dresser un état des lieux et de mener une surveillance régulière afin de mettre en place des stratégies de gestion de la résistance et des méthodes de lutte alternatives.

LA GESTION DE LA RÉSISTANCE AU LAOS ET AU CAMBODGE

Le Laos et le Cambodge sont régulièrement frappés par des épidémies de dengue. Les pouvoirs publics de ces deux pays ne restent pas inactifs. Les actions mises en œuvre, consistant en l'épandage de grandes quantités de larvicides de la famille des pyréthrianoïdes, se sont révélées jusqu'à présent nuisibles et surtout inefficaces, et pour cause ! L'Institut Pasteur du Laos et l'Institut Pasteur du Cambodge ont en effet chacun mis en évidence que tous les moustiques étaient devenus résistants aux insecticides utilisés pour la lutte. Le Laos⁽²⁾ a rapidement réagi aux recommandations formulées par les instituts en interdisant le téméphos pour le remplacer par un insecticide biologique, le *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (BTI) déjà utilisé à l'échelle mondiale et auquel les moustiques ne sont pas résistants. Les deux instituts ont l'habitude de travailler ensemble sur la thématique des insectes vecteurs. Ils sont partenaires du deuxième volet du projet ECOMORE (*ECOnomic Development, ECOSystem MODifications, & Emerging Infectious Diseases Risk Evaluation*), financé jusqu'en 2020 par l'Agence française de développement.

DES STRATÉGIES ALTERNATIVES À L'ÉTUDE

Parmi les stratégies alternatives aux insecticides, l'une des plus prometteuses, testée en Nouvelle-Calédonie, a pour nom *Wolbachia*⁽³⁾. Il s'agit de bactéries dotées de propriétés particulièrement intéressantes : bien qu'*Aedes aegypti* en soit dépourvue naturellement, lorsque la bactérie *Wolbachia* est inoculée artificiellement au moustique, elle s'y établit et se transmet à la descendance. Surtout, la bactérie ralentit la multiplication du virus dans le moustique et rend celui-ci inapte à transmettre le virus par piqûre. Le lâcher des moustiques infectés dans la nature entraîne la diffusion de la bactérie dans les populations *Aedes aegypti*, et prévient donc la transmission de la maladie.

À l'Institut Pasteur de la Guadeloupe, la recherche de méthodes alternatives a pour but d'identifier des phéromones du moustique *Aedes aegypti*. L'objectif est de mettre en place des dispositifs d'attraction/répulsion des moustiques afin de réduire le contact homme-vecteur ou de créer une confusion sexuelle pour perturber l'accouplement. Une première cartographie d'odeurs émises par le moustique *Aedes aegypti* tout au long de son développement a été réalisée sur la période 2016-2018⁽⁴⁾.

¹ Avec le LECA (Grenoble) et l'IRD (Montpellier). *Dusfour I.* Résistance aux pyréthrianoïdes chez *Aedes aegypti* : évaluation de nouveaux candidats insecticides et étude du phénomène de réversion. Les Cahiers de la recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2017.

² Alternative insecticides for larval control of the dengue vector *Aedes aegypti* in Lao PDR: insecticide resistance and semi-field trial study. *Marcombe S et al.* Parasit Vectors, décembre 2018. Doi: 10.1186/s13071-018-3187-8.

³ Avec l'université de Monash, la DASS Nouvelle-Calédonie et la mairie de Nouméa : www.eliminatedengue.com

⁴ Avec l'Académie des sciences de l'agriculture de Shandong, Chine. Cartography of Odor Chemicals in the Dengue Vector Mosquito (*Aedes aegypti* L., Diptera/Culicidae). *Wang F et al.* Scientific Reports, 11 juin 2019. Doi:10.1038/s41598-019-44851-7.



Comprendre la résistance aux antibiotiques chez l'enfant pour mieux la combattre

La résistance aux antibiotiques est bien plus prégnante dans les pays à faible revenu que dans ceux à revenu intermédiaire ou élevé, car la prescription et la consommation de ces molécules n'y sont pas régulées. Les deux grands « réservoirs » de résistance se trouvent d'une part à l'hôpital, et d'autre part dans l'environnement quotidien des populations – c'est-à-dire là où elles habitent, ce qu'on appelle la communauté. Or, il existe très peu de données sur la résistance aux antibiotiques en communauté, des données pourtant indispensables à la mise en place d'une stratégie de lutte efficace contre ce phénomène. D'autant que dans les pays à faible revenu, l'hôpital n'est généralement qu'un dernier recours, en raison de son coût élevé pour les populations.



UNE NÉCESSAIRE ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS DE L'OMS

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'utilisation de deux antibiotiques pour lutter contre les infections néonatales. Or, le projet BIRDY a mis en évidence que les deux tiers des bactéries à l'origine de ces infections étaient résistantes à au moins un des deux antibiotiques dans les régions concernées par l'étude. L'OMS devrait donc mettre à jour ses recommandations. Mais ce n'est toutefois pas si simple : face aux bactéries résistantes, voire multirésistantes, il faut en effet souvent avoir recours à des antibiotiques onéreux, et donc inaccessibles aux pays à faible revenu.

L'Institut Pasteur a mis en œuvre le **projet BIRDY** (*Bacterial Infections and Antibiotic Resistant Diseases among Young Children in Low-income Countries*), qui s'est déroulé de 2012 à 2017 à Madagascar, de 2014 à 2018 au Cambodge, et de 2014 à 2019 au Sénégal, afin d'étudier les infections néonatales (au cours du premier mois de vie) résistantes aux antibiotiques.

Au total, 3834 couples mère-enfant ont participé au projet : 814 au Cambodge, 750 au Sénégal, et 2270 à Madagascar. Les mères participantes ont été recrutées et suivies avant l'accouchement, afin que les équipes des instituts puissent examiner leur enfant dès sa naissance. Les visites avaient lieu deux fois par semaine et des prélèvements étaient effectués dès qu'une pathologie se déclarait.

Si les résultats des études au Cambodge et au Sénégal n'ont pas encore été rendus publics, le projet BIRDY a fourni d'obtenir des premières données à Madagascar, où les chiffres de la phase pilote ont été publiés. Une très grande fréquence d'infections bactériennes néonatales en communauté a été mise en évidence, avec un taux d'incidence de 17,7 cas pour 1 000 naissances. À titre de comparaison, ce taux est de moins de 1 pour 1 000 aux États-Unis ou en France.

Dans 75% des cas, l'infection est survenue dès la première semaine de vie. C'est donc en ciblant cette période décisive, que des politiques de santé publique pourraient être menées à Madagascar, et sans doute plus généralement dans les pays à faible revenu.

« Nos résultats soulignent l'importance de renforcer le suivi et la prise en charge au niveau communautaire autour de l'accouchement. Il faut avoir à l'esprit que plus d'un tiers des femmes de notre cohorte ont accouché à domicile », explique Bich-Tram Huynh, chercheuse dans l'unité Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses de l'Institut Pasteur et l'une des principales investigatrices du programme BIRDY.

Enfin, le taux d'incidence des infections causées par des bactéries multirésistantes était de 7,7 cas pour 1 000.

DES BACTÉRIES RÉSISTANTES TRANSMISES PAR L'ALIMENTATION ?

Dans le cadre de BIRDY au Cambodge, les chercheurs de l'Institut Pasteur ont comparé des bactéries résistantes présentes dans des échantillons de viande et de poisson, provenant de deux marchés de Phnom Penh, à celles ayant contaminé des femmes enceintes vivant à proximité de ces marchés et des patients infectés du *Sihanouk Hospital Center of Hope*. Une grande partie des bactéries provenant de sujets humains étaient génétiquement proches de celles présentes dans les aliments et étaient notamment résistantes à un antibiotique administré uniquement aux animaux. Cela suggère fortement que ces bactéries résistantes et potentiellement pathogènes pourraient se transmettre par voie alimentaire.



« C'est la toute première fois que ce taux est estimé en milieu communautaire. Ces résultats préliminaires relativement modérés au regard de ce que nous attendions, s'ils se confirment, indiquent qu'il est encore temps d'intervenir pour limiter la diffusion de ces bactéries multirésistantes en communauté », commente Jean-Marc Collard, chef de l'unité Bactériologie expérimentale à l'Institut Pasteur de Madagascar et l'un des principaux investigateurs du programme BIRDY.

Un deuxième programme (BIRDY 2) a d'ores et déjà démarré à Madagascar, en décembre 2018. Cette deuxième phase reste centrée sur les infections néonatales et la résistance aux antibiotiques, mais elle s'élargit à l'étude du réservoir animal et environnemental de résistance, et s'accompagne d'un volet pour documenter les cas d'infection bactérienne chez les enfants prématurés. Ce nouveau programme reprend quelques directions du mouvement *one health* pour sa mise en œuvre.



BIRDY
est soutenu à Madagascar par la Principauté de Monaco, au Sénégal par la Fondation Total, et au Cambodge par MSDAVENIR. L'Institut Pasteur est promoteur du projet.



Protéger

La mission de santé publique portée par le Réseau International des Instituts Pasteur, adossée aux activités scientifiques de haut niveau et aux actions de formation, est au cœur des valeurs pasteurienues. Face aux émergences et aux vulnérabilités, les chercheurs du Réseau s'engagent au service des populations pour répondre aux enjeux de santé publique.



La multiplication des échanges humains et animaux accroît fortement les risques sanitaires liés à l'émergence de maladies infectieuses et conduit à renforcer la coordination internationale et les politiques de sécurité sanitaire. Avec plus de 2,5 M€ par an, les financements français ont représenté plus d'un quart des ressources disponibles au bureau du siège de l'OMS pour la mise en œuvre du nouveau Règlement Sanitaire International. La mobilisation des experts du Réseau International des Instituts Pasteur est essentielle pour renforcer les capacités des laboratoires et la prévention du risque biologique des pays en développement. L'action du Réseau favorise la prise en compte des enjeux globaux de santé dans la décision publique. L'ensemble des connaissances ainsi partagées contribue sans conteste à la mise en œuvre d'actions de santé publique pertinentes et adaptées aux différentes situations à risque et aux vulnérabilités multiples des populations face aux mutations majeures en cours. »

PR JÉRÔME SALOMON,

Directeur général de la santé, ministère des Solidarités et de la Santé, France, membre du conseil d'administration de l'Institut Pasteur

Un appui essentiel aux laboratoires pour la surveillance des pathogènes

En 2018, le programme RESER – Réseau d'étude et de surveillance des pathogènes émergents – piloté par l'Institut Pasteur, a été lancé dans le Réseau International des Instituts Pasteur. Il vise à renforcer les activités de référence et de surveillance en bactériologie dans le Réseau, en particulier par la formation et surtout le rapprochement des équipes de microbiologistes des laboratoires et des Centres nationaux de référence (CNR) avec les épidémiologistes qui interviennent sur le terrain.

Sept instituts sont concernés par la phase pilote du programme RESER (2018-2019), financée par le LabEx *Integrative Biology of Emerging Infections Diseases* (IBEID) : le Centre Pasteur du Cameroun, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, l'Institut Pasteur de Dakar, l'Institut Pasteur de Guinée, l'Institut Pasteur de Madagascar, l'Institut Pasteur du Maroc et l'Institut Pasteur de Tunis.

Les Centres ou laboratoires de référence nationaux apportent une expertise sur la microbiologie et la pathologie des agents infectieux. Ils contribuent à la surveillance épidémiologique par l'animation d'un réseau de laboratoires et par la caractérisation des pathogènes. Leur mission consiste également à alerter les autorités de santé publique de tout événement pouvant menacer la santé de la population et de leur apporter un conseil scientifique.

Le rôle de surveillance microbiologique des Centres ou laboratoires de référence nationaux est dépendant du niveau de collaboration dans le circuit « laboratoire médical – Centre ou laboratoire national de référence – épidémiologie – surveillance », qui peut parfois se révéler défaillant. Or, la surveillance doit être réalisée en collaboration étroite et continue avec les équipes d'épidémiologistes d'intervention, qui peuvent ainsi mettre en œuvre des actions précises. Dans ce contexte, le programme RESER a mis en place trois cours spécifiques organisés à l'Institut Pasteur.

Un premier cours, d'une durée de six jours, dispensé en novembre 2018, a porté sur la surveillance microbiologique en santé publique. Il a rassemblé et mis en relation 12 responsables de Centres nationaux de référence ou de laboratoires de biologie médicale du Réseau avec des épidémiologistes de chaque pays. Des intervenants de haut niveau dans le domaine de la santé publique y ont participé (AP-HP, Epicentre – MSF, Institut Pasteur, OMS, réseau de Centres nationaux de référence français, Santé publique France). Un stage complémentaire de deux semaines en immersion dans un des CNR de l'Institut Pasteur a été proposé aux responsables. Un deuxième cours (mars 2019 – trois jours) d'introduction aux techniques de bactériologie pour les activités de référence en santé publique a été mis en place. Destiné aux ingénieurs et techniciens supérieurs de recherche, il est suivi d'un stage pratique de quatre semaines dans un CNR français. Il sera complété d'un troisième cours en octobre 2019 sur les émergences bactériennes en Afrique pour les cadres responsables de laboratoire de biologie médicale des instituts des sept pays ciblés.

La prochaine étape vise à pérenniser le programme et à l'étendre à d'autres pays/instituts en Afrique, d'intégrer de nouveaux pathogènes et de développer des programmes de recherche (antibiorésistance, facteurs d'émergence, etc.).



RESER, UN PROGRAMME AMBITIEUX AVEC TROIS GRANDS OBJECTIFS

- La mise en place de réseaux de surveillance en bactériologie dans les pays cibles (Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal, Guinée, Madagascar, Maroc, Tunisie).
- Le renforcement de la relation microbiologiste-épidémiologiste.
- Le renforcement des capacités des laboratoires de référence afin qu'ils puissent s'adapter aux nouvelles méthodes diagnostiques (MALDI-TOF), au séquençage de génome complet (WGS) et aux techniques de métagénomique.



Frédérique Randrianirina

Chef de service Centre de biologie clinique
Institut Pasteur de Madagascar



Quels types d'analyses sont réalisés au laboratoire ?

Le Centre de biologie clinique est un laboratoire d'analyses médicales polyvalent, accrédité selon la norme 15189 pour la biochimie générale et spécialisée et les phases pré et post-analytiques. Les analyses réalisées au laboratoire sont de plusieurs types. Des analyses en biochimie générale et spécialisée sont faites à partir de prélèvements sanguins et mettent en évidence, par exemple, les marqueurs tumoraux ou cardiaques, les hormones. En microbiologie, l'étude des échantillons révèle la présence de bactéries, de parasites ou champignons ou d'agents infectieux. L'étude du sang et ses pathologies est également effectuée en laboratoire avec, par exemple, des tests pour mesurer la capacité du sang à coaguler. L'anatomocytopathologie est un autre exemple d'analyse qui porte sur les tissus ou les cellules afin de repérer et étudier des anomalies associées à une maladie.

Quel est le rôle du laboratoire d'analyses pour la santé publique ?

Le laboratoire et son centre de prélèvement peuvent accueillir jusqu'à 700 patients par jour. Il est ouvert de manière continue

24 h/24 et 7 j/7. Cette permanence offre la possibilité de réaliser des analyses en urgence et les patients disposent de leurs résultats très rapidement, deux heures après le prélèvement. Ce service, même s'il reste payant, concourt largement à l'amélioration de la prise en charge des patients et à la mission de santé publique de l'Institut. Notre laboratoire héberge deux Centres nationaux de référence (CNR) : le CNR salmonelle, shigelle et choléra (en collaboration avec le laboratoire d'hygiène alimentaire et de l'environnement) et le Centre biologique national de référence de la résistance aux antibiotiques (en collaboration avec l'unité de Bactériologie expérimentale). Les Centres nationaux de référence sont des laboratoires experts en microbiologie et des observatoires des maladies transmissibles, qui, en centralisant les informations à l'échelle nationale, participent à la lutte et au contrôle de ces maladies.

Comment les activités du laboratoire s'inscrivent-elles dans les projets de recherche et en quoi sont-elles essentielles ?

Le laboratoire vient en appui des projets de recherche en réalisant les analyses

de biologie médicale demandées dans le cadre de ces projets. Ces derniers ont besoin des résultats d'analyse des laboratoires pour ensuite les étudier et faire émerger des constats sur une pathologie, dans une population ou un environnement donné, par exemple. Notre laboratoire a apporté sa contribution pour des projets de recherche variés internationaux ou locaux tels que BIRDY 1 et 2 sur les infections du jeune enfant, Afribiota sur la malnutrition infantile, TB kids sur la tuberculose, l'étude sur les complications des avortements à Madagascar, les diarrhées infantiles, etc. Le service d'analyse proposé au laboratoire participe également au financement de nouvelles activités de recherche et de santé publique de l'Institut.

Contribuer à une stratégie vaccinale mondiale pour éliminer la rage d'ici 2030

Depuis 2015, une mobilisation internationale initiée par l'OMS/l'OIE/la FAO/la Global Alliance for Rabies Control – GARC a pour objectif d'éliminer la rage humaine transmise par les chiens d'ici 2030. Dix-sept des 32 instituts du Réseau International des Instituts Pasteur sont implantés dans des régions où la rage est endémique. Leurs capacités de recherche et d'application ont conduit, ces dernières années, à des avancées significatives dans la lutte contre cette zoonose virale. L'adaptation du protocole vaccinal post-exposition constitue un exemple majeur de la mise en place de nouvelles stratégies de contrôle de la maladie avec les épidémiologistes qui interviennent sur le terrain.

La rage est une zoonose virale invariablement mortelle une fois les premiers signes de la maladie déclarés. L'Institut Pasteur, qui vient de célébrer ses 130 ans, a été fondé suite au succès du vaccin contre la rage, élaboré par Louis Pasteur et son équipe. Pourtant, la rage représente encore aujourd'hui une préoccupation majeure de santé publique dans les pays en développement, notamment en Afrique et en Asie où elle est responsable d'au moins 60 000 décès par an, dont 40 % d'enfants. Au Cambodge, où on estime à environ 800 le nombre de décès dus à la rage chaque année, près de 600 000 morsures graves sont causées par des chiens.

Presque tous les cas de rage chez l'homme sont provoqués par la morsure d'un chien enragé : la lutte contre la rage humaine est avant tout une lutte contre la rage canine. Le vaccin antirabique à usage humain prescrit après une morsure suspecte (vaccination post-exposition) est le seul moyen de prévenir la propagation du virus à partir du site d'inoculation vers le système nerveux central. Il est également utilisé en prévention chez les personnes exposées professionnellement et recommandé pour les voyageurs en zone d'endémie. Le vaccin à usage canin, lorsqu'il est administré à grande échelle, interrompt la circulation du virus dans la population canine.

Ces deux approches vaccinales ont conduit à l'élimination de la rage humaine transmise par le chien dans une très grande partie de l'Europe, des Amériques et dans la plupart des pays développés, mais elles sont encore insuffisamment adoptées en Afrique et en Asie, principalement en raison de leur coût élevé, des difficultés logistiques et du manque d'information des populations.

En avril 2018, l'OMS a publié de nouvelles recommandations sur l'utilisation des vaccins et des immunoglobulines antirabiques dans la prophylaxie post-exposition au virus de rage, issues de travaux de recherche menés depuis plusieurs années par les équipes de l'Institut Pasteur du Cambodge en lien avec les chercheurs de l'Institut Pasteur (Paris).

La vaccination post-exposition par injection de doses réduites par voie intradermique après des blessures causées par des animaux (principalement des chiens et aussi des porcs, des chats, des singes, des chauves-souris) se fait désormais en trois séances (J0, J3, J7) sur une semaine au lieu de quatre sur un mois.

Le raccourcissement significatif du protocole vaccinal, dit « IPC », pour l'Institut Pasteur du Cambodge, améliore la prise en charge des patients et l'accès aux soins, en particulier pour ceux issus du milieu rural. Les équipes ont étudié rétrospectivement le devenir clinique d'un grand nombre de patients vaccinés. Les chercheurs ont montré qu'il n'y avait pas de surmortalité chez ceux ayant interrompu le protocole avant la quatrième injection⁽¹⁾.



Des immunoglobulines contre la rage restent nécessaires en complément de la prophylaxie post-exposition dans des cas de morsure sévère chez les personnes n'ayant pas été vaccinées antérieurement.

Le protocole IPC est le premier protocole post-exposition sur une semaine recommandé par l'OMS⁽²⁾. Ainsi, son financement est envisagé par le Gavi, l'Alliance du vaccin dans 47 pays éligibles à partir de 2021. L'Institut Pasteur du Cambodge, qui accueille près de 26 000 personnes par an après une morsure par un animal potentiellement enragé, poursuit son engagement dans la lutte contre la rage avec l'ouverture en 2018 de son deuxième centre de vaccination à Battambang et de son troisième centre à Kampong Cham début 2019.

¹ Tarantola A., Ly S., Chan M., In S., Peng Y., Hing C., et al. Intradermal rabies post-exposure prophylaxis can be abridged with no measurable impact on clinical outcome in Cambodia, 2003-2014. *Vaccine*. 2018 Nov 16.
² https://www.who.int/rabies/resources/who_wer9316/en/



Des données épidémiologiques essentielles pour adapter les stratégies vaccinales : focus sur la coqueluche



Malgré les recommandations de couverture vaccinale mondiale et l'inclusion de la primo-vaccination dans le programme élargi de vaccination de l'OMS, la coqueluche reste une maladie respiratoire endémique associée à une morbi-mortalité importante, en particulier chez les nourrissons de moins de 6 mois. La primo-vaccination coquelucheuse ne protège pas à vie. La mise en place d'une surveillance épidémiologique est nécessaire pour adapter la stratégie vaccinale nationale en fonction de données locales et des priorités de population à protéger. C'est l'objectif du projet PERILIC (*PERTussis Immunization Programs in Low Income Countries*), une étude dirigée par le Dr Fabien Taieb du Centre de recherche translationnelle de l'Institut Pasteur.

Depuis son démarrage en 2016 au Cambodge, au Togo, en Iran et à Madagascar, près de 600 nourrissons ont bénéficié d'un diagnostic par biologie moléculaire. De même, 450 de ces derniers ont été contactés en cas de positivité des prélèvements à *Bordetella pertussis* ou *B. paraptussis*. Près de 4 000 enfants et adolescents ont été prélevés dans le cadre d'une enquête de séroépidémiologie.

Les premiers résultats, en cours d'analyse, révèlent une circulation de la maladie dans ces pays difficile à mettre en évidence en raison du manque de spécificité de la présentation clinique. Ces données sensibiliseront les cliniciens et les autorités de santé sur l'actualité de cette maladie dans les pays aux ressources limitées où sa surveillance épidémiologique est rare, voire inexistante. En décembre 2018, la Côte d'Ivoire a rejoint ce programme.

Leptospirose : une maladie négligée inquiétante

Infectant une personne toutes les 30 secondes et responsable d'un décès toutes les neuf minutes, la leptospirose est une infection bactérienne préoccupante qui sévit plus particulièrement dans les régions tropicales. Son taux de mortalité, supérieur à celui d'autres infections tropicales, peut atteindre 5 à 15%, contre 0,2% pour le paludisme, moins de 0,1% pour la dengue et moins de 5% pour la maladie de Chagas. Malgré le lourd fardeau qu'elle représente, la leptospirose reste une maladie gravement négligée puisque les ressources des recherches qui lui sont consacrées sont 24 fois⁽¹⁾ inférieures au financement nécessaire. Les instituts du Réseau ont uni leurs efforts de sensibilisation à cette maladie.

Zoonose d'origine bactérienne provoquée par plusieurs espèces pathogènes du genre *Leptospira*, la leptospirose est principalement présente dans les régions tropicales et les pays en développement où prédominent de mauvaises conditions sanitaires et des logements insalubres. Les *Leptospira* pathogènes sont excrétées dans les urines d'animaux infectés, contaminant ainsi l'environnement. Quasiment tous les mammifères sont de potentiels réservoirs de la maladie. L'homme peut la contracter lorsqu'il est exposé à de l'eau ou à de la boue contaminée par l'urine d'un animal infecté. L'incidence de la leptospirose devrait augmenter en raison de la multiplication des événements climatiques extrêmes entraînant des inondations et d'une urbanisation rapide de mauvaise qualité, qui constituent des conditions propices à sa transmission par les rongeurs dans les bidonvilles.

Les manifestations cliniques de la leptospirose ne sont pas spécifiques. Elles s'étendent du syndrome grippal à l'insuffisance rénale, comme pour de nombreuses autres maladies infectieuses, dont la dengue et le paludisme. Son diagnostic s'effectue généralement par détection des anticorps dans le sérum ou de l'ADN bactérien par PCR⁽²⁾. Il existe un traitement antibiotique, et une simple administration de pénicilline, de tétracycline ou d'azithromycine aux premiers stades de la maladie la soigne efficacement. Des vaccins humains sont également disponibles, mais ils présentent une spécificité sérologique faible et ne confèrent pas d'immunité croisée durable.

L'affectation des sols et le climat sont des facteurs critiques pour l'émergence de la maladie. Dans ce contexte, l'Institut Pasteur (Paris) coordonne le projet régional ECOMORE 2 financé par l'AFD. Des équipes de l'Institut national d'hygiène et d'épidémiologie (NIHE) d'Hanoï, au Vietnam, et du *National Health Laboratory* (NHL) birman, réalisent actuellement une étude comparative des risques de contamination en milieu urbain et dans les zones rurales en voie d'urbanisation, des lieux particulièrement touchés par les fortes pluies et les inondations.

À l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC), région où la leptospirose est hyperendémique, les recherches se concentrent sur le rôle de l'environnement en tant que facteur majeur de contamination humaine. Plutôt que d'étudier la leptospirose comme une zoonose, il convient en réalité de la considérer comme une infection



CRISE DE LA LEPTOSPIROSE : L'URGENCE DE LA SENSIBILISATION

Bien que la leptospirose ne puisse pas être éradiquée puisqu'il est impossible d'éliminer le rat, qui constitue son réservoir, son fardeau peut être sensiblement allégé *via* un meilleur accès au diagnostic et des interventions publiques telles que des actions sociales et sanitaires et l'allocation de fonds spécifiques.

En 2018, dans le cadre de la sensibilisation à cette maladie négligée, la leptospirose a été identifiée par le conseil d'administration du Réseau comme un modèle pour une mobilisation du Réseau à l'échelle mondiale selon une approche écosystémique *one health*. L'objectif principal est de s'attaquer aux spécificités de cette maladie et de ses déterminants à mesure qu'ils apparaissent dans les différents écosystèmes où le Réseau est établi. Un programme complet est en cours d'élaboration à cette fin.



bactérienne liée aux écosystèmes. La capacité des différents écosystèmes terrestres et aquatiques à favoriser la survie des *Leptospira* est actuellement à l'étude à l'IPNC, où les chercheurs ont isolé 18 nouvelles espèces du genre⁽³⁾⁽⁵⁾. Ces travaux aident à déterminer l'habitat hydrotellurique préféré des leptospires virulents pour aboutir à des stratégies de gestion des risques.

L'Institut Pasteur de Montevideo, en Uruguay, étudie la leptospirose selon trois approches complémentaires : la recherche fondamentale, la microbiologie vétérinaire et la génomique microbienne. La compréhension du mode de déplacement des leptospires dans l'eau et de la manière dont ils ressentent leur environnement et réagissent (notamment en termes de régulation de la virulence) guide les efforts de la recherche fondamentale dans la découverte des mécanismes responsables de la maladie. L'Uruguay figurant parmi les dix premiers exportateurs mondiaux de bœuf, la leptospirose qui sévit au sein des troupeaux ($\approx 20\%$ des bovins sont infectés) a d'importantes répercussions économiques. Plus de 65 souches pathogènes ont été récemment isolées dans le cheptel de bœufs et de vaches laitières, soulignant l'urgence de reformuler des vaccins vétérinaires qui protégeront indirectement de la leptospirose humaine⁽⁴⁾. Le séquençage du génome entier de l'ensemble de ces souches améliorerait le diagnostic en associant la génétique et les variations des réponses sérologiques.

L'Institut Pasteur possède une longue expérience de la recherche sur la leptospirose : le test de microagglutination (MAT) – test de référence pour le diagnostic sérologique de la maladie – a été développé par Martin et Pettit en 1917. Le seul vaccin humain commercialisé a quant à lui été produit dans les années 80.

Aujourd'hui, l'unité Biologie des spirochètes, qui a décrit plusieurs facteurs de virulence, est un leader reconnu dans le domaine de la génétique des *Leptospira*. Cette unité comprend notamment le Centre national de référence de la leptospirose. En comparant les génomes de *Leptospira* isolés à partir de différentes sources environnementales du monde entier, son équipe a identifié, il y a peu, plusieurs nouvelles espèces de *Leptospira* avec l'aide d'un nouveau groupe junior du Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie de l'INRS au Canada⁽⁵⁾. Partageant leurs connaissances et leurs données au travers du Réseau, ils poursuivent leurs efforts communs pour comprendre l'évolution de ce sous-ensemble d'espèces en pathogènes et leur adaptation à différents hôtes.

¹ Leptospirosis under the bibliometrics radar: evidence for a vicious circle of neglect. Goarant C. & al. Journal of Global Health, juin 2019. Doi : 10.7189/jogh.09.010302.

² Réaction en chaîne par polymérase.

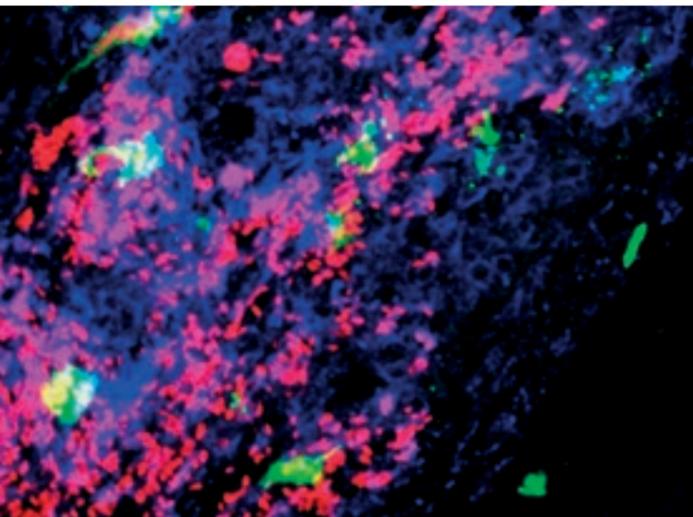
³ Deciphering the unexplored *Leptospira* diversity from soils uncovers genomic evolution to virulence. Thibeaux R., Iraola G. et al. Microbial Genomics, 3 janvier 2018. Doi : 10.1099/mgen.0.000144.

⁴ Isolation of pathogenic *Leptospira* strains from naturally infected cattle in Uruguay reveals high serovar diversity, and uncovers a relevant risk for human leptospirosis. Zaranonelli L., Suanes A., Meny P., Buroni F. et al. PLoS Neglected Tropical Diseases, 13 septembre 2018. Doi : 10.1371/journal.pntd.0006694.

⁵ Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. Vincent A.T., Schiettekatte O. et al. PLoS Neglected Tropical Diseases, 23 mai 2019. Doi : 10.1371/journal.pntd.0007270.

Combattre un fléau planétaire, les leishmanioses

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires zoonotiques causées par des parasites du genre *Leishmania*, dont il existe plusieurs espèces. Ces parasites sont des organismes unicellulaires classés dans le même domaine d'eucaryotes que les animaux et... les humains. Soigner la leishmaniose est, de ce fait, particulièrement difficile car les traitements, auxquels les leishmanies sont de plus en plus résistantes, sont aussi très toxiques pour l'homme.

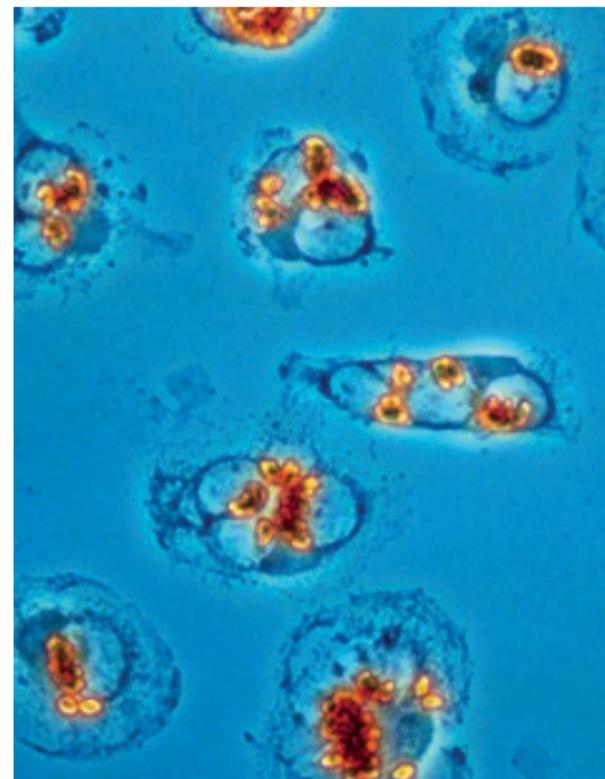


UNE MALADIE NÉGLIGÉE QUI FRAPPE LES PLUS PAUVRES

Le nombre de personnes atteintes de leishmaniose dans le monde est estimé par l'OMS à 12 millions, et l'on enregistre deux millions de nouveaux cas par an. Elle serait la cause de 50 000 à 70 000 morts chaque année. Mais ces chiffres sont vraisemblablement sous-estimés : il existe de grandes zones endémiques où les personnes atteintes sont particulièrement nombreuses et ces zones dessinent également la carte de la pauvreté : Amérique du Sud, Maghreb, Afrique de l'Est, Inde (la mortalité due à la leishmaniose étant particulièrement importante sur ces deux derniers territoires). La leishmaniose concerne donc surtout des populations ayant peu accès au diagnostic médical et donc aux traitements appropriés. Mais aujourd'hui, les modifications environnementales comme l'urbanisation et le changement climatique impactent l'épidémiologie de ces maladies et pointent le besoin de soutenir la recherche pour combattre efficacement les leishmanioses.

Ces parasites, qui peuvent persister longtemps chez leurs hôtes et souvent de façon asymptomatique, sont responsables de maladies chroniques, parfois très incapacitantes, voire mortelles. C'est pourquoi leur coût pour l'économie, encore mal appréhendé (voir l'encadré), devrait probablement être conséquent.

Transmis par des insectes, les phlébotomes, les parasites peuvent être responsables de trois formes de leishmaniose : cutanée (avec des ulcérations et des lésions défigurantes pouvant s'infecter), muco-cutanée (qui touche principalement le nez), et viscérale. Cette dernière est létale si elle n'est pas correctement traitée. Elle est souvent confondue avec le paludisme, car elle provoque de la fièvre, une perte de poids liée au manque d'appétit, et une inflammation du foie et de la rate.



Gérald Spaeth

Directeur de l'unité Parasitologie moléculaire et signalisation, Institut Pasteur



Comment la leishmaniose s'adapte-t-elle à son environnement ?

Au Maghreb, qui compte des milliers de nouveaux cas chaque année, c'est un véritable problème de santé publique, tandis que la France n'enregistre encore qu'une centaine de malades par an. La maladie est désormais considérée comme une maladie émergente en Europe en raison, notamment, de la modification de différents facteurs environnementaux et climatiques. Les parasites ne sont pas très pathogènes pour l'homme et infectent principalement les chiens. Cependant, la recrudescence de cas humains dans certaines régions est aussi liée à l'extraordinaire plasticité génomique de ces parasites, qui s'adaptent rapidement aux changements environnementaux et développent fréquemment des chimiorésistances aux traitements antiparasitaires. Mieux comprendre les mécanismes d'adaptation de la leishmaniose est au cœur du projet LeISHield développé par l'Institut Pasteur.

Comment s'organise la lutte contre la leishmaniose dans le Réseau International des Instituts Pasteur ?

Nous avons commencé par collaborer avec les chercheurs qui travaillaient

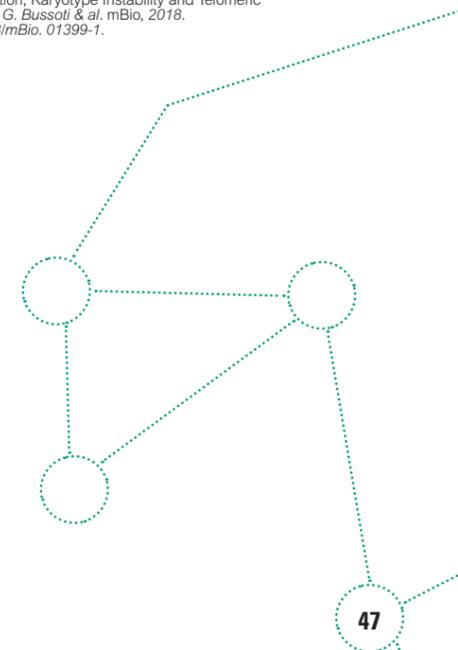
sur ce sujet au sein du Réseau, avec pour objectif d'étudier la variabilité phénotypique des leishmanies. Ce travail de collaboration a donné lieu à un site internet, LeishRIIP (www.leishriip.org), qui met en réseau nos connaissances actuelles sur ces maladies. Puis un groupe de chercheurs s'est chargé de développer le projet LeISHield, dont le but était d'expliquer les changements génétiques observés dans les isolats de leishmanies collectés dans les différents instituts du Réseau. Nous avons ainsi mis en évidence un mécanisme d'instabilité génomique unique de ces parasites. Les travaux réalisés lors de la phase pilote du projet, qui comprenait alors 16 partenaires, dont les instituts de Paris, du Maroc, d'Algérie, de Tunisie, hellénique et la Fiocruz au Brésil, ont pu être valorisés et partagés au travers d'une publication récente⁽¹⁾.

En quoi le programme Horizon 2020 favorise-t-il les travaux de recherche ?

En 2017, nous avons obtenu un financement de l'Union européenne de 1,7 M€ sur quatre ans, dans le cadre de son programme de recherche et d'innovation Horizon 2020. Le projet pilote LeISHield est alors devenu le H2020 LeISHield-MATI (un acronyme pour Maroc, Algérie, Tunisie, Iran), un projet qui a démarré

en avril 2018 (www.leishield.org). Il est destiné à mettre en œuvre des mobilités de personnels, des transferts de technologies, et d'établir des collaborations entre les chercheurs. Son champ de recherche est géographiquement plus restreint qu'auparavant, mais il s'est enrichi de trois nouveaux thèmes de recherche : la transmission du parasite par les insectes, les animaux réservoirs potentiels dans les zones endémiques, et la réponse immunitaire de l'homme.

¹ Leishmania Genome Dynamics during Environmental Adaptation Reveal Strain-Specific Differences in Genes Copy Number Variation, Karyotype Instability and Telomeric Amplification. G. Bussotti & al. mBio, 2018. DOI : 10.1128/mBio.01399-1.



Malnutrition chronique chez l'enfant : une signature bactérienne intestinale inédite

La malnutrition chronique, souvent associée à une inflammation de l'intestin grêle, touche chez les moins de 5 ans un enfant sur quatre. Principale cause de mortalité infantile dans les pays à faible revenu, elle est également responsable d'importantes anomalies de développement. Pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la malnutrition chronique et améliorer sa prise en charge, le projet Afribiota s'est mis en place en 2016, mené par les instituts de Paris, de Madagascar et de Bangui. Ses premiers résultats ont été publiés en 2018 dans la revue PNAS.

L'étude révèle les désordres subis par le microbiote des enfants malnutris, ainsi que l'existence d'une signature bactérienne intestinale surprenante, caractérisée par la présence massive de bactéries d'ordinaire inféodées au nez et à la bouche.

La malnutrition chronique est responsable de plus de trois millions de morts chaque année dans le monde et entraîne des anomalies de développement cognitif et physique, comme des retards de croissance, difficiles à combler. En effet, la malnutrition chronique n'est pas uniquement liée à des problèmes d'alimentation, mais également à des problèmes immunitaires et d'inflammation chronique de l'intestin. Les chercheurs se sont intéressés à la flore intestinale des enfants afin de caractériser les populations bactériennes qui colonisent l'intestin grêle des enfants malnutris.

Chez ces enfants, il existe une inflammation de l'intestin. Les villosités de l'intestin grêle, en particulier, s'atrophient et ce dernier ne remplit plus correctement son rôle dans la digestion et

l'absorption des nutriments. « On ne savait pas à quel point les populations bactériennes habituellement résidentes étaient modifiées », indique Philippe Sansonetti, médecin et chercheur en microbiologie au sein de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire qu'il dirige à l'Institut Pasteur, et Professeur au Collège de France.

Le microbiote de 980 enfants vivant à Tananarive (Madagascar) et à Bangui (République centrafricaine), avec et sans problème de malnutrition chronique, ont été analysés. Des cultures bactériennes et des analyses métagénomiques, susceptibles de dévoiler l'ensemble des espèces microbiennes en présence, ont apporté des résultats étonnants : « On s'attendait à voir chez les enfants malnutris une augmentation des bactéries entéropathogènes, comme *Campylobacter*, *shigelles* ou encore *salmonelles*, commente Pascale Vonaesch, docteur en microbiologie au sein de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire de l'Institut Pasteur. *Mais en aucun cas des bactéries de la sphère oropharyngée !* ». Ce type de phénomène a déjà été observé pour certaines maladies inflammatoires de l'intestin ou le cancer du côlon,

AFRIBIOTA est soutenu par la Fondation d'entreprise Total, Odyssey Reinsurance Company, l'Institut Pasteur, la Nutricia Research Foundation, la Fondation Petram, la Bill & Melinda Gates Foundation.



mais jamais des migrations aussi massives. « Ces bactéries sont dix à 100 fois plus nombreuses que chez les témoins », précise Philippe Sansonetti.

Ainsi, les bactéries de la sphère oropharyngée ont franchi les barrières qui les confinent d'ordinaire au rhino-pharynx et à la bouche, pour migrer et coloniser l'estomac et l'intestin. Cette migration massive et inhabituelle est observée chez les enfants malnutris indépendamment de leur origine, qu'ils soient malgaches ou centrafricains, de leurs habitudes alimentaires et de leur environnement.

On sait que les enfants touchés par la malnutrition ont aussi souvent une mauvaise hygiène buccale et des rhino-pharyngites à répétition. De premières hypothèses se dessinent : « Il pourrait y avoir une surcroissance de la flore buccale et rhino-pharyngée qui serait ensuite avalée et arriverait, faute de contrôle efficace, vers le système digestif », avance Philippe Sansonetti. Ces informations sont utiles pour ensuite pouvoir délivrer des messages de prévention efficaces.

À terme, cette signature bactérienne intestinale, à laquelle s'ajouteront les données des études épidémiologiques, immunologiques, anthropologiques et du développement psychomoteur, devrait aider à mieux cerner les causes de la malnutrition chronique, à en faciliter le diagnostic et finalement à mieux traiter ce fléau mondial.

Pour une meilleure prise en charge des déficits immunitaires primitifs en Tunisie

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) entraînent des anomalies affectant le développement et/ou la maturation des cellules du système immunitaire. Il s'agit de plus de 300 maladies génétiques différentes, fréquentes en Tunisie du fait du fort taux de consanguinité. Elles touchent principalement les enfants en bas âge, qui sont l'objet notamment d'infections répétées et sévères pouvant être mortelles. Face à ces maladies, une équipe de l'Institut Pasteur de Tunis dirigée par le Pr Ridha Barbouche mène des recherches pour améliorer leur diagnostic, traitement et prévention. Le projet ATun-DIPs (amélioration de la prise en charge des enfants tunisiens atteints de déficits immunitaires primitifs) financé par la Principauté de Monaco a pour objectif de renforcer les capacités de diagnostic et de prise en charge des enfants atteints de DIPs dans les régions du centre et du sud de la Tunisie.

Le projet a permis de constater une progression nette du nombre de cas de patients suspects de DIPs : 521 en 2017

(plus 19% par rapport à 2016). Le nombre de nouveaux cas dont le diagnostic a pu être confirmé par l'investigation immunologique a progressé de 60 cas en 2016 à 67 cas en 2017. En effet, la sensibilisation des différents acteurs de la prise en charge des DIPs réalisée dans le cadre de ce projet a contribué à une meilleure connaissance de ces maladies à travers les formations ciblant les médecins, les infirmiers et les familles de patients.

Enfin, la création, à l'occasion du projet, d'une association de patients est un gain majeur pour la pérennité de cette action. Une seconde phase est envisagée afin d'améliorer le diagnostic moléculaire – qui aidera à confirmer un nombre significatif de cas non étiquetés – et d'étendre l'action du projet vers les régions nord et ouest du pays en partenariat avec la Faculté de médecine de Tunis.





Développer

Les instituts du Réseau contribuent au renforcement des capacités scientifiques, notamment à travers la formation. Dans un contexte international compétitif, le Réseau s'attache également à développer ses ressources technologiques et à mettre en place des programmes collaboratifs pour faire émerger les scientifiques de demain.



En 2017, l'Institut Pasteur de Madagascar a été en première ligne pour endiguer l'épidémie de peste qui sévissait sur la grande île. Nous pourrions citer encore bien d'autres exemples témoignant de la mobilisation du Réseau aux côtés de ses partenaires locaux, internationaux et bien entendu avec le soutien de l'Institut Pasteur. Au-delà de ces situations d'urgence, partout où ils sont implantés, les instituts du Réseau ont vocation à répondre dans la durée aux préoccupations locales de santé. Ils le font par leurs recherches mais aussi en formant de jeunes chercheurs locaux. Cette formation par la recherche est une des missions fondamentales de l'Institut Pasteur et du Réseau, et une des conditions indispensables au renforcement des systèmes de santé. »

PR FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSE,
Présidente d'honneur du Réseau International des Instituts Pasteur
Cérémonie des 130 ans de l'Institut Pasteur, le 14 novembre 2018

Former les ressources humaines et accompagner les carrières scientifiques

Le Réseau participe à la formation des scientifiques et les accompagne dans leur carrière depuis de nombreuses années au travers de cours et de programmes de mobilité. Fidèles à la mission pasteurienne d'enseignement, les instituts du Réseau contribuent au renforcement des capacités scientifiques et des ressources humaines dans le monde afin de pérenniser leur action au service des populations.

LA FORMATION : UNE PRIORITÉ POUR LE RÉSEAU

Des programmes de formation sont dispensés dans les instituts en partenariat avec les universités nationales et les acteurs locaux de la recherche scientifique et sont ouverts aux chercheurs, techniciens ou étudiants d'autres institutions. De nombreux instituts du Réseau sont laboratoires d'accueil d'étudiants des universités en licence, master, thèse de doctorat. Les chercheurs des instituts du Réseau participent aussi à la formation des spécialistes par des cours et des séminaires dans les enseignements de 3^e cycle. Plusieurs centres dédiés à la formation et à l'accueil des stagiaires existent dans le Réseau (Cameroun, Madagascar, Niger, Côte d'Ivoire, Bangui, Cambodge, Corée, Vietnam, Montevideo,...).

ENCOURAGER LA MOBILITÉ

La Direction internationale de l'Institut Pasteur offre chaque année des financements (programme Calmette & Yersin) et des aides à la mobilité afin de promouvoir et faciliter la réalisation de thèses, de post-doctorats, de stages et de formations au sein d'un institut du Réseau pour les scientifiques (étudiants, chercheurs, ingénieurs et techniciens).

Pour renforcer ses relations avec le Réseau, l'Institut Pasteur a initié en 2014 un programme visant à offrir l'opportunité pour chaque chercheur nouvellement recruté de réaliser une mission scientifique de trois mois dans un institut du Réseau. En 2017 et 2018, cela a concerné huit nouveaux recrutés.

Le **programme doctoral et post-doctoral Calmette & Yersin** finance des mobilités de courte durée (stages et études) et de longue durée (doctorat et post-doctorat) pour les scientifiques et les étudiants souhaitant se former et travailler au sein d'un institut du Réseau. Son objectif principal est de favoriser les échanges de scientifiques du Réseau en son sein.

Fruit d'un partenariat entre la Fondation de France et l'Institut Pasteur, **les bourses de la Fondation Pierre Ledoux Jeunesse Internationale** financent des stages de recherche biomédicale pour les étudiants de nationalité française dans un pays aux ressources limitées au sein du Réseau.



L'association **Pasteur International Network** finance entre dix et 20 cours par an, organisés par les instituts membres. Par exemple, un cours international d'entomologie médicale se tient dans le Réseau à l'Institut Pasteur du Laos depuis 2018 en alternance avec le cours de l'Institut Pasteur (Paris). Cette même année, le cours d'entomologie médicale de l'Institut Pasteur a célébré ses 30 ans. Depuis 1988, ce cours, sous ses différentes formes, a accueilli 173 étudiants dont 38 % venant du Réseau International des Instituts Pasteur et près d'un tiers provenant d'Afrique.

FORMER ET SENSIBILISER À L'UTILISATION DES DONNÉES OMIGUES À TRAVERS LE PROJET H2020 PHINDACCESS⁽¹⁾

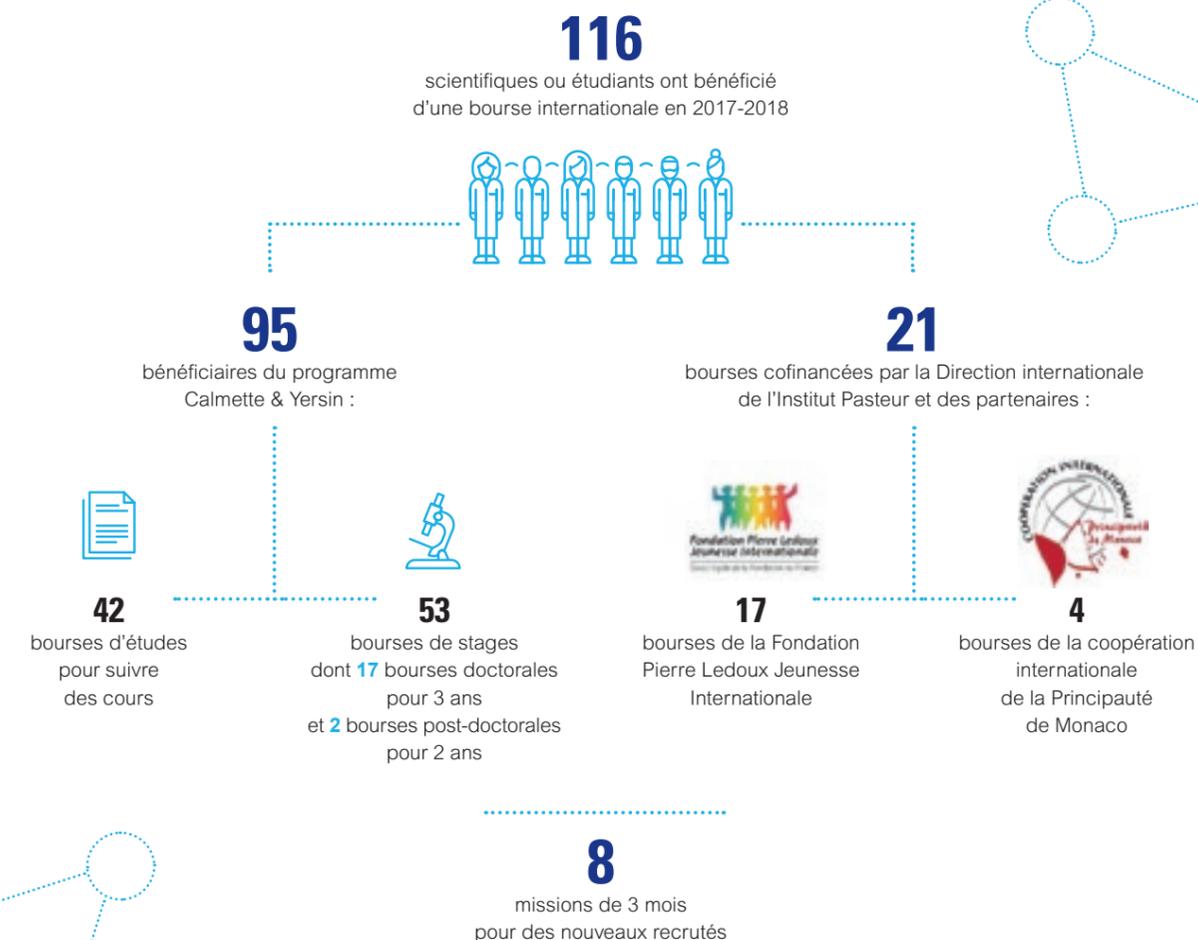
Afin de développer des outils, de surveillance optimisés pour mieux contrôler les maladies infectieuses telles que la leishmaniose, la tuberculose, etc., l'Institut Pasteur de Tunis (IPT) coordonne le projet PHINDaccess. Différentes actions seront menées entre 2018 et 2021, en étroite collaboration avec l'Institut Pasteur, le *Centre for Genomic Regulation* (CRG), le *Max Planck Institute for Molecular Genetics* (MPG) et le *Robert Koch Institute* (RKI). Ce projet a pour objectif de positionner l'IPT comme centre d'excellence dans le domaine de l'analyse et de l'exploitation des données omiques appliquées à l'étude des maladies infectieuses et des interactions hôte-pathogène, grâce à l'organisation de formations, de stages, de missions d'expertise et à des actions de dissémination scientifique.

¹ www.phindaccess.org

UN ENGAGEMENT À LONG TERME

La Direction internationale de l'Institut Pasteur s'engage dans le développement des parcours professionnels des chercheurs du Réseau avec notamment la mise en œuvre de programmes destinés à attirer de jeunes scientifiques de talent et faire émerger

des leaders scientifiques (*voir pages 54-56*). En parallèle, une réflexion sur un label international des cours pasteurien est menée dans le but de souligner la spécificité et la qualité des enseignements pasteurien aux yeux de la communauté internationale.



Les groupes de recherche à 4 ans (G4) pour développer des projets innovants

Modèle unique de coopération en santé, le Réseau International des Instituts Pasteur rassemble une communauté humaine et scientifique mobilisée sur des priorités de santé tant locales qu'internationales. Afin d'accompagner les talents de demain dans le Réseau, un programme de financement spécifique a été mis en place en 2013, les groupes de recherche à quatre ans (G4). Depuis son démarrage, sept G4 ont été créés.

UN TREMPLIN POUR LES CHERCHEURS

Le programme de financement sur quatre ans de groupes de recherche (G4) offre la possibilité à de jeunes scientifiques de haut niveau de s'installer dans le Réseau International des Instituts Pasteur. Les chercheurs y développent leurs projets de recherche ambitieux autour d'une équipe compétitive qu'ils sont amenés à composer. Le G4 constitue un atout majeur pour lancer sa carrière au sein du réseau.

UNE RECHERCHE INTERNATIONALE DYNAMISÉE

La création d'un G4 participe à l'émergence de nouvelles expertises et/ou au renforcement de compétences par la formation des équipes locales au sein des instituts d'accueil. Elle favorise la recherche transdisciplinaire, les partenariats scientifiques régionaux, nationaux et internationaux. Le groupe à quatre ans apporte également une visibilité internationale accrue pour les instituts concernés.

La **sélection** du G4 est réalisée par un comité qui évalue les dossiers de candidature obtenus suite à un **appel à candidatures** ouvert aux jeunes chercheurs ayant une expérience de post-doctorat à l'international et souhaitant développer leur carrière au sein du Réseau. Celui-ci est défini conjointement avec les partenaires et il offre une possibilité de cofinancement par un organisme tiers. Un comité de pilotage assure l'accompagnement du lauréat et le suivi de la progression du G4.

LES GROUPES DE RECHERCHE

Lawrence Ayong / G4 2013-2017

Centre Pasteur du Cameroun / Groupe de recherche Malaria

Ousmane Ndiath / G4 2013-2017

Institut Pasteur de Madagascar / Contrôle vectoriel de la malaria

Tineke Cantaert / G4 2015-2019

Institut Pasteur du Cambodge / Groupe de recherche Immunologie

Cheikh Loucoubar / G4 2015-2019

Institut Pasteur de Dakar / Biostatistique, bioinformatique et modélisation

Gary Wong / G4 2018-2022

Institut Pasteur de Shanghai / Académie chinoise des sciences / Coopération renforcée dans le domaine des maladies émergentes et infectieuses

Jean-Pierre Peron / G4 2019-2023

Plateforme scientifique Pasteur-Université de São Paulo / Neuro-immunologie des arbovirus

Amy Bei / G4 2019-2023

Institut Pasteur de Dakar / Évaluation de l'accès au candidat vaccin en Afrique de l'Ouest



Tineke Cantaert

Groupe de recherche à quatre ans (G4) Immunologie
Institut Pasteur du Cambodge



Quel G4 avez-vous mis en place ?

Début 2015, j'ai créé mon propre groupe de recherche à quatre ans (G4) à l'Institut Pasteur du Cambodge. L'objectif était de renforcer la recherche en immunologie fondamentale au sein du Réseau sur les maladies infectieuses des pays à revenu faible ou moyen. La dengue est une maladie arbovirale à fort impact socio-économique dans des pays comme le Cambodge. Elle ne se manifeste pas chez tous les individus infectés et est probablement due à une réponse immunitaire aberrante. Les recherches de mon G4 ont porté sur la définition d'un schéma de réponse immunitaire protectrice et sur les mécanismes conduisant à une pathologie après infection. En effet, de nombreux défis sont à relever dans ce domaine tels que l'identification des biomarqueurs d'une réponse immunitaire protectrice et la mise en place de nouveaux outils pour le suivi des cas afin de mieux comprendre la maladie en vue de développer de nouveaux vaccins.

Quels sont les résultats obtenus et les prochaines étapes ?

En collaboration avec des chercheurs de l'Institut Pasteur du Cambodge et de l'Institut Pasteur Paris, nous avons identifié des signatures immunitaires spécifiques associées à une réponse immunitaire protectrice après une infection. Les différences observées

dans la réponse immunitaire adaptative chez les individus asymptomatiques contribueraient à contenir le virus et à éviter le développement de l'immunopathologie. En réexaminant le comportement du virus, nous avons montré que l'infection altère les fonctions des cellules immunitaires B indépendamment des anticorps. Avec des chercheurs de l'université de Groningen, aux Pays-Bas, nous avons identifié un nouveau récepteur du virus et décrit son rôle dans le processus de la maladie. Nous étudions aujourd'hui de nouveaux biomarqueurs pour évaluer la gravité de la maladie, utilisables pour la gestion du patient en lien avec le Réseau. Forts de ces résultats, nous travaillons avec l'université Rockefeller (États-Unis) et l'Institut Pasteur à Paris pour approfondir les signatures immunitaires. En parallèle, nous envisageons de tester un nouveau candidat vaccin contre la dengue dans un modèle primate non humain avec des chercheurs de l'hôpital médical St. Luke's, aux Philippines, et l'Institut Pasteur à Paris.

En quoi le G4 a-t-il été un tremplin pour votre carrière et représente-t-il un atout au niveau local ?

Le G4 m'a offert la possibilité de mettre en place ma propre recherche à l'Institut Pasteur du Cambodge. Le succès du G4

est dû à un fort soutien local de la part de la direction et des groupes de recherche de l'Institut Pasteur du Cambodge tels que l'unité de Virologie et l'unité d'Épidémiologie et de santé publique. Ils m'ont soutenue pour faire le lien entre la recherche de terrain et la recherche en laboratoire. Grâce aux collaborations initiées et aux résultats j'ai obtenu un poste au *Howard Hughes Medical Institute/Wellcome International Research Scholar* en 2017 et j'ai reçu le prix de début de carrière en R&D en vaccinologie en 2018 de l'Union internationale des sociétés d'immunologie. Ces subventions assureront la poursuite de la recherche, le G4 ayant pris fin. En octobre 2018, le G4 a fusionné avec la plateforme d'immunologie de l'Institut Pasteur du Cambodge pour former une nouvelle unité. La recherche sur la réponse immunitaire de l'hôte aux maladies infectieuses à l'Institut Pasteur du Cambodge en est ainsi renforcée. De plus, nous sommes très attachés à poursuivre la formation des étudiants cambodgiens et régionaux en master et PhD que nous accueillons dans notre équipe.



Le G4 est une excellente initiative pour l'accompagnement des jeunes scientifiques. Il offre un environnement propice au démarrage de projets de recherche innovants et à haute valeur ajoutée pour l'institut d'accueil. »

Gary Wong, Institut Pasteur de Shanghai, Académie chinoise des sciences, G4 2018-2022



Des unités mixtes internationales pour renforcer les partenariats

En 2016, des unités mixtes internationales ont été créées dans le but de construire ou renforcer les partenariats scientifiques internationaux. Elles associent une équipe de l'Institut Pasteur et une équipe d'une institution internationale ou du Réseau. Pour renforcer ce dispositif et développer des actions mettant en œuvre la stratégie scientifique du Réseau et/ou répondant aux enjeux de santé publique prioritaires régionaux, l'Institut Pasteur soutiendra la création de nouvelles unités mixtes internationales, qui deviennent les *Pasteur International Joint research Units (PIU)*.

PROMOUVOIR DES PARTENARIATS D'EXCELLENCE À L'INTERNATIONAL

Une PIU est une « unité virtuelle » qui vise à réunir une équipe pasteurienne et au moins une équipe de recherche internationale ayant des compétences et des expertises complémentaires pour élaborer des programmes de recherche sur des sujets d'intérêt commun et mobiliser des financements nationaux ou internationaux afin de mettre en œuvre leurs projets de recherche communs. Construites autour de projets scientifiques sélectionnés pour leur qualité, ces unités facilitent les interactions scientifiques, la mobilité, notamment de jeunes chercheurs, et donnent plus de visibilité aux équipes de recherche impliquées. Une PIU est destinée à encadrer un partenariat sur cinq ans et à faciliter la mobilité des scientifiques entre instituts partenaires et les échanges avec les universités et les instituts de recherche locaux.



LES STRUCTURES CRÉÉES

2016

Malaria Translational Research Unit (MTRU)

Évolution et adaptation de parasites du genre *Plasmodium* à leur hôte. Jean-Christophe BARALE, Institut Pasteur (Paris), et Didier MÉNARD/Benoît WITKOWSKI, Institut Pasteur du Cambodge.

Integrative Microbiology of Zoonotic Pathogens Unit (IMiZA)

La leptospirose et la persistance des leptospires dans l'environnement. Mathieu PICARDEAU, Institut Pasteur (Paris), et Alejandro BUSCHIAZZO, Institut Pasteur de Montevideo.

Inflammation and Leishmania Infection Unit (InflaLeish)

Étude des interactions des parasites du genre *Leishmania* avec leur hôte. Gérald SPAETH, Institut Pasteur (Paris), et Guangxun MENG, Institut Pasteur de Shanghai – Académie chinoise des sciences.

Vaccinomics Unit

Compréhension des mécanismes immunologiques impliqués dans l'hétérogénéité de la réponse aux vaccins. Anavaj SAKUNTABHAI, Institut Pasteur (Paris), et Fumihiko MATSUDA, université de Kyoto, Japon.

2017

Artificial Virus Evolution Unit (AVENUe) :

Étude de l'évolution naturelle des virus avec la biologie synthétique. Marco VIGNUZZI, Institut Pasteur (Paris), et Benjamin TENOEVEER, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, États-Unis.

2018

Mucosal Immunomics Laboratory (MIL)

Facteurs génétiques environnementaux et microbiome local impliqués dans la réponse immunitaire respiratoire. Lars ROGGE, Institut Pasteur (Paris), et Hiroshi KIYONO, Institut des Sciences Médicales à l'université de Tokyo (IMSUT), Japon.

Des plateformes scientifiques pour partager les ressources

Les instituts du Réseau International des Instituts Pasteur disposent de plateformes scientifiques pour mener des recherches de pointe et centraliser leurs ressources. Ils sont de plus en plus amenés à mutualiser leurs infrastructures pour partager leur expertise à travers le Réseau.

En Guyane, un vectopole dédié à l'écologie des vecteurs

Inauguré en 2014, ce bâtiment de 500 m² poursuit la tradition de l'Institut Pasteur d'entomologie médicale en Guyane, qui remonte aux années 40. Dans cette lignée historique, le vectopole amazonien Émile Abonnenc mène des travaux de taxonomie moléculaire pour le décryptage des quelque 80 espèces locales de moustiques du genre *Culex*. Une autre de ses missions est de surveiller la résistance des moustiques vecteurs et d'en comprendre les mécanismes. Plus récemment, il s'est axé sur l'étude de la compétence vectorielle pour la transmission des arbovirus, comme ceux du chikungunya, du Zika, de la dengue et de la fièvre jaune, ainsi que les modifications de comportements associées. Pour mener à bien ces travaux, le vectopole dispose, en dehors

de laboratoires de biologie, d'un espace dédié aux insecticides, d'une collection unique de spécimens de moustiques d'une valeur inestimable, et d'un insectarium de sécurité biologique de niveau 3 destiné à réaliser des infections expérimentales d'insectes et de tester l'utilisation de la bactérie *Wolbachia* sur les espèces ou souches locales (voir page 35). Il accueille également depuis 2017 un groupe à cinq ans (G5) qui mène des études sur les bactéries spécifiques des moustiques⁽¹⁾.

¹ <https://www.pasteur-cayenne.fr/la-recherche/nos-equipes/uem/vectopole/>

En Corée et à Lille, des plateformes de criblage pour la découverte de nouveaux médicaments

L'utilisation des technologies d'imagerie pour le dépistage phénotypique chimicogénomique est une expertise reconnue de l'Institut Pasteur de Corée⁽¹⁾. Cela implique la réaction simultanée d'un grand nombre de molécules (> 500 000) avec les cultures cellulaires et l'observation du résultat. Ces technologies sont utilisées dans le cadre de la recherche fondamentale et pour la découverte de nouveaux médicaments à des fins thérapeutiques. L'Institut Pasteur de Corée se concentre actuellement sur des maladies telles que la tuberculose, l'hépatite, la grippe, le cancer, la dengue et les maladies orphelines, ainsi que sur les maladies émergentes.

Une plateforme similaire est mise en place à l'Institut Pasteur de Lille⁽²⁾. Elle a pour mission de concevoir et d'étudier des composés destinés à cibler de nouvelles molécules pour le traitement des maladies infectieuses et métaboliques. Pour cela, l'institut dispose d'une « chimiothèque » de plus de 90 000 composés et de différentes unités de criblage.

¹ http://www.ip-korea.org/RDPI/lab_screening.php
² <https://www.pasteur-lille.fr/recherche-medicale/plateforme-technologique/>



À Paris, la recherche biologique à l'heure du *big data*

L'outil informatique est désormais si puissant, et les masses de données si importantes, que la modélisation et l'analyse statistique pourraient même parfois se substituer aux expériences en laboratoire. Voir les surpasser en termes d'efficacité... L'Institut Pasteur s'est donc engagé dans le traitement du *big data* dès 2015 avec la création à Paris du Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI), devenu département Biologie computationnelle⁽¹⁾. Cette plateforme scientifique fonctionne à la fois comme prestataire de services, pour analyser et modéliser à la demande les données biologiques collectées sur le terrain par les équipes du Réseau International des Instituts Pasteur, et comme centre de recherche à part entière. Le département coordonne ainsi le projet INCEPTION (*INstitute Convergence: Emergence of Pathology Through Individuals and Populations*). Il s'agit d'utiliser l'énorme masse de données issues de la biologie

expérimentale, de la santé publique ou des recherches cliniques, pour comprendre et surveiller l'apparition de maladies dans les populations et chez les individus. Depuis 2018, les équipes ont rejoint l'un des deux bâtiments du campus parisien formant l'ensemble « Omics », le second étant occupé par le pôle « Biomix », dédié au séquençage. Ce dernier opère dans cinq domaines : la génomique (séquençage d'ADN de microorganismes, bactéries, champignons, parasites et virus), la transcriptomique (analyse des ARN), l'épigénomique (l'analyse des modifications épigénétiques de l'ADN), le génotypage (analyse des polymorphismes génétiques chez l'homme et la souris) et la métagénomique (caractérisation des communautés de microorganismes).

¹ <https://www.pasteur.fr/fr/inos-missions/recherche/departement-biologie-computationnelle>

Des collections biologiques uniques

Le Réseau abrite de nombreuses ressources biologiques. Par exemple, à Bruxelles, Sciensano héberge l'une des plus importantes collections de souches fongiques BCCM/IHEM d'intérêt médical au monde. Collection publique créée en 1980, elle rassemble près de 16 000 références, représentant plus de 1 500 espèces différentes. Elle comprend des levures et moisissures pathogènes, des espèces produisant des myco-toxines ou responsables d'allergies, ainsi que des contaminants

de l'environnement humain⁽¹⁾. L'effort de valorisation des collections biologiques s'est traduit par la mise en place du projet pilote PIBnet⁽²⁾ (*voir témoignage ci-contre*) regroupant huit instituts du Réseau⁽³⁾.

¹ <http://bccm.belspo.be/about-us/bccm-ihem>
² Pasteur International Bioresources Network : <http://www.msdavenir.fr/programme-de-recherche/projet-pibnet/>
³ Côte d'Ivoire, Guinée, Madagascar, Tunisie, Sénégal, Cameroun, Cambodge, France – Guyane.



Spencer Shorte

Directeur scientifique de l'Institut Pasteur de Corée



Pourquoi les instituts du Réseau se sont-ils dotés de plateformes scientifiques ?

Tout simplement parce que le partage des ressources entre différents instituts et d'autres partenaires réduit les coûts et optimise l'utilisation du matériel, ainsi que l'expertise nécessaire. Si chaque institut devait acquérir tous les équipements dont il a besoin pour mener ses recherches, non seulement cela coûterait des sommes considérables, mais ces équipements seraient sans doute également sous-utilisés.

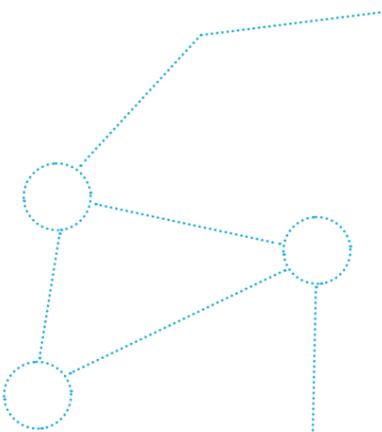
C'est une démarche plutôt novatrice...

Oui, le partage de ressources entre différents acteurs est une démarche assez récente dans le monde scientifique, mais en la matière, l'Institut Pasteur a été un vrai précurseur : sa première plateforme scientifique a été créée dès 1929, à Marne-la-Coquette (France). Il s'agissait d'un laboratoire de microcinématographie biologique.

Quels sont les défis que doivent relever les plateformes scientifiques du Réseau ?

Nous serons amenés à partager toujours plus à l'avenir : des procédés, des échantillons prélevés sur le terrain, des expertises, des résultats d'analyses. Cela va probablement nécessiter de gros efforts d'organisation et de coordination. Ces efforts ont commencé à être engagés, par exemple avec PIBnet⁽²⁾, une plateforme qui recense toutes les collections biologiques du Réseau : des microorganismes et échantillons d'origine humaine, animale, végétale et environnementale et les données d'analyses qui leur sont associées. Mais il nous reste encore à établir un modèle de partage des coûts qui serait davantage incitatif. Aujourd'hui, notre plus grand défi consiste à créer des outils pour suivre l'origine, la conservation, l'historique et l'utilité de ressources scientifiques partagées. Le partage systématique des ressources scientifiques va révolutionner la méthode de recherche. Il entraînera une meilleure reconnaissance du travail des équipes

qui participent à toutes les étapes du long processus de recherche jusqu'à la publication des données. Grâce à ce partage associé aux progrès informatiques, nous améliorerons la qualité de la production scientifique au service de la santé des populations tout en veillant à garantir la reproductibilité et l'exactitude des résultats.



Les partenariats, une composante essentielle

La mise en place de partenariats ambitieux et durables est une condition indispensable au développement du Réseau au service de la santé des populations. Ci-dessous, quelques exemples.

MINISTÈRES ET AGENCES GOUVERNEMENTALES EN FRANCE ET À L'INTERNATIONAL

Académie chinoise des sciences (CAS) • Académie africaine des sciences (AAS) • Agence française de développement (AFD) • Agence nationale de la recherche (ANR) • Agence publique française de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) • Agence japonaise de coopération internationale (JICA) • *Africa Centres for Disease Control and Prevention* (Africa CDC) • *American Centers for Disease Control* (CDC) • *Assistant Secretary for Preparedness and Response within the Department of Health and Human Services* (ASPR/DHHS) • Expertise France • Ministère français de l'Europe et des Affaires étrangères • Ministère français de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation • *US Agency for International Development* (USAID) • Direction de la coopération internationale de la Principauté de Monaco • Les ministères de la Santé, de la Recherche des pays des instituts membres du Réseau

INSTITUTIONS DE RECHERCHE

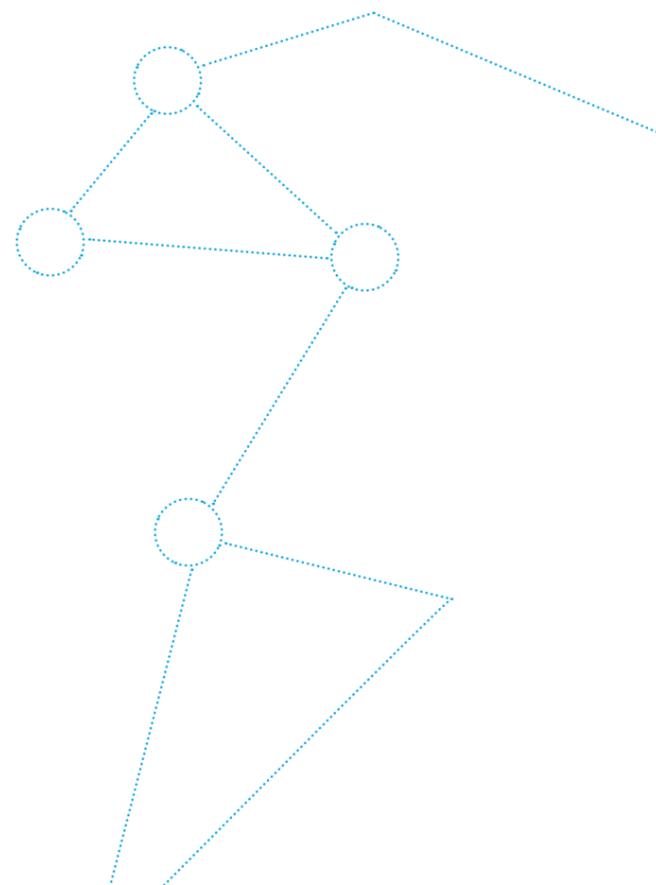
Toutes les institutions membres d'Aviesan • Centre national d'études spatiales (CNES) • Université de São Paulo (Brésil) • Universités de Tokyo et de Kyoto (Japon) • *Japanese Research Institution for Science and Technology* (Riken) • *National Center for Global Health and Medicine* (Japan) • *The Peter Doherty Institute for Infection and Immunity* (Australie) • *Monash University* (Australie) • *Griffith University* (Australie) • *Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research* (Australie) • *The University of Hong Kong*

ORGANISATIONS INTERNATIONALES

Organisation mondiale de la santé (OMS) • Organisation mondiale de la santé animale (OIE) • Commission européenne • Le Fonds Mondial • *National Institutes of Health* (NIH) • *European & Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP) • *Global Alliance for Vaccines & Immunization* (GAVI) • Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO)

FONDATIONS, ASSOCIATIONS ET ORGANISATIONS NON GOUVERNEMENTALES

Agence universitaire de la francophonie (AUF) • Agence de médecine préventive (AMP) • *Bill & Melinda Gates Foundation* • Centre scientifique de Monaco (CSM) • *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi) • Fondation de France • Fondation Mérieux • Fondation d'entreprise Michelin • Fondation Pierre Ledoux Jeunesse Internationale • Fondation Petram • Fondation Prince Albert II de Monaco • Fondation Rotary International et les clubs Rotary du district 1660 • Fondation Sanofi Espoir • Fondation Total • MSDAvenir • *Nutricia Research Foundation* • *São Paulo Research Foundation* (FAPESP) • *Wellcome Trust*



Les directeurs et directeurs SCIENTIFIQUES DU RÉSEAU

AFRIQUE

- Institut Pasteur de Bangui**, Jean-Pierre LOMBART (directeur) • Emmanuel NAKOUNÉ (directeur scientifique)
- Centre Pasteur du Cameroun**, Élisabeth CARNIEL • Sara EYANGO
- CERMES (Niger)**, Halima BOUBACAR puis Rabiou LABBO (intérim) • Jean TESTA
- Institut Pasteur de Côte d'Ivoire**, Mireille DOSSO
- Institut Pasteur de Dakar**, Amadou SALL • Christophe PEYREFITTE
- Institut Pasteur de Guinée**, Noël TORDO
- Institut Pasteur de Madagascar**, André SPIEGEL • Voahangy RASOLOFO

AMÉRIQUES

- Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie**, Pierre TALBOT puis Claude GUERTIN
- Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz)**, Nísia Trindade LIMA (présidente) • Rodrigo CORREA OLIVEIRA
- Institut Pasteur de la Guadeloupe**, Antoine TALARMIN
- Institut Pasteur de la Guyane**, Mirdad KAZANJI
- Institut Pasteur de Montevideo**, Carlos BATHYANY

ASIE

- Pôle de Recherche Université de Hong Kong – Pasteur**, Malik PEIRIS et Roberto BRUZZONE (codirecteurs)
- Institut Pasteur du Cambodge**, Didier FONTENILLE puis Laurence BARIL
- Institut Pasteur de Corée**, Wang-Shick RYU • Spencer SHORTE

- National Institute of Hygiene and Epidemiology (Hanoi)**, Dang Duc ANH
- Institut Pasteur d'Hô Chi Minh-Ville**, Phan Trong LAN • Vu Thi QUE HUONG
- Institut Pasteur de Nha Trang**, Vien Quang MAI puis Do Thai HUNG
- Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie**, Vincent RICHARD puis Marc JOUAN
- Institut Pasteur de Shanghai – Académie chinoise des sciences**, Hong TANG et Fernando ARENZANA-SEISDEDOS (codirecteurs)
- Institut Pasteur du Laos**, Paul BREY

EUROPE

- Institut Pasteur (Paris)**, Stewart COLE • Olivier SCHWARTZ
- Institut Pasteur – Fondation Cenci Bolognetti**, Luigi FRATI • Angela SANTONI
- Institut Pasteur hellénique**, Fotini STYLIANOPOULOU • Rebecca MATSAS
- Institut Pasteur de Lille**, Benoît DEPREZ
- Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg**, Areg TOTOLIAN
- Institut Stephan Angeloff**, Hristo NAJDENSKI
- Sciensano**, Myriam SNEYERS

MAGHREB – IRAN

- Institut Pasteur d'Algérie**, Zoubir HARRAT
- Institut Pasteur d'Iran**, Alireza BIGLARI • Saeid BOUZARI
- Institut Pasteur du Maroc**, Abderrahmane MAAROUFI
- Institut Pasteur de Tunis**, Hechmi LOUZIR



Institut Pasteur / Direction internationale de l'Institut Pasteur – 25-28, rue du Docteur Roux – 75724 Paris Cedex 15, France. Rédacteur en chef : Juliette Hardy, Responsable communication internationale, Institut Pasteur. **Crédits photo** : Institut Pasteur, AdobeStock/karelnoppe, Alban Orsini, Andreas Müller et Philippe Bousso (p. 46 gauche, Infection cutanée par *Leishmania major* - rouge), Arnaud Tarantola, BVA/The Pulses (à l'Institut Pasteur du Maroc), Christine Schmitt, Anubis Vega Rua, Colorisation Jean-Marc Panaud (p. 9 Tête de moustique femelle *Aedes albopictus*, vecteur du virus de la dengue et du chikungunya), CS / The Pulses (au Pôle de Recherche Université de Hong Kong-Pasteur), Denis Guyenon/The Pulses (à l'Institut Pasteur de la Guadeloupe), Direction générale de la Santé/Ministère des solidarités et de la santé, Dominique Tardy, François Gardy, Frédéric Veyrier, INRS (p. 44 Cellule de *Leptospira interrogans serovar Manilae*), Gérald Spaeth, Inmaculada Ortega Pérez, Inova USP/Marcos Santos, Institut Pasteur de Bangui, Institut Pasteur de Bangui/Emmanuel Nakouné Yandoko, Institut Pasteur de Bangui/Jean-Marc Zokoué, Institut Pasteur de Corée, Institut Pasteur de la Guyane, Institut Pasteur de la Nouvelle-Calédonie, Institut Pasteur de Madagascar, Institut Pasteur de Shanghai, Institut Pasteur du Cambodge, Institut Pasteur du Cambodge/Anne Delobel, Institut Pasteur du Cambodge/Jean-François Perigois, Institut Pasteur/Marie-Christine Prévost, Plateforme Microscopie Ultrastructurale – Anne Derbise, unité des Yersinia, iStock/AliseFox, Jean-Claude Antoine (p. 46 droite, *Leishmania mexicana amazonensis*), Jean-François Chambon, Kenneth Stapleford et Marco Vignuzzi, unité des Populations virales et Pathogénèse – Isabelle Bonne et Christine Schmitt, Plateforme Microscopie Ultrastructurale, Colorisation Jean-Marc Panaud (p.13 Chikungunya bourgeonnant à la surface de cellules infectées de moustique *Aedes albopictus*), Krees Raharison/Institut Pasteur, MediLabSecure, Nabil Zorkot, OMS, Pascale Vonaesch, Principauté de Monaco, SC/The Pulses (à l'Institut Pasteur de Dakar), RHO/The Pulses (à l'Institut Pasteur du Laos), William Beaucardet, DR. **Conception et réalisation** : **WAT** - wearetogether.fr - 1906_00035.

Ce rapport est imprimé avec des encres végétales sur papiers Symbol Freeliffe Satin issus de sources responsables.



 @institutpasteur
 Institut Pasteur
 Institut Pasteur
 institutpasteur
 institutpasteurvideo

Direction internationale
Réseau International des Instituts Pasteur
25-28, rue du Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15, France
www.pasteur.fr