

RAPPORT  
SCIENTIFIQUE  
2008

# RAPPORT SCIENTIFIQUE 2008

## CARTE DU RÉSEAU INTERNATIONAL

PAGE

- 4 I. ACTIVITÉS DE SANTÉ PUBLIQUE**
- 5 Surveillance et intervention en cas d'épidémie**
- 6 Vaccination et activités de service**
- 7 Expertise technique nationale et internationale**
- 9 II. RECHERCHE SUR LES MALADIES INFECTIEUSES**
- 10 Maladies virales**
  - 10 VIH/Sida
  - 12 Hépatites
  - 13 Grippe
  - 15 Dengue
  - 17 Chikungunya
  - 18 Fièvre jaune
  - 19 Rage
  - 21 Poliomyélite
  - 22 Encéphalites
  - 23 Papillomavirus
- 24 Maladies bactériennes**
  - 24 Tuberculose
  - 26 Ulcère de Buruli
  - 27 Choléra
  - 28 Peste
  - 29 Méningites bactériennes
  - 30 Maladies diarrhéiques
  - 32 Leptospirose
  - 33 Helicobacter Pylori
- 34 Maladies parasitaires**
  - 34 Paludisme
  - 36 Leishmaniose
  - 38 Trypanosomiase
  - 39 Schistosomiase
- 41 III. PHARMACOVIGILANCE**
- 42 Résistance aux antiviraux**
- 43 Résistance aux antipaludéens**
- 44 Résistance aux antibiotiques**
- 46 IV. PLATES-FORMES TECHNIQUES**
- 48 V. ENSEIGNEMENT INTERNATIONAL**
- 49 PARTENAIRES**

## LISTE D'ABRÉVIATIONS

- |                                                                                   |                                                                                                                          |                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AFD</b><br>Agence Française de Développement                                   | <b>Fiocruz</b><br>Fondation Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro, Brésil)                                                        | <b>NIHE</b><br>Institut National d'Hygiène et d'Épidémiologie (Hanoi, Vietnam)                                    |
| <b>ANRS</b><br>Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales | <b>FP-6/7</b><br>6 <sup>e</sup> /7 <sup>e</sup> Programme-Cadre de Recherche et de Développement (Commission Européenne) | <b>OIE</b><br>Organisation mondiale de la santé animale                                                           |
| <b>BCG</b><br>Bacille Calmette-Guérin (vaccin contre la tuberculose)              | <b>Centre de Recherche HKU-Pasteur</b><br>Centre de Recherche Université de Hong Kong-Pasteur                            | <b>OMS</b><br>Organisation Mondiale de la Santé                                                                   |
| <b>CDC</b><br>Centers for Disease control (États-Unis)                            | <b>GOARN</b><br>Global Outbreak and Response Network (OMS)                                                               | <b>P3</b><br>Laboratoire de biosécurité niveau 3                                                                  |
| <b>CERMES</b><br>Centre de Recherche Médical et Sanitaire (Niamey, Niger)         | <b>HTLV-1</b><br>Virus T-lymphotropique humain type 1                                                                    | <b>PCR- (RT)</b><br>Amplification en Chaîne par Polymérase (en temps réel)                                        |
| <b>CNR</b><br>Centre National de Référence                                        | <b>Institut Pasteur à Shanghai</b><br>Institut Pasteur de Shanghai – Académie des Sciences de Chine                      | <b>PDVI</b><br>Initiative pour un Vaccin Pédiatrique contre la Dengue                                             |
| <b>CIBU</b><br>Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (Institut Pasteur)     | <b>INTCR</b><br>Réseau International pour le Traitement et les Recherches sur le Cancer                                  | <b>RFLP</b><br>Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction                                             |
| <b>DHHS</b><br>Département d'État, Santé et services sociaux (États-Unis)         | <b>NCLE</b><br>Centre National pour les Laboratoires et l'Épidémiologie (Vientiane, Laos)                                | <b>RIIP</b><br>Réseau International des Instituts Pasteur                                                         |
| <b>EPI</b><br>Programme étendu de vaccination des Nations Unies                   | <b>NIH</b><br>Instituts Nationaux de Santé (Bethesda, États-Unis)                                                        | <b>SRAS</b><br>Syndrome Respiratoire Aigu Sévère                                                                  |
| <b>FAO</b><br>Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture |                                                                                                                          | <b>TDR</b><br>Programme spécial des Nations Unies de recherche et de formation concernant les maladies tropicales |



## ÉDITO

### ALICE DAUTRY

Directrice Générale de l'Institut Pasteur (Paris)



Depuis sa création en 1888, l'Institut Pasteur se caractérise par son ouverture internationale. Fidèle à l'idée que la science n'a pas de patrie, Louis Pasteur souhaitait en effet que les progrès accomplis dans le domaine de la santé soient partagés par tous. Ainsi s'explique l'ouverture du premier Institut Pasteur à l'étranger, en 1891 à Saïgon, suivi de bien d'autres, guidés par le même esprit.

Chacune des institutions membres du Réseau International des Instituts Pasteur aujourd'hui, œuvre toujours pour la recherche et la surveillance des maladies, la santé, la prévention, la formation dans les pays et régions où ils sont implantés et sont perçus comme autant de centres de bienfaits, héritiers d'Alexandre Yersin et de Charles Nicolle.

Mais les travaux des Instituts bénéficient également à l'ensemble de la population mondiale. Les maladies n'ayant pas de frontières, il est en effet essentiel que la recherche et la surveillance des maladies n'en connaissent pas non plus. À ce titre, le Réseau International des Instituts Pasteur constitue un outil unique de collaboration. Je tiens d'ailleurs à saluer les liens d'amitié unissant les différents instituts,

ainsi que leurs membres, qui constituent une richesse exceptionnelle pour le Réseau.

Conscients que la lutte contre les maladies passe par la mise en place d'actions communes, nous avons signé en 2008 de nombreuses collaborations avec de grands partenaires internationaux (Wellcome Trust, Harvard School of Public Health, NIH, CDC, ECDC) qui permettront de mettre en commun et de mieux coordonner nos activités, ainsi que d'augmenter l'impact du travail effectué dans chacun des instituts du Réseau. Ceci devrait permettre d'accroître les moyens disponibles, d'augmenter les opportunités pour le travail des instituts du Réseau et leur donner encore plus de visibilité internationale, au bénéfice de tous.

Ce "premier" rapport scientifique du Réseau International des Instituts Pasteurs est une vraie aventure, qu'il faut replacer dans le contexte du Réseau aujourd'hui :

D'une part, le Réseau inclut aussi l'Institut Pasteur, institution reconnue internationalement pour la qualité et la quantité de ses recherches en biologie, notamment sur les maladies infectieuses. Dès lors, le rapport scientifique prenait le risque, soit de parler uniquement de ce qui est fait à Paris, soit au contraire de ne pas en parler du tout pour mieux souligner ce qui est fait dans le reste du Réseau. Nous avons choisi une voie intermédiaire, qui ne décrit pas tout ce qui est fait à Paris mais en livre d'une part, les collaborations avec d'autres instituts et d'autre part l'exemplarité du Réseau.

D'autre part, il n'était pas question d'être exhaustif et de produire une encyclopédie : nous avons privilégié les activités scientifiques significatives ayant conduit à des publications ou d'autres formes de reconnaissance scientifique par des pairs. Cela constituera sûrement une frustration pour les auteurs de travaux non pris en compte et pour ceux qui y chercheront surtout des "contacts" pour de futures collaborations : mais d'autres outils sont en cours de mise en place pour le Réseau, en particulier autour du site Web, pour mieux répondre à ce besoin.

Partant de documents très divers, rapports d'activité, sites Web, articles sous toutes leurs formes, documentations envoyées à notre demande, la mise en forme était un réel "challenge". Nous avons choisi de "standardiser" la présentation des activités, pour privilégier sa lisibilité et pour en faire un véritable outil de



### YVES CHARPAK

Directeur des Affaires Internationales de l'Institut Pasteur

reconnaissance de la réalité de la production scientifique du Réseau, utilisable par tous ces membres.

Il faut remercier Sarah Dalglish pour sa ténacité et la qualité de sa rédaction, aidée d'Éliane Coëffier et d'Isabelle Catala pour l'organisation et la mise en musique de ce rapport. Et bien sûr tous ceux qui ont pris la peine de relire et commenter, rôle ingrat mais essentiel.

Bonne lecture et faisons que ce rapport ne soit que le premier d'une longue série.

# ► Le Réseau International des Instituts Pasteur

## TRAVAILLER EN PARTENARIAT

Le Réseau International des Instituts Pasteur est un partenariat d'instituts de recherche et de santé publique répartis sur les cinq continents.

Né de la volonté de Louis Pasteur de lutter contre les maladies infectieuses dans les pays où elles apparaissent, le Réseau contribue à cet effort au travers d'une activité de recherche internationale de qualité. Le souhait de Pasteur et celui des directeurs qui lui ont succédé était de contribuer à une recherche de valeur "mondiale" tout en protégeant les populations locales. La formation des chercheurs locaux sert à en assurer la pérennité : ce sont aujourd'hui, pour la plupart, des instituts indépendants et ancrés dans leurs contextes nationaux.

Il s'agit donc d'un Réseau de partenariats volontaires unis par des valeurs communes, renforcé par de nombreux échanges d'idées, de personnes, de connaissances et de savoirs.

Ainsi, le Réseau International des Instituts Pasteur fait valoir les mots de Louis Pasteur :

*« La science n'a pas de patrie, ou plutôt la patrie de la science embrasse l'humanité tout entière. »*

## EUROPE



● Institut Pasteur, Paris France (fondé en 1887)



● Institut Pasteur de Lille France (fondé en 1894)



● Institut Pasteur – Fondation Cenci Bolognetti, Rome, Italie (fondé en 1976)

## AMÉRIQUES



● Institut Pasteur de la Guyane (fondé en 1940)



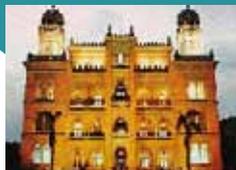
● Institut Pasteur de la Guadeloupe (fondé en 1948)



● Institut Armand Frappier, Canada (fondé en 1938)



● Institut Pasteur de Montevideo (fondé en 2004)



● Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz), Brésil (fondé en 1900)

## AFRIQUE



● CERMES Niamey, Niger (fondé en 1978)



● Institut Pasteur de Dakar, Sénégal (fondé en 1923)



● Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (fondé en 1972)



● Institut Pasteur de Bangui, République Centrafricaine (fondé en 1961)



● Centre Pasteur du Cameroun (fondé en 1959)





● Institut Pasteur Hellénique,  
Grèce (fondé en 1919)



● Institut Cantacuzène,  
Roumanie (fondé en 1921)



● Institut Stephan Angeloff,  
Bulgarie (fondé en 1947)



● Institut Pasteur  
de Saint-Petersbourg,  
Russie  
(fondé en 1923)



● Institut Scientifique  
de Santé Publique,  
Bruxelles, Belgique  
(fondé en 1901)

## ASIE - PACIFIQUE



● Institut Pasteur  
du Cambodge  
(fondé en 1995)



● Institut Pasteur du Laos  
(fondé en 2007)



● Institut National  
d'Hygiène et d'Épidémiologie  
de Hanoï, Vietnam  
(fondé en 1925)



● Institut Pasteur  
de Corée  
(fondé en 2003)



● Institut Pasteur d'Ho  
Chi Minh Ville, Vietnam  
(fondé en 1891)



● Institut Pasteur  
de Nha Trang, Vietnam  
(fondé en 1895)



● Institut Pasteur  
de Nouvelle Calédonie  
(fondé en 1955)



● Centre de Recherche  
Université de Hong-  
Kong - Pasteur  
(fondé en 1999)



● Institut Pasteur de  
Shanghai - Académie des  
Sciences de Chine  
(fondé en 2004)



## MAGHREB - IRAN



● Institut Pasteur  
de Madagascar  
(fondé en 1898)



● Institut Pasteur du Maroc  
(fondé en 1929)



● Institut Pasteur d'Algérie  
(fondé en 1894)



● Institut Pasteur d'Iran  
(fondé en 1920)



● Institut Pasteur de Tunis,  
Tunisie (fondé en 1893)

## PARTIE 1

# ACTIVITÉS DE SANTÉ PUBLIQUE

Une des premières vocations du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) est de protéger la santé des populations dans les pays où il est présent. Les instituts du RIIP réalisent de nombreuses activités de santé publique et de service, parmi lesquelles la vaccination infantile de routine, la prophylaxie post-exposition dans les cas de suspicion de rage, le conseil et le dépistage volontaire du VIH et d'autres infections, et également le soutien aux programmes nationaux de santé. Outre ces actions quotidiennes, les instituts du RIIP sont reliés en un réseau international pouvant se mobiliser pour réagir à des épidémies et enrayer celles-ci grâce aux techniques les plus récentes, en partenariat avec des instances internationales telles que l'OMS.



## ► Surveillance et réponse aux épidémies

*Avec sa portée mondiale et l'expertise de premier plan de ses scientifiques, le RIIP est idéalement placé pour surveiller les maladies infectieuses et participer à la réponse mondiale aux épidémies. Ainsi, les instituts membres du RIIP fournissent des conseils techniques au niveau international, et leurs nombreux Centres Nationaux de Référence et Centres Collaborateurs de l'OMS surveillent en permanence des maladies à potentiel épidémique : la grippe, le choléra et les maladies infectieuses émergentes, par exemple.*



Études entomologiques au Niger.

Le RIIP travaille en lien étroit avec le réseau GOARN de l'OMS (réseau mondial d'alerte et de réponse en cas d'épidémie), qui regroupe des ressources humaines et techniques pour l'identification rapide, la confirmation et la réponse aux épidémies d'importance internationale.

Au sein du RIIP, les instituts membres réagissent aux épidémies potentielles en collaboration avec la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur. La CIBU assure :

- une identification immédiate d'une grande variété de virus et de bactéries ;
- un support de laboratoire, local ou à distance, en cas de dépassement de capacité ;
- un réseau avec des laboratoires nationaux et internationaux.

Dans ce cadre, la CIBU et le RIIP ont prouvé leur capacité à réagir aux épidémies. Au cours des dernières années, les scientifiques et les laboratoires du RIIP ont participé à la réponse à de nombreuses épidémies autour du globe, notamment :

- la fièvre jaune et la dengue en Côte d'Ivoire ;
- les épidémies de fièvre de la vallée du Rift et de grippe à Madagascar ;
- la grippe aviaire au Cambodge, au Cameroun et en Roumanie ;
- la fièvre jaune en Mauritanie ;
- la dengue au Paraguay ;
- la méningite au Niger ;
- l'encéphalite et la grippe au Vietnam.

### Grippe aviaire au Cambodge

La surveillance des maladies émergentes respiratoires fait partie des préoccupations principales des scientifiques du RIIP en Asie du Sud-Est. Les projets SISEA et DHHS (voir page 14), coordonnés par l'Institut Pasteur avec les instituts du RIIP de la région, réalisent une surveillance active du virus H5N1, à l'origine de la grippe aviaire, et ont réagi rapidement aux récents cas humains.

Ainsi, quand les scientifiques de l'Institut Pasteur du Cambodge ont détecté le huitième cas humain de grippe aviaire dans le pays en décembre 2008 au cours de la surveillance de routine, les scientifiques pasteuriens ont immédiatement mis en place des recherches en virologie et en épidémiologie.

Quatre-vingt-quinze personnes proches du patient, un jeune homme de 19 ans, ont été identifiées par la recherche des cas et l'exploration des contacts — aucune analyse de leurs écouillons nasopharyngés ne s'est révélée positive au virus H5N1 par PCR. Les scientifiques ont aussi réalisé une étude rétroactive de mortalité chez la volaille et ont recueilli des échantillons environnementaux.

Une étude séro-épidémiologique a été menée chez les 410 militaires en contact avec la volaille infectée pour évaluer l'étendue de la transmission virale. Les résultats de ces recherches sont encore en cours d'analyse.

Les scientifiques de l'Institut Pasteur du Cambodge avaient réalisé auparavant des enquêtes de population pour évaluer la séroprévalence de H5N1 dans les villages où des cas de grippe aviaire avaient été rapportés en 2005-2007. Les habitants ont été interrogés sur les facteurs de risque (manipulation de volaille et pratiques de préparation culinaire, contact étroit avec les cas de grippe aviaire, exposition aux facteurs de risques environnementaux) et des échantillons de sang ont été prélevés chez tous les participants. Les résultats ont montré un contact répété direct et étroit avec la volaille, bien que les risques liés à de telles activités soient bien connus (voir page 13).

### Épidémie de dengue en Côte d'Ivoire

En avril 2008, une alerte internationale a été émise quand les activités de surveillance ont révélé la survenue d'une épidémie simultanée de fièvre jaune et de dengue-3 en Côte d'Ivoire. Le sérotype dengue-3, relativement rare en Afrique, a provoqué récemment des épidémies dont l'incidence et la sévérité sont plus importantes qu'habituellement.

Le RIIP a immédiatement mobilisé ses chercheurs. À Paris, le Centre National de Référence des Arbovirus à l'Institut Pasteur a identifié des anticorps dirigés contre la dengue dans des échantillons recueillis chez des cas suspects de voyageurs rentrant d'Abidjan entre mai et août 2008. Des analyses complémentaires par PCR en temps réel ont confirmé l'implication du sérotype dengue-3.

Les Instituts Pasteur de Paris et de Dakar ont déployé un groupe de travail pour transmettre la technologie de laboratoire à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, en coordination avec l'OMS et le Ministère de la Santé. Deux missions successives, en septembre et en octobre 2008, ont permis la création de plusieurs plates-formes de diagnostic, la mise en place d'outils de sérologie et de tests ELISA spécifiques du sérotype de la dengue. La PCR en temps réel a été mise en œuvre pour le diagnostic humain et les recherches entomologiques, et les cultures cellulaires ont été utilisées pour l'isolement du virus. Enfin, les protocoles et les analyses de laboratoire ont été validés sur site.

Le partenariat entre les Instituts Pasteur de Paris, de Dakar et de Côte d'Ivoire laisse présager la possibilité d'une réponse coordonnée lors d'une éventuelle résurgence de dengue dans la région.

## ► Vaccination et autres services de soins

*Les vaccins constituent l'arme la plus efficace pour combattre les maladies infectieuses chez les individus et dans les populations. Ayant pour prérogative la protection de la santé publique, de nombreux instituts du RIIP assurent des services de vaccination ou soutiennent d'une autre manière les campagnes de vaccination à l'échelon national.*



Centre de vaccination à l'Institut Pasteur de Bangui.



Centre de vaccination antirabique à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Les Instituts Pasteur d'Algérie, de Bangui, du Cambodge, de Dakar, de la Guadeloupe, d'Ho Chi Minh Ville, de Lille, de Madagascar, du Maroc, de Nha Trang, de Saint-Pétersbourg, et le Centre Pasteur du Cameroun, accueillent tous un centre de vaccination qui délivre de nombreux vaccins essentiels.

Le vaccin contre la rage est disponible au Centre Pasteur du Cameroun et dans les Instituts Pasteur d'Algérie, de Bangui, du Cambodge, de Dakar, de la Guyane, d'Ho Chi Minh Ville, d'Iran, de Madagascar, de Nha Trang et de Tunisie.

La prophylaxie post-exposition est également disponible à l'Institut Scientifique de Santé Publique en Belgique, qui contrôle le stock national d'immunoglobulines.

À Paris, l'Institut Pasteur assure la vaccination infantile de routine et délivre tous les vaccins nécessaires pour les déplacements internationaux, y compris le vaccin contre la rage.

Un certain nombre d'instituts membres du RIIP sont également impliqués dans la production de vaccins. L'Institut Pasteur de Dakar exploite la seule unité de production du vaccin contre la fièvre jaune en Afrique. L'Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville et l'Institut Pasteur d'Iran produisent le BCG et le vaccin contre la rage. L'Institut Pasteur d'Algérie produit les vaccins contre la rage et la typhoïde, et

assure l'importation et la distribution de plusieurs vaccins auprès de la population algérienne. Enfin, l'Institut Cantacuzène supervise la production des vaccins contre la rougeole, la grippe et la tuberculose et le DTCoq.

Les instituts membres du RIIP assurent par ailleurs de nombreux services de soins auprès des populations locales, notamment :

- le conseil et le dépistage volontaire du VIH et de l'hépatite C ;
- de nombreux tests médicaux (hématologie, biochimie, immuno-sérologie, mycobactériologie, microbiologie) ;
- des tests diagnostics conventionnels et moléculaires ;
- la consultation, le diagnostic et le traitement prophylactique de la rage ;
- des tests de sécurité alimentaire et environnementale ;
- des analyses microbiologiques de l'eau et des produits agricoles ;
- le soutien aux programmes nationaux de santé contre plusieurs pathologies (maladies sexuellement transmissibles, VIH/Sida, tuberculose, dengue, grippe, paludisme, etc.) ;
- la santé professionnelle et scolaire ;
- le contrôle des vecteurs ;
- l'éducation à la santé.

### Vaccin contre la fièvre jaune : une nouvelle unité de production à Dakar

L'unité de production du vaccin anti-amaril à l'Institut Pasteur de Dakar sera modernisée et sa capacité de production majorée dès 2009. L'Institut, qui produit le vaccin depuis plus de 70 ans, fabrique à l'heure actuelle 10 millions de doses par an et est l'un des trois seuls producteurs de vaccins préqualifiés par l'OMS. Mais le soutien récent en faveur des campagnes de vaccination en Afrique, notamment par l'alliance GAVI, a brusquement accru la demande, et les stocks de vaccins s'épuisent.

Les plans actuels prévoient un doublement de la capacité de production, ce qui nécessitera la construction d'une nouvelle installation, le remplacement du lyophilisateur actuel et l'achat d'un deuxième, l'installation d'une zone d'isolement et l'acquisition de matériels et fournitures standards.

Ces travaux devraient commencer à la fin de l'année 2009. Quand ils seront achevés, l'unité de production devrait constituer une arme puissante dans le combat contre la fièvre jaune en Afrique.

## ► Expertise technique nationale et internationale

Le RIIP abrite un grand nombre de centres de référence nationaux et internationaux reconnus pour leur expertise. Parmi eux, les Centres Nationaux de Référence agissent en tant qu'observatoires microbiologiques pour les maladies transmissibles dans les pays où ils sont situés. Les Centres Collaborateurs de l'OMS assurent une fonction similaire pour le réseau de l'OMS. Les Laboratoires régionaux de référence sont reconnus par les ministères nationaux de la santé pour leur compétence en matière de diagnostic de certaines maladies.

### DANS LE RIIP

INSTITUT	CENTRES COLLABORATEURS OMS	CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE RECONNUS PAR L'OMS	LABORATOIRES RÉGIONAUX DE RÉFÉRENCE
Centre Pasteur du Cameroun		Grippe aviaire (OMS)	Grippe aviaire (OMS)
Institut Cantacuzène (Roumanie) †	Grippe	Grippe. Poliomyélite. Rougeole/Rubéole	Grippe (OMS)
Institut Pasteur d'Algérie			Grippe. Poliomyélite. VIH/Sida. Tuberculose
Institut Pasteur de Bangui	Arbovirus, fièvres hémorragiques et maladies émergentes. Grippe. Rage. VIH/Sida	Grippe. Poliomyélite. Rougeole	Poliomyélite (OMS)
Institut Pasteur du Cambodge		Grippe. Maladies infectieuses émergentes, SRAS. Arboviroses. Rage	Grippe aviaire (OMS). Test diagnostic rapide du paludisme (OMS)
Institut Pasteur de Côte d'Ivoire			Grippe aviaire (OMS)
Institut Pasteur de Dakar	Arbovirus, fièvres hémorragiques	Grippe. Poliovirus. Rougeole	Grippe aviaire (OMS)
Institut Pasteur de la Guyane		Arbovirus et virus <i>Influenzae</i> *. Chimiorésistance au paludisme*	
Institut Pasteur Hellénique		Grippe. Poliomyélite. Rougeole/Rubéole. Grippe aviaire	Leishmanioses. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Institut Pasteur d'Iran	Rage	Arbovirus et fièvres hémorragiques	
Institut Pasteur de Madagascar	Peste	Grippe. Grippe aviaire. Poliomyélite. Rougeole.	Grippe aviaire (OMS)
Institut Pasteur De Nouvelle-Calédonie		Grippe	Observatoire régional des pneumocoques
Institut Pasteur de Tunis	Leishmanioses		
Institut Pasteur de Saint-Petersbourg		Grippe aviaire. Maladies infectieuses émergentes, SRAS. Poliomyélite (OMS)	Poliovirus. Rougeole. Papillomavirus
Institut Scientifique de Santé Publique (Belgique)		Grippe. Grippe aviaire. Rougeole. Rubéole. Rage. Hépatites virales	SRAS. Virus West Nile. Encéphalites bactériennes. Botulisme. Microbiologie et infections alimentaires. Listériose. Mycologie médicale. Salmonelles. Shigelles. Tuberculose et mycobactéries. Toxoplasmoses.
NIHE (Vietnam)	Santé au travail	Grippe. Poliomyélite	

\* dans la région Antilles-Guyane

† désigné en tant qu'organisme compétent pour la surveillance, la réponse aux épidémies et l'expertise scientifique par l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)



## À L'INSTITUT PASTEUR

### CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE

Bactéries anaérobies et botulisme
Charbon
Arbovirus
Arbovirus et virus <i>influenzae</i> (région Antilles-Guyane)
<i>Borrelia</i>
Chimiorésistance du paludisme (région Antilles-Guyane)
<i>Escherichia coli</i> et Shigelles
Papillomavirus humains
Virus <i>influenzae</i> France-Nord
Leptospirose
<i>Listeria</i>
Méningocoques
Mycologie et antifongiques
Coqueluche et autres bordetelloses
Peste et autres yersiniose
Rage
Résistance aux antibiotiques
Salmonelles
Corynébactéries toxigènes
Vibrions et choléra
Fièvres hémorragiques virales

### CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS

Entérovirus et vaccins viraux
Épidémiologie de la leptospirose
Virus de la grippe et autres virus respiratoires
Listériose d'origine alimentaire
Rage
<i>Salmonellae</i>
Fièvres hémorragiques virales
<i>Yersinia</i>



Isolément d'une souche de *Listeria monocytogenes*, pathogène d'origine alimentaire, au Centre National de Référence des *Listeria* à l'Institut Pasteur.  
© Institut Pasteur

## PARTIE 2

# MALADIES VIRALES



Le RIIP est à la pointe de la recherche sur les maladies infectieuses.

Ses travaux sont réalisés à un niveau pluridisciplinaire et international, liant des équipes du monde entier.

Les projets de recherche du RIIP peuvent réunir des épidémiologistes, des virologues, des immunologistes et des entomologistes, travaillant ensemble à combattre les pathogènes, en amont ou en aval de l'infection de leurs hôtes humains.

Toutes les recherches de l'Institut Pasteur sur les maladies infectieuses ne peuvent être détaillées dans ce rapport. Pour en savoir plus :

[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

## ▶ VIH / Sida

*Le RIIP participe à la recherche scientifique sur le VIH et ses co-infections, en particulier en Afrique et en Asie du Sud-Est, deux régions très concernées par l'épidémie. Ces travaux portent sur les aspects épidémiologiques et biomédicaux ainsi que sur l'élaboration de nouveaux agents antiviraux.*

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Les **Instituts Pasteur d'Algérie, de Madagascar, d'Ho Chi Minh Ville, et de Saint-Pétersbourg** ont mené, dans leurs régions respectives, des enquêtes épidémiologiques associées à des études sur la biodiversité des souches de VIH. Plusieurs instituts du RIIP font bénéficier les pays voisins de leur expertise épidémiologique. On peut citer notamment l'**Institut Pasteur de Madagascar**, qui travaille sur la biodiversité des souches de VIH aux Seychelles.

L'**Institut Pasteur du Cambodge** a mis en place, avec le soutien de l'Agence Nationale de Recherches contre le Sida et les hépatites virales (ANRS), une technique de PCR quantitative en temps réel. Cette approche permet de faire un diagnostic précoce de séropositivité chez le nouveau-né. Pour les enfants vivant dans des

régions éloignées de centres diagnostiques, la possibilité de pratiquer ces tests par une méthode utilisant du papier buvard est actuellement à l'étude.

### FACTEURS DE PROTECTION NATURELLE

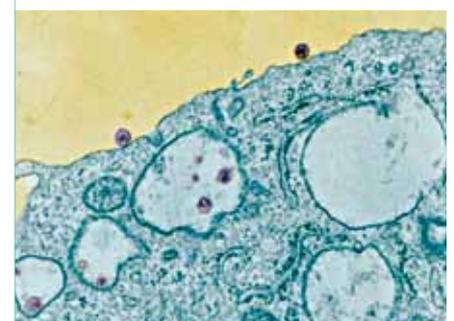
Les chercheurs de l'**Institut Pasteur de Bangui** ont comparé deux populations VIH négatives : l'une à haut risque d'infection (partenaires non protégés d'individus VIH positifs) et l'autre à faible risque (donneurs de sang). Ils ont conclu qu'une plus faible activation des lymphocytes T CD4 + serait un facteur de protection des partenaires séronégatifs contre l'infection à VIH<sup>(1)</sup>.

L'**Institut Pasteur du Cambodge** a mené une étude financée par l'ANRS sur une cohorte de patients à haut risque d'infection comparée à une cohorte de patients non exposés au VIH. Les résultats suggèrent que les cellules de l'immunité humorale spécifique du VIH pourraient protéger contre l'infection<sup>(2)</sup>.

Dans une collaboration avec de nombreux partenaires francophones, l'**Institut Pasteur de Lille** a analysé les génomes d'une cohorte de 275 personnes non progressives pour le VIH. Ils ont ainsi identifié une nouvelle mutation ponc-

### EN 2008

- analyse de l'étiologie des pneumonies à bacilloscopie négative chez les personnes VIH positives en Afrique et Asie
- identification de plusieurs facteurs de protection naturelle contre l'infection par le VIH
- démonstration du risque élevé de la transmission du VIH de la mère à l'enfant chez les femmes infectées par le *P. falciparum* au Cameroun
- mise en évidence du rôle des cellules "natural killers" (NK) dans l'inflammation liée au rétablissement du système immunitaire à l'Institut Pasteur (Paris)



Entrée du virus VIH-1 du Sida dans un macrophage. Deux particules virales sont liées à la surface de la cellule et prêtes à fusionner avec la membrane cellulaire pour accomplir le processus d'entrée. Image colorisée. © Prévost, M.-C. ; Schwartz, O. / Institut Pasteur

### Prix Nobel

Le prix Nobel de Médecine a été décerné aux Professeurs Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier en 2008 pour leurs travaux portant sur la découverte du virus du Sida en janvier 1983.

(1) Bégaud E et al. "Reduced CD4 T cell activation and in vitro susceptibility to HIV-1 infection in exposed uninfected Central Africans." *Retrovirology*. 2006 Jun 22; 3: 35.  
(2) Nguyen M et al. "HIV-specific antibodies but not t-cell responses are associated with protection in seronegative partners of HIV-1 infected individuals in Cambodia." *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Aug 1; 42(4): 412-9.  
(3) Limou S et al. "Genomewide Association Study of an AIDS-Nonprogression Cohort Emphasizes the Role Played by HLA Genes (ANRS Genomewide Association Study 02)." *J Infect Dis*. 2008 Dec 30 [Epub ahead of print].  
(4) Scott-Algara D et al. "The CD85j+ NK cell subset potently controls HIV-1 replication in autologous dendritic cells." *PLoS ONE*. 2008 Apr 9; 3(4): e1975.  
(5) Vray M et al. "Clinical features and etiology of pneumonia in acid-fast bacillus sputum smear-negative HIV-infected patients hospitalized in Asia and Africa." *AIDS*. 2008 Jul 11; 22(11):1323-32.



Cliché radiographique de pneumocystose chez un patient séropositif pour le VIH. Par rapport à un cliché normal, il paraît blanc. © Troto, P. / Institut Pasteur

tuelle isolée qui semble protéger contre le développement de la maladie<sup>(3)</sup>.

#### CO-INFECTIONS

L'Institut Pasteur du Cambodge a mis en place deux études sur la co-infection VIH/tuberculose. L'étude clinique **CAMELIA** (Cambodia Early vs. Late Introduction of Antirétroviral therapy), financée par l'ANRS et réalisée en partenariat avec le NIH américain, vise à déterminer le moment opportun d'instauration d'un traitement par des anti-rétroviraux (ARV) chez des patients sévèrement immunodéprimés sous traitement anti-tuberculeux. En parallèle, l'équipe de Françoise Barré-Sinoussi de l'Institut Pasteur étudie la réponse innée NK dans la survenue du syndrome inflammatoire lié à la reconstitution de l'immunité<sup>(4)</sup>.

Une étude prospective multicentrique (Phnom Penh, Ho Chi Minh Ville, Bangui et Dakar) a analysé l'étiologie des pneumonies à bacilloscopies négatives chez des malades VIH positifs et a montré que les causes sont distinctes en Afrique et en Asie<sup>(5)</sup>.

#### TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

Les travaux sur la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant ont démontré que l'infection de la mère par *P. falciparum*,

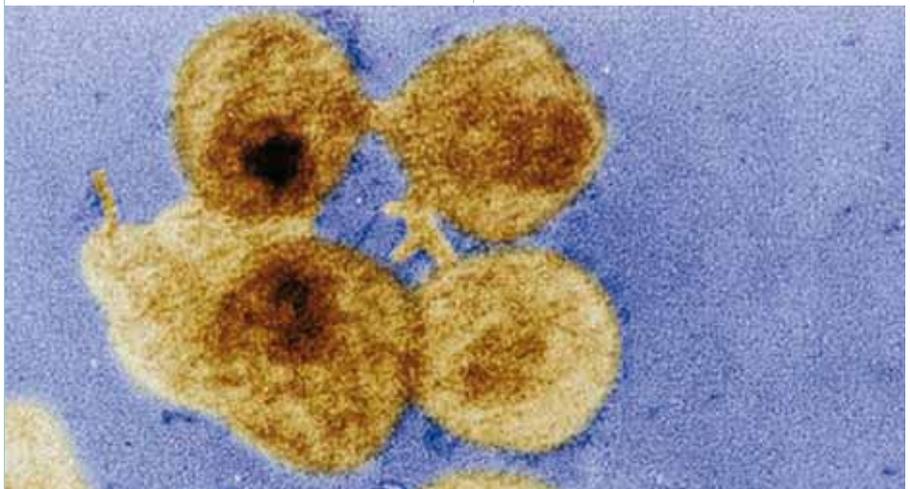
agent responsable du paludisme, accroît le risque d'une telle transmission<sup>(6)</sup>. L'analyse faite par l'Institut Pasteur et le Centre Pasteur du Cameroun souligne ainsi la nécessité de renforcer les traitements antipaludéens chez les femmes enceintes VIH positives.

Dans une étude clinique de phase II, les Instituts Pasteur du Cambodge et de Côte d'Ivoire analysent l'efficacité d'une alternative à la névirapine, le Truvada®, dans la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant<sup>(7)</sup>.

#### RECHERCHE FONDAMENTALE

De nouveaux agents anti-VIH sont à l'étude dans divers laboratoires, et notamment à l'Institut Pasteur-Fondation Cenci Bolognetti, où une équipe s'intéresse au développement de nouveaux inhibiteurs de transcriptase inverse<sup>(8)</sup> ou de l'intégrase<sup>(9)</sup>.

Le Centre HKU-Pasteur emploie des techniques de criblage systématique afin d'identifier des inhibiteurs post-entrée du VIH-1. Ils utilisent aussi des approches qui permettent d'identifier des nouveaux médicaments qui modifieraient le phénotype d'une cellule infectée par le VIH-1. L'Institut Pasteur de Corée se sert d'une plate-forme de criblage à haut débit, qui permet l'identification de nouveaux médicaments.



Particules virales du VIH-1, agent causal du sida. Image colorisée. © Montagnier, L. / Institut Pasteur

Dans la même lignée, l'Institut Pasteur de Shanghai tente de renforcer la surface des cellules cibles du VIH-1 afin de les rendre résistantes à l'infection *in vitro*. Une autre équipe étudie les interactions entre le VIH-1 et l'Herpès Virus Humain 8 (HHV-8) responsable du sarcome de Kaposi et fréquemment associé à une infection VIH-1. Plusieurs approches ont été testées afin d'améliorer les réponses immunitaires humorales et muco-sales contre le VIH.

#### RECHERCHE CLINIQUE

Les scientifiques du Centre Pasteur du Cameroun, conjointement avec les Instituts Pasteur de Dakar et de Bangui et l'Institut Pasteur, ont travaillé ensemble sur le projet "Pediacam" financé par l'ANRS. Ce projet vise une meilleure compréhension de l'impact de la vaccination standard associée aux trithérapies sur la santé des enfants séropositifs. Dans les suites de leur vaccination, effectuée selon le programme élargi de vaccination (PEV) de l'OMS, il a été montré que les enfants infectés par le VIH présentaient des taux d'anticorps plus bas que les enfants vaccinés mais séronégatifs. Les titres d'anticorps contre la rougeole étaient particulièrement bas chez les enfants ayant un déficit immunitaire sévère<sup>(10)</sup>.

(6) Ayoub A, et al. "Specific stimulation of HIV-1 replication in human placental trophoblasts by an antigen of *Plasmodium falciparum*." *AIDS*. 2008 Mar 30; 22(6): 785-7.

(7) Hirt D. "Population Pharmacokinetics of Emtricitabine in HIV-1 infected Pregnant Women and their neonates." *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Dec 22. [Epub ahead of print.]

(8) Regina GL et al. "Indolyl aryl sulfones as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors." *J Med Chem*. 2007 Oct 4; 50(20): 5034-8.

(9) Di Santo R et al. "Novel quinolinoyl diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors: design, synthesis, and biological activities." *J Med Chem*. 2008 Aug 14; 51(15): 4744-50.

(10) Garcia JM et al. "High throughput screening using pseudotyped lentiviral particles: A strategy for the identification of HIV-1 inhibitors in a cell-based assay." *Antiviral Res*. 2009 Mar; 81(3): 239-47

(11) Tejiokem MC et al. "HIV-infected children living in Central Africa have low persistence of antibodies to vaccines used in the Expanded Program on Immunization." *PLoS ONE*. 2007 Dec 5; 2(12): e1260.



## ▶ Hépatites virales

*Aujourd'hui, on connaît au moins huit virus à l'origine d'hépatites ("A" à "G") qui peuvent entraîner des pathologies d'une sévérité plus ou moins importante. Parmi eux, le virus de l'hépatite B (VHB) est un des virus les plus répandus dans le monde, avec environ 2 milliards de personnes exposées par des voies toujours mal comprises. Les autres virus de l'hépatite sont moins fréquents, mais peuvent être à l'origine de complications parfois létales, c'est le cas par exemple du virus de l'hépatite C (VHC).*

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur d'Iran** ont démontré un taux d'infection du VHC relativement élevé (11 %) chez les patients VIH positifs, en particulier chez des utilisateurs de drogues intraveineuses<sup>(1)</sup>.

Une étude à l'**Institut Pasteur de Madagascar** a mis en lumière une exposition au VHA quasi universelle chez les sujets de plus de 10 ans à Antananarivo, malgré des améliorations dans les conditions d'hygiène de la ville<sup>(2)</sup>. Ces chercheurs ont aussi prouvé que la plupart des infections du VHC sont acquises dans les hôpitaux<sup>(3)</sup>. Enfin, ils ont évalué la performance de quatre kits diagnostiques pour le VHB<sup>(4)</sup>.

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur du Maroc** ont souligné la prédominance du génotype D du VHB dans le pays<sup>(5)</sup>. Des travaux sont actuellement en cours sur la diversité génétique du VHC.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

Les chercheurs du **Centre Pasteur du Cameroun** ont employé la nouvelle méthode (analyse évolutionniste "bayésienne") qui précise que les souches de VHC-2 retrouvées dans ce pays sont originaires de l'Afrique de l'Ouest<sup>(6)</sup>.

Les scientifiques de l'**Institut Pasteur de Bangui** ont séquencé des souches de VHB et ont découvert que le génotype E prédomine en République

Centrafricaine et non d'autres souches venant de l'Afrique de l'Est<sup>(7)</sup>.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Un projet qui réunit les **Instituts Pasteur Hellénique, d'Ho Chin Minh Ville, de Saint-Petersbourg, d'Iran** et de Paris, ainsi que l'**Institut Cantacuzène**, a mis en évidence un lien entre la diversité génétique du VHC et les difficultés diagnostiques. Ces études ouvrent de nouvelles perspectives dans l'élaboration d'un vaccin.

Un projet collaboratif associant l'**Institut Pasteur, le Centre Pasteur du Cameroun, et les Instituts Pasteur de Dakar et de Bangui** vise à l'identification de marqueurs de l'infection par le VHB dans la petite enfance au Sénégal, au Cameroun et en RCA.

### RECHERCHE FONDAMENTALE

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur de Lille** ont publié des résultats sur les mécanismes moléculaires d'entrée, de réplication et d'assemblage du virus VHC dans la cellule hôte<sup>(8)</sup>.

L'**Institut Pasteur – Fondation Cenci Bolognetti** développe des outils bioinformatiques appliqués aux structures des protéines du VHC et à l'analyse de la variabilité du génome viral.

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur Hellénique** ont identifié une nouvelle protéine virale du VHC appelée "core +1", qui serait impliquée dans l'interaction avec la cellule hôte<sup>(9)</sup>.

## EN 2008

- démonstration de l'exposition quasi-totale au VHA des enfants de plus de 10 ans à Madagascar
- mise en évidence de la transmission nosocomiale et sexuelle du VHC en Iran
- mise en évidence des mécanismes moléculaires de l'infection par le VHC à l'Institut Pasteur de Lille

### RECHERCHE CLINIQUE

L'**Institut Pasteur de Dakar** participe à une étude clinique de l'ANRS qui évalue l'efficacité d'une stratégie thérapeutique associant antiviraux (lamivudine) et vaccin chez les porteurs d'une hépatite B chronique.

À Casablanca, les chercheurs de l'**Institut Pasteur du Maroc** travaillent sur la prédisposition génétique à l'infection par le VHB et le VHC. Ils se penchent aussi sur les risques d'évolution vers la cirrhose et le cancer de foie.<sup>(10)</sup>

Un projet impliquant les **Instituts Pasteur du Maroc, d'Algérie, de Tunis** et l'**Institut Pasteur** a été mené sur l'étiologie du carcinome hépatocellulaire au Maghreb et les mécanismes génétiques impliqués dans la carcinogenèse.

### Les hépatites virales en Égypte

Les chercheurs de l'Institut Pasteur mènent un projet financé par l'ANRS sur les hépatites virales en Égypte, pays où les taux de prévalence sont parmi les plus élevés du monde. En 2008, les principaux résultats étaient :

- un nouveau moyen pour prédire l'efficacité des traitements contre le VHC<sup>(11)</sup>
- la possibilité de la transmission intra-familiale du VHC<sup>(12)</sup>

(1) Ramezan A et al. "Frequency of hepatitis G virus infection among HIV positive subjects with parenteral and sexual exposure." *J Gastrointest Liver Dis.* 2008 Sept; 17(3): 269-72.  
 (2) Raharimanga V et al. "Age-specific seroprevalence of hepatitis A in Antananarivo (Madagascar)." *BMC Infect Dis.* 2008 Jun 6; 8:78.  
 (3) Ramarokoto CE et al. "Seroprevalence of hepatitis C and associated risk factors in urban areas of Antananarivo, Madagascar." *BMC Infect Dis.* 2008 Feb 29; 8:25.  
 (4) Randrianirina F et al. "Evaluation of the performance of four rapid tests for detection of hepatitis B surface antigen in Antananarivo, Madagascar." *J Virol Methods.* 2008 Aug; 151(2):294-7. Epub 2008 May 6.  
 (5) Ezzikouri S et al. "Genotype determination in Moroccan hepatitis B chronic carriers." *Infect Genet Evol.* 2008 May;8(3):306-12. Epub 2008 Feb 3.  
 (6) Pouillot R et al. "Variable epidemic histories of hepatitis C virus genotype 2 infection in West Africa and Cameroon." *Infect Genet Evol.* 2008 Sep; 8(5):676-81.  
 (7) Bekondi C et al. "Central African Republic is part of the West-African hepatitis B virus genotype E crescent." *J Clin Virol.* 2007 Sep; 40(1): 31,7.  
 (8) Rocha-Perugini V et al. "The CD81 partner EWI-2wint inhibits hepatitis C virus entry." *PLoS ONE.* 2008 Apr 2; 3(4): e1866.  
 (9) Vassilaki N et al. "Expression studies of the HCV-1a core+1 open reading frame in mammalian cells." *Virus Res.* 2008 May; 133(2):123-35.  
 (10) Ezzikouri S et al. "The Pro variant of the p53 codon 72 polymorphism is associated with hepatocellular carcinoma in Moroccan population." *Hepatol Res.* 2007 Sep; 37(9): 748-54.  
 (11) Abdoul H et al. "Serum alpha-fetoprotein predicts treatment outcome in chronic hepatitis C patients regardless of HCV genotype." *PLoS ONE.* 2008 Jun 11; 3(6): e2391.  
 (12) Plancoulaine S et al. "Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection." *Gut.* 2008 Sep; 57(9): 1268-74.

## ► Gripes

La surveillance et la prévention de la transmission des virus grippaux sont essentielles pour contrôler la grippe saisonnière ainsi que pour contenir d'éventuelles pandémies. Les instituts du RIIP sont fortement impliqués dans ces efforts, avec des sites sentinelles et des contrôles réguliers dans les laboratoires. Ils participent également à la préparation d'une réponse rapide et efficace en cas d'irruption de virus grippal.

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Treize instituts du RIIP mènent, en tant que membres du Réseau international de l'OMS sur la grippe, des activités régulières de surveillance fondées sur des données cliniques, épidémiologiques et virologiques. Certains de ces centres contrôlent également la mortalité anormale d'oiseaux sauvages ou domestiques afin de surveiller la diffusion du virus H5N1. Leur expertise virologique concernant ce virus est désormais reconnue par l'OMS.

L'**Institut Pasteur de Madagascar** entretient un des réseaux de surveillance de la grippe saisonnière les plus extensifs dans la région. Par ailleurs, l'**Institut Pasteur de Côte d'Ivoire** a démontré que 73 % des cas humains récents à Abidjan étaient dus aux virus grippaux de type A et les autres aux virus de type B<sup>(1)</sup>.

Le **Centre Pasteur du Cameroun** a analysé des échantillons prélevés sur des oiseaux malades ou morts et a identifié des cas (non humains) de grippe aviaire hautement pathogène (H5N1)

dans ce pays<sup>(2)</sup>. Les chercheurs de l'**Institut Pasteur de Bangui** travaillent avec des vétérinaires à la surveillance des volailles.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Les chercheurs des **Instituts Pasteur de Dakar, de Madagascar, et de Côte d'Ivoire**, ainsi que le **Centre Pasteur du Cameroun** et le **CERMES** au Niger, travaillent à établir la prévalence et la saisonnalité des virus grippaux chez l'homme. L'ensemble de ces informations permettra de créer une sérothèque et une virothèque pour une meilleure connaissance de l'épidémiologie et de l'écologie des virus de la grippe.

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur du Cambodge** ont publié un travail qui a précisé les modes de transmission du virus H5N1 à partir de l'analyse d'une épidémie dans un village cambodgien<sup>(3)</sup>. Une autre enquête sur la fréquence et les formes d'interaction entre l'homme et les volailles dans les zones rurales du Cambodge a permis de mieux comprendre le risque de transmission à l'homme<sup>(4)</sup>. Désormais doté d'un **laboratoire P3**, l'**Institut Pasteur du**

### EN 2008

- analyse des mécanismes d'inflammation en réponse à l'infection par des virus grippaux à l'Institut Pasteur
- étude sur la présence du virus H5N1 dans l'environnement au Cambodge
- première identification du virus H5N1 au Cameroun
- travaux sur le développement d'un test diagnostique de grippe aviaire plus sensible par plusieurs instituts du RIIP en Asie

**Cambodge** pourra approfondir ces recherches virologiques.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

L'unité des virus émergents de l'**Institut Pasteur de Shanghai** collabore avec le **Centre HKU-Pasteur** et l'**Institut Pasteur du Cambodge** pour développer et évaluer un test diagnostique de la grippe aviaire, plus sensible que les tests déjà existants<sup>(5)</sup>. Par ailleurs, les chercheurs de Hong Kong ont élaboré une méthode pour le sérodiagnostic du virus H5N1<sup>(6)</sup> fondée sur l'utilisation des lentivirus qui ne nécessite pas l'existence d'un laboratoire P3.

### RECHERCHE FONDAMENTALE

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur du Cambodge** ont décrit le génome complet d'une quarantaine de souches du virus H5N1 identifiées depuis 2004. Ils l'ont mis à la disposition de l'OMS ainsi que de la communauté internationale des experts de la grippe aviaire<sup>(7)</sup>.

Une autre étude au Cambodge a décrit la présence du virus dans l'environnement (dans la boue, la surface des sols, les plantes aquatiques...), suggérant la nécessité de désinfecter les élevages de volaille<sup>(8)</sup>.

L'**Institut Pasteur de Corée** réalise un criblage moléculaire afin d'identifier des cibles thérapeutiques pour lutter contre les gripes.

### Le Réseau international de l'OMS sur la Grippe

Surveillance de la grippe et diagnostic du virus H5N1



(1) Akoua-Koffi C et al. "[Results of two-year surveillance of flu in Abidjan, Côte d'Ivoire]." *Med Trop (Mars)*. 2007 Jun; 67(3):259-62.

(2) Richard Njououm et al. "Highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 in ducks in the Northern part of Cameroon." *Veterinary Microbiology*. 2008; 130: 380-4.

(3) Vong S et al. "Low frequency of poultry-to-human H5N1 virus transmission, southern Cambodia, 2005." *Emerg Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1542-7.

(4) Ly S et al. "Interaction between humans and poultry, rural Cambodia." *Emerg Infect Dis*. 2007 Jan;13(1):130-2.

(5) Wang W et al. "Design of multiplexed detection assays for the diagnosis of human pathogenic avian influenza A subtypes by SmartCycler real-time reverse transcription-PCR." *J Clin Microbiol*. 2008 Oct 29 [Epub].

(6) Nefkens I et al. Hemagglutinin pseudotyped lentiviral particles: characterization of a new method for avian H5N1 influenza sero-diagnosis." *J Clin Virol*. 2007 May; 39(1): 27-33.

(7) Buchy P et al. "Influenza A/H5N1 virus infection in humans in Cambodia." *J Clin Virol*. 2007 Jul; 39(3): 164-8.

(8) Vong S et al. "Environmental contamination during influenza A virus (H5N1) outbreaks, Cambodia, 2006." *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug; 14(8):1303-5.



À l'Institut Pasteur, l'unité Défense Innée et Inflammation a étudié la réponse immunitaire et la régulation de l'inflammation en présence du virus *influenza A*<sup>(9)</sup>. Une autre étude a examiné le rôle des protéases et des anti-protéases dans l'inflammation pulmonaire due au virus *influenza A*<sup>(10)</sup>. Dans l'unité de Génétique Moléculaire des Virus Respiratoires, les chercheurs ont mis en évidence des facteurs cellulaires et viraux qui limitent la réplication des virus grippaux de type A dans l'organisme humain<sup>(11)</sup>.

Enfin, les chercheurs du Centre de Recherche HKU-Pasteur ont identifié des mécanismes cellulaires qui interagissent avec les protéines structurales du virus H5N1. Le Centre HKU-Pasteur fait désormais partie du "Domaine d'Excellence de Hong Kong" pour le contrôle de la grippe pandémique et inter-pandémique.

#### IMMUNOLOGIE

L'unité de Virologie moléculaire de l'Institut Pasteur de Shanghai étudie l'inhibition des mécanismes d'entrée des virus comme cible thérapeutique potentielle. Une autre équipe développe des vecteurs de lentivirus dans l'optique de trouver un vaccin efficace contre le virus H5N1. Ces vecteurs lentiviraux ont fait l'objet d'un dépôt de brevet en 2008. Un troisième projet vise à préciser la tolérance et la réponse immunitaire *in vivo* des lymphocytes T lors d'une infection par un virus de la grippe, et leur utilisation en immunothérapie.

L'équipe Immunité et infection virale du Centre de Recherche HKU-Pasteur s'intéresse aux mécanismes de la réponse immunitaire innée ou acquise aux virus d'influenza de type A, qu'ils soient saisonniers ou pandémiques. Leurs projets permettent de construire une interface entre la recherche fondamentale et appliquée.

En Roumanie, les chercheurs de l'Institut Cantacuzène mènent un projet pour évaluer l'immunogénicité des souris face à un candidat-vaccin contre le virus H5N1.

Enfin, l'Institut Armand Frappier a démontré que la réponse immunitaire des furets exposés à la grippe, ainsi que la sévérité des symptômes, varie selon le sous-type de virus<sup>(12)</sup>.

### Les grands projets internationaux sur les gripes

Il existe de nombreux grands projets internationaux sur les virus de la grippe dans lesquels les instituts du RIIP sont impliqués.

#### "Soutien, formation et renforcement des capacités" – Département de la Santé des États-Unis (DHHS) (2006-2009)

Ce projet a pour but de renforcer les réseaux de surveillance des virus de la grippe en Afrique et Asie du Sud-Est, en particulier en matière de grippe aviaire, ainsi que de mener des études épidémiologiques sur ces maladies. Pour atteindre ces objectifs, ce programme met en place des formations adaptées qui permettront d'assurer un soutien aux investigations en cas d'épidémie animale.

**Instituts participants :** les Instituts Pasteur du Cambodge, d'Ho Chi Minh Ville, de Nha Trang, du Laos, de Côte d'Ivoire, de Dakar, de Bangui, de Madagascar ; ainsi que le NIHE à Hanoï et le Centre Pasteur du Cameroun.

#### "Renforcement d'un Réseau de surveillance de la grippe en Afrique" financé par le Ministère français de la santé (2006-2009)

Ce projet fonctionne en complément du programme DHHS en Afrique. Ses principales activités concernent la détection et la caractérisation des virus de la grippe ainsi que le renforcement des laboratoires. Par ailleurs, le projet subventionne la mise en place d'une étude transversale de typage de souches de la grippe circulant en Afrique sub-saharienne pour mieux comprendre les voies de transmission.

Ce programme va permettre la construction d'un laboratoire P3 à Bangui (République centrafricaine), dont la livraison est prévue pour fin 2009.

**Instituts participants :** Instituts Pasteur de Bangui, de Côte d'Ivoire, de Dakar, de Madagascar, le Centre Pasteur du Cameroun, et le CERMES (Niger).

#### SISEA (Surveillance et Investigation des Situations Épidémiques en Asie du Sud-Est) (2006-2009)

L'objectif de SISEA, un projet financé par l'Agence française de développement (AFD), est d'améliorer la détection et la prise en charge de virus émergents en Asie du Sud-Est, dont la grippe aviaire. Le projet s'appuie sur les laboratoires de référence de l'OMS qui font partie du RIIP et qui coordonnent la surveillance épidémiologique des virus émergents. Le projet comprend trois axes : amélioration des capacités de diagnostic des laboratoires nationaux de référence et leur mise en réseau, renforcement des systèmes nationaux de surveillance, et coordination au niveau national et régional, avec notamment l'OMS, l'OIE et la FAO.

**Instituts participants :** l'Institut Pasteur du Cambodge ; les Instituts Pasteur d'Ho Chi Minh Ville et de Nha Trang et le NIHE au Vietnam ; l'Institut Pasteur de Shanghai et le NCLE au Laos.

#### RIVERS : "Resistance of Influenza Viruses in Environmental Reservoirs and Systems" (FP-6) (2007-2010)

Le projet RIVERS vise une meilleure compréhension des mécanismes de survie des virus influenza dans l'environnement. Les instituts membres mènent des projets sur le rôle des réservoirs dans la transmission du virus H5N1, proposent des protocoles standardisés pour la détection de virus grippaux dans l'eau et la nourriture, et étudient l'impact des traitements des eaux sur la survie du virus. Ces études permettront de détecter les conditions optimales de pH, de salinité, de température et de proposer des traitements chimiques adaptés.

**Instituts participants :** l'Institut Cantacuzène (Roumanie), l'Institut Stephan Angeloff (Bulgarie) et les Instituts Pasteur du Cambodge, de Shanghai, de Lille et de Paris.

(9) Pothlichet J et al. "Cutting edge: innate immune response triggered by influenza A virus is negatively regulated by SOCS1 and SOCS3 through a RIG-I/IFNAR1-dependent pathway." *J Immunol.* 2008 Feb 15; 180(4): 2034-8.

(10) Barbier D et al. "Implication of proteases and anti-proteases during IAV infection and pulmonary inflammation." *Rev Mal Respir.* 2008 Nov; 25(9):1185

(11) Rameix-Welti MA et al. "Avian influenza A polymerase association with nucleoprotein, but not polymerase assembly, is impaired in human cells during the course of infection." *J Virol.* 2008 Nov. 19 [EPub].

(12) Svitek N et al. "Severe seasonal influenza in ferrets correlates with reduced interferon and increased IL-6 induction." *Virology.* 2008 Jun 30; 376(1): 53-9.

## ► Dengue

La dengue est induite par quatre virus transmis à l'homme le plus souvent par le moustique *Aedes aegypti*. Chaque année, 60 à 100 millions de personnes sont infectés, principalement en Asie du Sud-Est et en Amérique Latine, et plus de 20 000 personnes meurent des formes graves de la maladie, notamment de la dengue hémorragique. La plupart des décès concernent des enfants de moins de 15 ans. Il n'existe aujourd'hui ni vaccin ni traitement spécifique.



Les moustiquaires imprégnés protègent contre la dengue et d'autres maladies portées par les moustiques.

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Le Centre National de Référence des Arboviroses de l'Institut Pasteur a isolé et séquencé des souches de dengue-2 selvatique respon-

En Afrique et en Asie, le virus de la dengue a un cycle forestier, impliquant les singes. Cependant, aucun réservoir animal n'est connu en Amérique du Sud, bien que l'infection ait été démontrée chez de petits mammifères en périphérie de Cayenne<sup>(5)</sup>. Un projet collaboratif associant les Instituts Pasteur de la Guyane et de Dakar a donc été proposé afin d'étudier la circulation du virus chez les mammifères sauvages en Guyane et au Sénégal. Ce projet s'intéresse également au rôle vecteur ou réservoir potentiel de moustiques selvatiques autres qu'*Aedes aegypti*.

sables d'une épidémie au Mali. Cette investigation a été mise en place à la demande du Réseau d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) de l'OMS. Le CNR a également collaboré avec les Instituts Pasteur de Côte d'Ivoire et de Dakar pour répondre à une épidémie de dengue-3 à Abidjan.

Par ailleurs, l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie a confirmé l'apparition de la dengue-4 sur le territoire, ainsi qu'une épidémie de dengue-1.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane ont confirmé la circulation concomitante des sérotypes dengue-2 et dengue-3 lors d'une épidémie au Paraguay<sup>(1)</sup>. L'institut héberge également le CNR des Arboviroses pour la région Antilles-Guyane, et participe à la surveillance des sérotypes de dengue en Guyane, en Martinique et en Guadeloupe. Cette surveillance s'est étendue aux îles de Saint-Martin et Saint-Barthélemy en 2008 grâce à la mise en place

### EN 2008

□ détection de cas de dengue-3 en Côte d'Ivoire et de dengue-2 selvatique au Mali et au Sénégal

□ évaluation d'outils diagnostiques fondés sur la détection de l'antigène NS1 dans une collaboration entre la Guyane, Dakar et Paris

□ identification de 13 espèces de mammifères forestiers d'Amérique du Sud susceptibles d'être infectées par les virus de la dengue

du recueil d'échantillons biologiques sur papier buvard.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Les Instituts Pasteur de la Guyane et de Dakar, en collaboration avec l'Institut Pasteur, ont évalué des outils diagnostiques fondés sur la détection de l'antigène NS1 chez des patients en phase précoce de la maladie<sup>(2)</sup>.

L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie a précisé des causes de résultats faux positifs pour deux tests diagnostics de la dengue<sup>(3)</sup>.

L'Institut Pasteur du Cambodge mène une étude auprès d'une cohorte de 10 000 participants qui précise l'incidence de la dengue et permet de réaliser le sérotypage des virus de la dengue par PCR. Ce projet est financé par le "Pediatric Dengue Vaccine Initiative" (PDVI). Un autre projet, réalisé en collaboration avec le Service de Santé des Armées cambodgien, vise à identifier les mécanismes de fuite plasmatique au cours de l'infection par la dengue. Cette enquête pourrait permettre de développer de nouvelles cibles thérapeutiques.

Enfin, les chercheurs de plusieurs unités à l'Institut Pasteur poursuivent leur collaboration sur la validation d'un candidat vaccin contre la dengue dans le cadre du programme MVDVax (Measles-Dengue vaccine).

(1) Matheus S. "Dengue-3 outbreak in Paraguay: investigations using capillary blood samples on filter paper." *Am J Trop Med Hyg.* 2008 No; 79(5): 685-7.

(2) Dussart S et al. "Evaluation of two new commercial tests for the diagnosis of acute dengue virus infection using NS1 antigen detection in human serum." *PLoS Negl Trop Dis.* 2008 Aug 20; 2(8): e280.

(3) Berlioz-Arthaud A et al. "Comparison of PanBio dengue IgM ELISA assay with pentax dengue IgM particle agglutination assay to evaluate factors affecting false positive results." *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008 Jan; 39(1): 55-61.

(4) Wing WH et al. "Dermal-type macrophages expressing CD209/DC-SIGN show inherent resistance to dengue virus growth." *PLoS Negl Trop Dis.* 2008 Oct 1; 2(10): e311.

(5) Thoisy BD et al. "Dengue infection in neotropical forest animals." *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008 Oct 22. [Epub ahead of print].

## Denframe : mieux diagnostiquer la dengue

Le projet Denframe, financé par l'Union Européenne, regroupe 13 laboratoires, dont cinq instituts du RIIP : les Instituts Pasteur du Cambodge, d'Ho Chi Minh Ville et de la Guyane, le Centre HKU-Pasteur, et l'Institut Pasteur. Le projet Denframe a deux objectifs principaux :

- Standardiser des méthodes de diagnostic et développer de nouveaux outils de diagnostic.
- Proposer des approches thérapeutiques reposant sur l'étude des interactions hôte-pathogène, et plus particulièrement sur la réponse immunitaire innée induite par l'infection.

Différents types d'activités sont en cours :

- Une étude clinique prospective réalisée sur quatre sites (Cambodge, Vietnam, Brésil, Guyane) a pour objectif d'estimer la proportion d'infections asymptomatiques, de connaître le taux d'attaque au sein d'un même foyer, de comparer les données cliniques et biologiques et de préciser la sensibilité du test diagnostic Platelia™.
- Les chercheurs de l'Institut Pasteur du Cambodge étudient les premières étapes de l'immunité anti-dengue en comparant deux cohortes, l'une symptomatique et l'autre asymptomatique.
- L'Institut Pasteur a développé de nouveaux tests sérologiques pour les infections à *Flavivirus*, en collaboration avec l'Institut Pasteur



L'espèce de moustique *Aedes albopictus* est l'un des vecteurs du virus Chikungunya et du virus de la dengue. Sur l'île de la Réunion, il s'est répandu grâce à sa grande plasticité écologique puisqu'il colonise indifféremment les zones urbaines et sylvatiques, les gîtes artificiels et naturels.  
© Anna-Bella Failloux-Manuellan / Service photo / Institut Pasteur



Le module "grippe aviaire" du nouveau laboratoire P3 à l'Institut Pasteur du Cambodge.

de la Guyane. Ces tests, spécifiques de chaque sérotype de dengue, ont été évalués avec succès pour détecter les IgM précoces.

- La plate-forme de criblage du Centre HKU-Pasteur, en collaboration avec l'University College of London et le Shanghai Institute for Materia Medica, a achevé une première phase de criblage pour des inhibiteurs de réplication du virus de la dengue, sélectionnant une vingtaine d'inhibiteurs potentiels. Un autre projet vise une meilleure compréhension de la réplication du virus dans l'hôte, une démarche facilitée par le développement d'un modèle des *virus like particles*.
- L'Institut Pasteur étudie la génétique de sensibilité à la dengue sur la base des gènes impliqués dans l'immunité innée antivirale.

### IMMUNOLOGIE

L'unité des Interactions Moléculaires Flavivirus-Hôtes de l'Institut Pasteur a mis en évidence un nouveau mécanisme de résistance au virus de la dengue qui pourrait mener à de nouvelles stratégies de prévention contre la maladie<sup>(4)</sup>.

### ENTOMOLOGIE

L'étude de la capacité vectorielle d'*Aedes aegypti* et des facteurs de risque de transmission des virus de la dengue fait l'objet d'un projet collaboratif regroupant les Instituts Pasteur de la Guyane et de la Guadeloupe, ainsi que

l'Institut Pasteur. Dans ce cadre, les chercheurs tentent de préciser la bio-écologie des populations d'*Aedes aegypti* de la région Antilles Guyane. En Guyane sont également menées des études sur l'efficacité des insecticides utilisés pour la lutte anti-vectorielle.

À l'Institut Pasteur de Dakar, les chercheurs étudient les modifications du génome viral induites par le passage dans le moustique *Aedes aegypti*.

Toutes les recherches de l'Institut Pasteur sur les maladies infectieuses ne peuvent être détaillées dans ce rapport. Pour en savoir plus :

[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

## ► Chikungunya

La première épidémie due à l'arbovirus chikungunya a été décrite en Tanzanie en 1952, mais c'est l'épidémie dans l'Océan Indien (2005-2006) qui l'a fait connaître à l'échelle mondiale. De la même famille que la dengue, le virus chikungunya induit de fortes douleurs articulaires et peut être léthal chez les personnes fragilisées.

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont décrit les modalités de répllication des souches du virus chikungunya impliquées dans l'épidémie à la Réunion en 2005-2006<sup>(1)</sup>. L'étude du génome de six isolats du virus a permis de mieux comprendre la virulence de la souche responsable de cette épidémie<sup>(2)</sup>.

Par ailleurs, les équipes de chercheurs du RIIP ont été mobilisées à plusieurs reprises en 2008 pour confirmer l'existence du virus chikungunya en Afrique. En France, le CNR des Arboviroses est un acteur central du dispositif de surveillance du chikungunya dans le cadre de la déclaration obligatoire de la maladie.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Les chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Institut Pasteur de Dakar ont développé, en partenariat avec la société Biorad, les premiers anticorps monoclonaux spécifiques du virus chikungunya, ainsi qu'un antigène viral pour les tests sérologiques<sup>(3)</sup>.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur de Dakar évaluent et valident une méthode de diagnostic moléculaire des souches du virus chikungunya circulant en Afrique de l'Ouest.

### ENTOMOLOGIE

Dans le cadre d'un projet collaboratif, le Centre Pasteur du Cameroun et l'Institut Pasteur de Madagascar étudient la biodiversité, la phylogéographie et la dynamique évolutive des moustiques vecteurs du chikungunya et d'autres fièvres transmises par les moustiques.

Par ailleurs, des chercheurs de l'Institut Pasteur ont démontré qu'il existe deux types d'infection du moustique *Aedes albopictus*<sup>(4)</sup>.

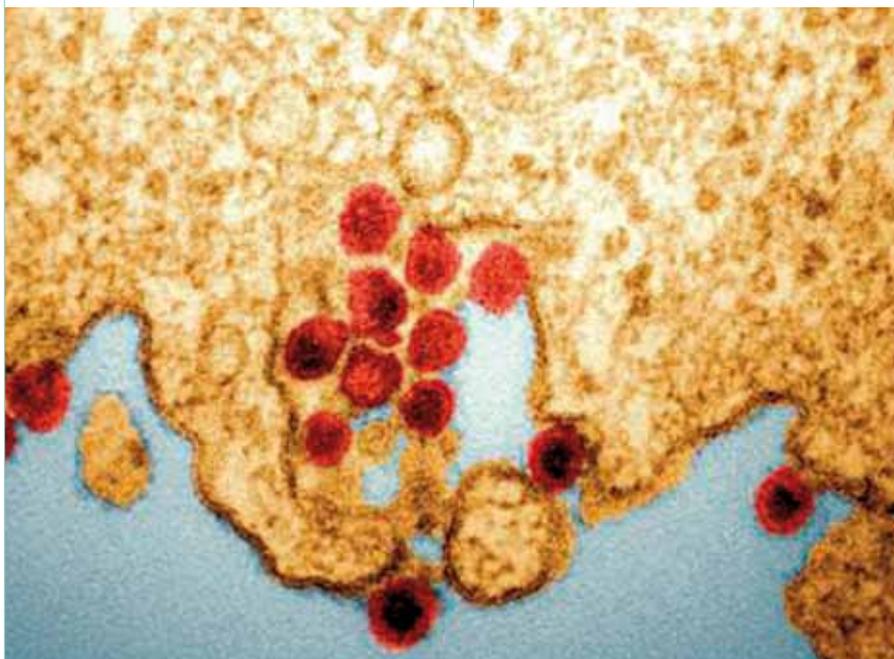
### RECHERCHE FONDAMENTALE

Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont créé un modèle animal (des jeunes souris de type sauvage), qui facilitera le développement de nouveaux vaccins et traitements<sup>(5)</sup>. Une autre équipe parisienne a fourni des pistes sur de potentiels inhibiteurs de la glycoprotéine E2

### EN 2008

- identification d'inhibiteurs potentiels du virus à l'Institut Pasteur
- nouvelle description de la répllication de la souche responsable de l'épidémie de 2005-2006 dans l'Océan Indien
- développement d'un modèle animal à l'Institut Pasteur

dans le tissu musculaire humain<sup>(6)</sup>. Enfin, une molécule inhibitrice du virus chikungunya a été identifiée récemment chez l'homme<sup>(7)</sup>.



Cellule humaine infectée par le virus chikungunya. Le virus a une forme ronde ; on peut distinguer sa capsid (une sorte de coquille) entourée d'une enveloppe. Image colorisée.

© M. Sourisseau - M. C. Prévost - O. Schwartz / Institut Pasteur

(1) Sourisseau M et al. "Characterization of reemerging chikungunya virus." *PLoS Pathog.* 2007 Jun; 3(6): e89.

(2) Schuffenecker I et al. "Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak." *PLoS Med.* 2006 Jul; 3(7):e263.

(3) Bréhin AC et al. "Production and characterization of mouse monoclonal antibodies reactive to Chikungunya envelope E2 glycoprotein." *Virology.* 2008 Feb 5; 371(1): 185-95.

(4) Vazeille M et al. "Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*." *PLoS ONE.* 2007 Nov 14; 2(11):e1168.

(5) Couderc T. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-1 interferon signalling are risk factors for severe disease." *PLoS Pathog.* 2008 Feb 8; 4(2): e29.

(6) Ozden S et al. "Inhibition of Chikungunya virus infection in cultured human muscle cells by furin inhibitors: impairment of the maturation of the E2 surface glycoprotein." *J Biol Chem.* 2008 Aug 8; 283(32):21899-908.

(7) Bréhin AC et al. The large form of human 2',5'-Oligoadenylate Synthetase (OAS3) exerts antiviral activity against Chikungunya virus." *Virology.* 2009 Feb 5; 384(1): 216-22.

## ► Fièvre jaune

*La fièvre jaune, arbovirose zoonotique des grands singes de la forêt équatoriale, est transmise à l'homme par des piqûres de moustique. La redoutable "forme urbaine", qui prend essor dans les grandes villes d'Afrique et d'Amérique du Sud, est l'une des causes majeures de fièvres hémorragiques dans ces régions, en dépit de l'existence d'un vaccin efficace.*

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Le laboratoire régional de référence de l'**Institut Pasteur de Dakar** a confirmé la survenue d'une épidémie de fièvre jaune en Côte d'Ivoire au cours de l'été 2008. Les chercheurs à Dakar avaient déjà élaboré une approche intégrée de la surveillance de la fièvre jaune en 2003-2004<sup>(1)</sup>.

Le projet européen **FP6-EDEN** a évalué le risque d'émergence des arbovirus et virus de fièvres hémorragiques en Europe. À partir de données sur les biotopes, l'historique de la maladie, la bio-écologie des vecteurs et l'impact sur la santé publique, les chercheurs élaborent des modélisations du risque. Le projet regroupe 48 institutions, dont l'**Institut Pasteur**, l'**Institut Cantacuzène** (Roumanie), l'**Institut Pasteur - Fondation Cenci Bolognetti**, et une plateforme africaine où sont impliqués les **Instituts Pasteur d'Algérie et de Dakar**.

### Production de vaccin anti-amaril

En 2009, l'unité de production de vaccin anti-amaril de l'**Institut Pasteur de Dakar** sera rénovée et élargie. Sa capacité de production augmentera afin de répondre à la demande des autorités sanitaires des pays africains et de l'OMS.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Un projet collaboratif regroupant les **Instituts Pasteur de Dakar, de Madagascar, de Côte d'Ivoire, de Bangui, le Centre Pasteur du Cameroun**, ainsi que le laboratoire P4 de Lyon et la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'**Institut Pasteur**, permettra de standardiser et d'améliorer les outils diagnostiques des fièvres hémorragiques. Ce travail vise à renforcer les capacités de détection des sept

types de fièvres hémorragiques en Afrique : fièvre jaune, Lassa, dengue, Marburg, Ebola, fièvre de la Vallée du Rift et fièvre Crimée-Congo. Tous les réactifs nécessaires aux diagnostics moléculaire et sérologique ont été mis à la disposition des laboratoires participants et les premiers contrôles de qualité inter-laboratoires sont en cours.

Le projet européen "**Viral Hemorrhagic Fever-Diagnostic**" (**FP6-INCO**) implique l'**Institut Pasteur de Dakar** et l'**Institut Pasteur**. Le projet permettra le développement des tests rapides, sous forme de bandelettes pour le diagnostic des fièvres hémorragiques virales, destinés aux postes de santé de première ligne. Un laboratoire mobile de PCR en temps réel sera mis à la disposition du projet.

Un projet collaboratif associant le **Centre Pasteur du Cameroun** et les **Instituts Pasteur de Dakar et de la Guyane** vise à préciser la réponse immunitaire des jeunes enfants aux vaccins contre la fièvre jaune et la rougeole.

Enfin, à l'initiative de l'OMS et de son Programme spécifique en pathologie tropicale, l'**Institut Pasteur du Cambodge** propose un projet d'évaluation des tests de diagnostic.

### Diagnostic des fièvres hémorragiques

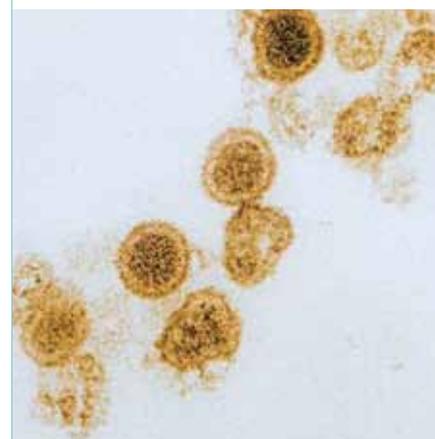
Le projet "**DEVA**", auquel participent les chercheurs de l'unité des Interactions Moléculaires Flavivirus-Hôtes de l'**Institut Pasteur**, vise à la mise au point de puces à ADN dites "syndromiques" appliquées au diagnostic des arbovirus responsables de fièvres hémorragiques dont la fièvre jaune.

## EN 2008

- planification d'une nouvelle unité de production de vaccin anti-amaril à l'**Institut Pasteur de Dakar**
- standardisation d'outils diagnostiques de la fièvre jaune dans les instituts africains du RIIP
- évaluation du risque d'épidémie en Europe

### La fièvre de la Vallée du Rift

L'**Institut Pasteur de Madagascar** et le **CNR des Arbovirus de l'Institut Pasteur** collaborent dans le programme PCS-MAE de surveillance en santé animale dans l'Océan Indien pour la fièvre de la Vallée du Rift. Le **CNR des Arbovirus** est aussi associé à l'OIE et au consortium **ArboZoonet** pour cette maladie, ainsi qu'à l'**InVS** pour la surveillance sur l'île de Mayotte. Enfin, il développe au sein de l'unité des Interactions Moléculaires Flavivirus-Hôtes de nouveaux outils moléculaires pour le diagnostic de l'infection virale.



Viruses de la fièvre de la Vallée du Rift, qui est transmis par piqûre d'une grande variété de moustiques. Image colorisée. Service photo. © Topilko, A. / Institut Pasteur

(1) Faye O et al. "[Integrated approach to yellow fever surveillance: pilot study in Senegal in 2003-2004]." *Bull Soc Pathol Exot.* 2007 Aug; 100(3): 187-92.

## ► Rage

La rage, infection virale mortelle du système nerveux, reste d'actualité dans de nombreux pays d'Afrique et d'Asie. Chaque année, le nombre de décès liés à cette maladie, qui touche aussi des animaux, serait compris entre 40 000 et 70 000. Pourtant, un vaccin efficace existe depuis son élaboration par Louis Pasteur en 1885.



La vaccination contre la rage à l'Institut Pasteur du Maroc vers 1950.  
© Institut Pasteur

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Le projet collaboratif "STOPRAGE" impliquant les **Instituts Pasteur de Dakar, de Côte d'Ivoire et de Bangui**, propose de mettre en place un réseau de surveillance de la rage humaine et animale en Afrique centrale et de l'Ouest afin de mieux estimer l'incidence de la maladie. Ce projet comprend quatre volets : mise en place d'un circuit de surveillance locale, standardisation de la prise en charge des patients, développement de techniques diagnostiques biologiques, et exploitation des données épidémiologiques.

Ces instituts sont réunis avec les **Instituts Pasteur d'Algérie, du Maroc, et de Madagascar**, ainsi qu'avec le **Centre Pasteur du Cameroun** et le **CCOMS** de la rage à l'**Institut Pasteur**, dans le réseau **AfroREB**. Ce regroupement d'experts de la rage a pour objectif le partage d'informations et l'amélioration des programmes de lutte contre la rage dans les pays concernés.

L'**Institut Pasteur de Madagascar** fait aussi de la surveillance active auprès des colonies de chauves-souris.

En Asie, autre continent concerné par la maladie, l'**Institut Pasteur du Cambodge** a mené une étude sur tous les cas de rage survenus dans le pays entre 1998 et 2007. Les chercheurs ont souligné la nécessité de créer un programme national de lutte contre la rage, d'améliorer les activités de surveillance et d'élargir l'accès aux traitements post-exposition.

Par ailleurs, le centre de traitement antirabique de l'**Institut Pasteur** a évalué le programme national de surveillance de la rage en France, qui a détecté 70 cas depuis 1970<sup>(1)</sup>. Le centre parisien dispense plus de 4 000 traitements post-exposition par an. C'est en son sein qu'a été diagnostiqué en 2008 le premier cas de rage autochtone français depuis 1924.

### EN 2008

- développement de techniques diagnostiques à partir de biopsies de la peau dans une collaboration intra-RIIP
- première description de la diversité génétique des lyssavirus à l'Institut Pasteur
- investigation du potentiel des adénovirus dans l'élaboration d'un vaccin antirabique canin à l'Institut Pasteur

Enfin, l'**Institut Pasteur de la Guyane** assure la prévention de l'ensemble des personnes exposées et mène des activités régulières de surveillance dans le cadre du projet **V.I.R.U.S.E.S.**

Dans le monde, les instituts du RIIP ont administré **500 000** doses de vaccin antirabique en 2008.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Le projet "RABMEDCONTROL" de l'Union européenne regroupe neuf instituts du pourtour méditerranéen dont les **Instituts Pasteur de Tunis et d'Algérie** et l'**Institut Pasteur**. Son but : collecter des données épidémiologiques et virologiques sur la rage humaine et animale en Afrique du Nord. La recherche permettra de mieux comprendre les aspects écologiques des populations de chiens et de chiroptères (chauves-souris) ainsi que les comportements des populations humaines qui influeraient sur la dynamique de la rage. Ces données multidisciplinaires permettront ensuite de proposer des recommandations pour le contrôle de la rage en Afrique du Nord.

L'**Institut Pasteur d'Iran** a réalisé une étude épidémiologique sur l'incidence de la rage en Iran. Les chercheurs ont démontré le rôle pivot des loups dans la transmission dans ce pays<sup>(2)</sup>.

Le **CNR** de la Rage à l'**Institut Pasteur**, qui est aussi un **Centre Collaborateur** de l'OMS, a analysé l'évolution de l'incidence de la rage au sein de colonies de chauve-souris en Europe sur 12 années. Ce travail démontre que les

(1) Rotivel Y. "Epidemiology and prophylaxis of rabies in humans in France: evaluation and perspectives of a twenty-five year surveillance programme." *Dev Biol (Basel)*. 2008; 131:403-10.

(2) Janani AR et al. "Epidemiology and control of rabies in Iran." *Dev Biol (Basel)*. 2008; 131:207-11.

proportions de chauve-souris immunes et infectées ont tendance à fluctuer dans le temps<sup>(3)</sup>.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

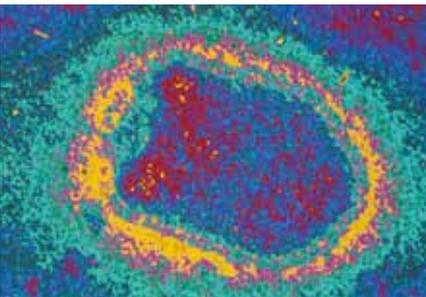
Le CNR de la Rage à l'**Institut Pasteur** a publié la première analyse génomique de tous les génotypes de lyssavirus connus<sup>(4)</sup>. Dans une autre étude publiée avec les **Instituts Pasteur de Dakar, Bangui, et Côte d'Ivoire**, les chercheurs du CNR ont analysé la phylogéographie du virus de la rage chez les chiens<sup>(5)</sup>. D'autres résultats du même projet qui précisent les origines génétiques des souches de la rage circulante en Afrique centrale et de l'Ouest seront publiés en 2009<sup>(6)</sup>.

### TRANSMISSION MÈRE-ENFANT

L'unité de virologie à l'**Institut Pasteur de Madagascar** a rapporté le cas d'une naissance d'enfant prématuré mais sain, qui a été mis au monde par une mère infectée par le virus de la rage. Ce travail devrait donner des pistes cliniques pour la prise en charge de femmes enceintes infectées<sup>(7)</sup>.

### IMMUNOLOGIE

L'unité sur la Neuroimmunologie virale à l'**Institut Pasteur** a démontré le rôle aggravant de l'immuno-inhibiteur naturel B7-H1 vis-à-vis des encéphalites rabiques chez les souris<sup>(8)</sup>.



Virus de la rage.  
©Dauguet, C.; Atanasiu, P.; Service photo / Institut Pasteur



Certaines chauves-souris peuvent être vecteurs de la rage, essentiellement en Amérique Latine et en Amérique du Nord.  
©Dodin, A. / Institut Pasteur

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Des chercheurs du CNR de la Rage à l'**Institut Pasteur** ont travaillé avec les **Instituts Pasteur du Cambodge, de Madagascar et de Dakar** sur une nouvelle méthode diagnostique par biopsie de la peau. Cette technique s'est avérée plus sensible que le diagnostic biologique (salive, urine) actuellement proposé<sup>(9)</sup>.

D'autres techniques diagnostiques par amplification non spécifique des ARN virologiques et par détection par puce à ADN ont été développées par l'**Institut Pasteur** et l'**Institut Pasteur de Dakar**<sup>(10)</sup>.

Les **Instituts Pasteur de Tunis et d'Algérie**, associés aux **trois Instituts Pasteur du Vietnam**, sont impliqués dans le développement de vaccins antirabiques à usage humain et de sérum antirabique. Par ailleurs, l'**Institut Pasteur de Tunis** a publié un article sur le vaccin canin<sup>(11)</sup>, et ses chercheurs ont décrit une nouvelle technique de culture du virus de la rage qui n'utilise aucun composant d'origine humaine ou animale<sup>(12)</sup>.

À l'**Institut Scientifique de Santé Publique de Bruxelles**, une équipe tente de développer un nouveau type d'antiviral pour la prophylaxie et le traitement de la rage.

Enfin, les chercheurs de l'**Institut Pasteur** ont participé à un essai contrôlé randomisé pour valider le vaccin intradermique humain sur quatre sites, plus économique et aussi efficace que les autres protocoles<sup>(13)</sup>. Une autre étude a identifié le rôle potentiel des adénovirus dans le développement d'un vaccin oral antirabique pour les chiens.<sup>(14)</sup>

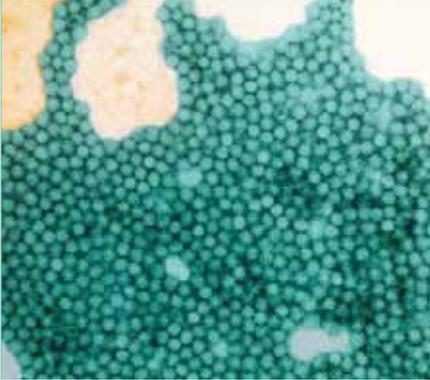


Vaccination contre la rage à l'**Institut Pasteur** vers 1910.  
© Institut Pasteur

- (3) Amengual B et al. "Temporal dynamics of European bat Lyssavirus type 1 and survival of *Myotis myotis* bats in natural colonies." *PLoS ONE*. 2007 Jun 27; 2(6): e566.
- (4) Delmas O et al. "Genomic diversity and evolution of the lyssaviruses." *PLoS ONE*. 2008 Apr 30; 3(4): e2057.
- (5) Bourhy H et al. "The origin and phylogeography of dog rabies virus." *J Gen Virol*. 2005 Aug; 79(16): 10487-97.
- (6) Talbi C et al. "Evolutionary history and dynamics of dog rabies virus in Western and Central Africa." *J Gen Virol Direct*. 2009 Jan 9.
- (7) Iehlé C et al. "Delivery and follow-up of a healthy newborn from a mother with clinical rabies." *J Clin Virol*. 2008 May; 42(1): 82-5.
- (8) Lafon M et al. "Detrimental contribution of the immuno-inhibitor B7-H1 to rabies virus encephalitis." *J Immunol*. 2008 Jun 1; 180(11): 7506-15.
- (9) Dacheux L et al. "A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens." *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1; 47(11): 1410-7.
- (10) Berthet N et al. "Phi29 polymerase based random amplification of viral RNA as an alternative to random RT-PCR." *BMC Mol Biol*. 2008 Sept 4; 9: 77.
- (11) Bahloul C et al. "Field trials of a very potent rabies DNA vaccine which induced long lasting virus neutralizing antibodies and protection in dogs in experimental conditions." *Vaccine*. 2006 Feb 20; 24(8): 1063-72.
- (12) Rourou S et al. "A microcarrier cell culture process for propagating rabies virus in Vero cells grown in a stirred bioreactor under fully animal component free conditions." *Vaccine*. 2007 May 10; 25(19): 3879-89.
- (13) Warrell M et al. A simplified 4-site economical intradermal post-exposure rabies vaccine regimen : a randomized controlled comparison with standard methods. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Apr 23; 2(4): e224.
- (14) Tordo N et al. "Canine adenovirus based rabies vaccines." *Dev Biol (Basel)*. 2008; 131: 467-76.

## ► Poliomyélite

L'éradication de la poliomyélite dans le monde se heurte désormais à l'émergence de nouveaux virus recombinants (poliovirus vaccinaux et entérovirus circulants).



Poliovirus, agent de la poliomyélite dont l'homme est le seul hôte naturel.  
© Dauguet, C. / Institut Pasteur

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Les avancées récentes dans la lutte contre les poliovirus sont menacées par des épidémies d'un nouveau type, induites par des virus recombinants des souches de poliovirus vaccinal et des entérovirus non identifiés. C'est pourquoi les **Instituts Pasteur de Saint-Pétersbourg et de Dakar**, l'**Institut Cantacuzène** (Roumanie) et l'**Institut Pasteur** travaillent sur un projet collaboratif "Circulation des poliovirus et entérovirus nonpolio dans l'environnement". Ce projet évalue le risque de réémergence des souches recombinantes dans les eaux usées.

### Autres entérovirus

Un projet collaboratif mené par l'**Institut Pasteur de Madagascar**, le **Centre Pasteur du Cameroun**, et l'unité Prévention et thérapie moléculaire des maladies humaines de l'**Institut Pasteur** vise à caractériser les souches d'entérovirus circulant chez les primates non humains en Afrique.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'**Institut Pasteur de Madagascar**, laboratoire national de référence de l'OMS pour la poliomyélite, collabore avec l'unité postulante de Biologie des virus entériques de l'**Institut Pasteur** sur l'émergence de nouvelles souches de poliovirus. Ils ont identifié de multiples poliovirus dérivés de vaccins (VDPV) et d'autres entérovirus circulants dans la province australe de Madagascar<sup>(1)</sup>. Les chercheurs ont ensuite caractérisé la réémergence de souches recombinantes de poliovirus par des approches épidémiologiques et virologiques. Les résultats suggèrent une co-circulation et co-évolution de ces souches avec des entérovirus du groupe C<sup>(2)</sup>. Le laboratoire régional de référence de l'OMS à l'**Institut Pasteur de Bangui**, en association avec des chercheurs de l'**Institut Pasteur**, travaille sur la technique "RFLP" qui permet de comparer l'ADN de diverses souches de poliovirus circulants<sup>(3)</sup>.

Le laboratoire de virologie clinique à l'**Institut Pasteur de Tunis**, centre régional de référence

### EN 2008

- mise en évidence de la co-circulation et de la co-évolution des poliovirus dérivés de vaccins à Madagascar
- description de la pathogénicité accrue des souches de poliovirus recombinantes avec des entérovirus de type C à l'Institut Pasteur
- génotypage de plusieurs souches de poliovirus à Tunis

OMS sur la poliomyélite, a effectué des génotypages de souches de poliovirus sauvages et dérivés de vaccins<sup>(4)</sup>.

Enfin, l'**Institut Pasteur Hellénique** a décrit la circulation de poliovirus dérivés du vaccin oral<sup>(5)</sup>.

### RECHERCHE FONDAMENTALE

Les chercheurs de l'unité de Biologie des Virus Entériques de l'**Institut Pasteur** ont prouvé le lien entre la pathogénicité des poliovirus recombinants et les entérovirus de type C<sup>(6)</sup>.



Campagne de vaccination contre la poliomyélite au Vietnam.  
© IP Vietnam / Institut Pasteur

- (1) Rakoto-Andrianarivelo M et al. "Co-circulation and evolution of polioviruses and species C enteroviruses in a district of Madagascar." *PLoS Pathog.* 2007 Dec; 3(12): e191.
- (2) Rakoto-Andrianarivelo M et al. "Reemergence of recombinant vaccine-derived poliovirus outbreak in Madagascar." *J Infect Dis.* 2008 May 15; 197(10): 1427-35.
- (3) Gouandjika-Vasilache I et al. "Molecular epidemiology of wild poliovirus type 1 circulation in West and Central Africa, from 1997 to 1999, using genotyping with a restriction fragment length polymorphism assay." *Arch Virol.* 2008;153(3):409-16.
- (4) Haddad-Boubaker S et al. "Genetic features of polioviruses isolated in Tunisia, 1991-2006." *J Clin Virol.* 2008 Feb;41(2):81-6. Epub 2007 Nov 26.
- (5) Karakasliotis I et al. "Evolution of a rare vaccine-derived multirecombinant poliovirus." *J Gen Virol.* 2005 Nov;86(Pt 11):3137-42.
- (6) Riquet FB et al. "Impact of exogenous sequences on the characteristics of an epidemic type 2 recombinant vaccine-derived poliovirus." *J Virol.* 2008 Sept; 82(17): 8927-32

## ► Encéphalites

Sous le terme d'encéphalite virale, on regroupe des affectations du système nerveux central dont l'agent causal peut appartenir à différentes familles de virus, parmi lesquelles Paramyxovirus, Flavivirus, Entérovirus...



Institut Pasteur du Cambodge.

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut Pasteur du Cambodge a entrepris une surveillance auprès des patients atteints d'encéphalite afin de détecter l'émergence du virus Nipah. Outre la surveillance humaine, les chercheurs ont analysé les souches de virus isolées chez des chauves-souris<sup>(1)</sup>.

En Europe, le CNR des Arbovirus de l'Institut Pasteur est acteur central dans la surveillance de virus responsables des encéphalites tels que le virus West Nile.

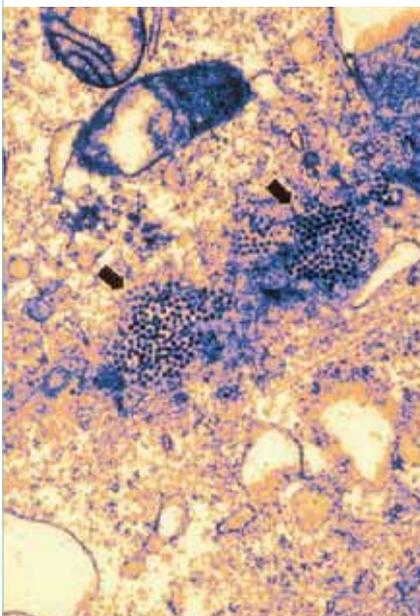
### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville a identifié le rôle des infections par entérovirus chez les enfants présentant un syndrome pied-main-bouche associé à une encéphalite. Environ 42 % des 764 enfants étaient infectés par l'entérovirus 71 et 52 % par le virus coxsackie A16<sup>(2)</sup>.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

Le NIHE à Hanoï dirige le projet BASE (Bac giang Acute Syndrome of Encephalitis) en collaboration avec le Centre Pasteur du Cameroun et la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU), parmi

d'autres unités de l'Institut Pasteur. Ce projet vise à caractériser un virus émergent qui serait responsable d'encéphalite chez des enfants vietnamiens, le virus Ac Mong (virus "cauchemar").



Virus West Nile. Cellule en cours de production virale (flèches).  
© Le Guenno, B. / Institut Pasteur

## EN 2008

□ mise en place d'un projet vietnamien sur le virus Ac Mong (virus "cauchemar"), nouvelle cause putative d'encéphalites pédiatriques

□ étude sur l'action des cellules immunologiques lors d'une encéphalite à virus West Nile à l'Institut Pasteur

Des chercheurs des Instituts Pasteur de Shanghai et du Cambodge étudient les aspects moléculaires de la pathogénèse de l'encéphalite japonaise.

À l'Institut Pasteur, des chercheurs participent à un projet sur la génétique de la sensibilité au virus West Nile.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Le CNR des Arboviroses à l'Institut Pasteur collabore avec l'Institut Pasteur de Shanghai pour la validation de nouveaux outils de diagnostic de l'encéphalite japonaise.

Les chercheurs de l'unité des Interactions Moléculaires Flavivirus-Hôtes de l'Institut Pasteur ont développé de nouveaux outils de diagnostic de l'infection par le virus West Nile qui sont en cours de validation au niveau européen.

Enfin, plusieurs unités à l'Institut Pasteur poursuivent ensemble le développement d'un vaccin pour le virus West Nile fondé sur l'utilisation des lentivirus<sup>(3)</sup>.

### IMMUNOLOGIE

Deux unités à l'Institut Pasteur ont publié un article sur le recrutement de cellules immunitaires périphériques dans un modèle murin d'encéphalite par le virus West Nile<sup>(4)</sup>.

(1) Reynes JM et al. "Nipah virus in Lyle's flying foxes." *Emerg Infect Dis.* 2005 Jul; 11(7): 1042-7.

(2) Tu PV et al. "Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005." *Emerg Infect Dis.* 2007 Nov; 13(11): 1733-41.

(3) Coutant F et al. "Protective antiviral immunity conferred by a nonintegrative lentiviral vector-based vaccine." *PLoS ONE.* 2008; 3(12): e3973.

(4) Bréhin et al. "Dynamics of immune cell recruitment during West Nile encephalitis and identification of a new CD19+B220-BST-2+ leukocyte population." *J Immunol.* 2008 May 15; 180(10): 6760-7.

## ► Papillomavirus

Dix à trente pour cent de la population humaine est concernée par les papillomavirus. Un vaccin existe désormais pour lutter contre certaines souches du virus, qui peuvent se révéler oncogènes et être à l'origine de cancers du col de l'utérus.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'Institut Pasteur d'Iran a fait une étude qui suggère que l'infection à papillomavirus jouerait un rôle dans le développement de tumeurs chez les patients atteints de cancers de l'œsophage<sup>(1)</sup>.

Les chercheurs de la **Fiocruz** ont identifié plusieurs facteurs associés à l'infection par les papillomavirus chez les femmes séropositives pour le VIH dont le jeune âge et l'immunodépression avancée<sup>(2)</sup>.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

L'unité de Rétrovirologie Moléculaire de l'Institut Pasteur s'est intéressée aux mutations des gènes APOBEC3 qui pourraient influencer sur le développement des tumeurs<sup>(3)</sup>.

L'unité d'Expression Génétique et Maladies a décrit une nouvelle voie E6/P63 qui module le transcriptome des cellules tumorales cervicales<sup>(4)</sup>.

Le Laboratoire de Virologie Moléculaire de l'Institut Scientifique de Santé Publique à Bruxelles a évalué des stratégies de génotypage par PCR du papillomavirus dans les échantillons de tissu cervical<sup>(5)</sup>. Les chercheurs ont également organisé un atelier RIIP/INTCR sur la détection du papillomavirus humain.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Une étude de l'Institut Pasteur suggère que l'on pourrait renforcer l'impact de la vaccination contre le papillomavirus à l'aide de la protéine Gp96 qui stimule les réponses immunitaires E7<sup>(7)</sup>.

Papillomavirus. Ils induisent la prolifération de l'épithélium conduisant à des néoplasies en général bénignes, et parfois malignes (cancer du col de l'utérus). Image colorisée.  
© Orth, G.; Croissant, O. / Institut Pasteur



### Un autre virus oncogène : HTLV-1

L'unité d'épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes à l'Institut Pasteur travaille sur l'épidémiologie du HTLV-1 en Guyane, Afrique centrale et Mélanésie. En 2008, cette unité a démontré que l'infection à HTLV-1 peut endommager la barrière hémato-encéphalique<sup>(6)</sup>. Par ailleurs, l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie a publié une étude sur l'incidence et les origines moléculaires du HTLV-1 dans l'archipel Vanuatu dans le sud-ouest de l'océan Pacifique, où la maladie est endémique<sup>(9)</sup>. L'Institut Pasteur de la Guyane a élaboré un modèle animal pour étudier les changements immunologiques et l'expression des gènes cytokines en réponse à une infection à HTLV-1<sup>(10)</sup>.

### EN 2008

□ étude sur le rôle des papillomavirus dans les cancers de l'œsophage par l'Institut Pasteur d'Iran

□ identification d'une protéine susceptible d'améliorer l'efficacité du vaccin à l'Institut Pasteur

□ étude à l'Institut Pasteur des modifications génétiques humaines, qui pourraient favoriser le développement de tumeurs

En janvier 2009, l'Institut Pasteur a annoncé la création du CNR des Papillomavirus, qui assurera des missions d'expertise, de surveillance, d'alerte des pouvoirs publics, de formation et d'assistance technique aux laboratoires.

- (1) Far AE et al. "Frequency of human papillomavirus infection oesophageal squamous cell carcinoma in Iranian patients." *Scand J Infect Dis.* 2007; 39(1): 58-62.
- (2) Grinsztejn B et al. "Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women." *Int J Infect Dis.* 2009 Jan; 13(1): 72-80.
- (3) Vartanian JP et al. "Evidence for editing of human papillomavirus DNA by APOBEC3 in benign and precancerous lesions." *Science.* 2008 Apr 11; 320(5873): 230-3.
- (4) Teissier S et al. "A new E6/P63 pathway, together with a strong E7/E2F mitotic pathway, modulates the transcriptome in cervical cancer cells." *J Virol.* 2007 Sep; 81(17): 9368-76.
- (5) Fontaine V et al. "Evaluation of combined general primer-mediated PCR sequencing and type-specific PCR strategies for determination of human papillomavirus genotypes in cervical cell specimens." *J Clin Microbiol.* 2007 Mar; 45(3): 928-34.
- (6) Weyn C et al. "Detection of human Papillomavirus types 45 and 51 by type-specific polymerase chain reaction." 2007 Dec; 146(1-2): 405-8.
- (7) Bolhassani A et al. "Enhanced immunogenicity of HPV16E7 accompanied by Gp96 as an adjuvant in two vaccination strategies." *Vaccine.* 2008 Jun 19; 26(26): 3362-70.
- (8) Afonso PV et al. "Alteration of blood-brain barrier integrity by retroviral infection." *PLoS Pathog.* 2008 Nov 4; 4(11): e10000205.
- (9) Cassar O et al. "Human T lymphotropic virus type 1 subtype C Melanesian genetic variants of the Vanuatu Archipelago and Solomon Islands share a common ancestor." *J Infect Dis.* 2007 Aug 15; 196(4): 510-21.
- (10) Heraud JM et al. "Immunological changes and cytokine gene expression during primary infection with juman T-cell leukaemia virus type 1 in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*)." *Virology.* 2007 May 10; 361(2): 402-11.



## MALADIES BACTÉRIENNES

Toutes les recherches de l'Institut Pasteur sur les maladies infectieuses ne peuvent être détaillées dans ce rapport. Pour en savoir plus :

[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

### ► Tuberculose

*La tuberculose, infection bactérienne à transmission aéroportée, est responsable de 1,6 million de décès par an. Environ un tiers de la population mondiale est infecté par le bacille.*

*La situation épidémiologique actuelle présente des aspects particulièrement préoccupants : des taux élevés de patients non diagnostiqués, la fréquence de la co-infection avec le VIH ou la circulation de souches multirésistantes.*

#### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Les Instituts Pasteur de Bangui, Côte d'Ivoire, Dakar, Madagascar, Guadeloupe, Cambodge, Ho Chi Minh Ville, Saint-Petersbourg, Algérie, Maroc et Tunis, ainsi que le Centre Pasteur du Cameroun et l'Institut Scientifique de Santé Publique à Bruxelles, participent à des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose dans leurs pays respectifs, avec notamment des activités de surveillance et de diagnostic.

En mai 2008, l'Institut Pasteur a organisé avec le CDC de Shanghai un atelier de formation sur les aspects génétiques et moléculaires de la tuberculose. Le cours a été suivi par des scientifiques des Instituts Pasteur de Corée, du Vietnam, du Cambodge, du Maroc et de Dakar, de l'Institut Cantacuzène (Roumanie) et de l'Institut Stephen Angeloff (Bulgarie).  
Site Internet : [www.molecular.tb.org](http://www.molecular.tb.org)

#### ÉPIDÉMIOLOGIE

À l'Institut Stephan Angeloff, des chercheurs ont comparé des souches de *M. tuberculosis* isolées en Bulgarie avec la base de données de souches de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe. Ils ont découvert des spoligotypes à la fois spécifiques des Balkans et communs au reste du monde. Le génotype Beijing n'a pas été localisé, en dépit de contacts étroits avec la Russie<sup>(1)</sup>.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Tunis ont confirmé l'existence d'une population très homogène de *M. tuberculosis* en Tunisie en rapport probablement avec une vaccination BCG de masse et à un taux élevé d'endogamie<sup>(2)</sup>.

L'Institut Pasteur de Saint-Petersbourg a examiné la diversité moléculaire de *M. tuberculosis* dans la région de Kaliningrad en Russie, et a souligné le rôle néfaste du génotype Beijing dans la situation épidémiologique régionale<sup>(3)</sup>. Une étude détaillée des souches Beijing a suggéré que leur évolution suit étroitement les tendances de la diversité génétique humaine<sup>(4)</sup>.

#### EN 2008

- identification de facteurs prédictifs de la tuberculose pulmonaire chez des patients asiatiques infectés par le VIH à l'Institut Pasteur du Cambodge et du Vietnam
- recherche sur le rôle des souches Beijing de tuberculose dans la situation épidémiologique en Russie
- nouveaux résultats sur l'interaction génétique entre *Mycobacterium tuberculosis* et les cellules hôtes humaines publiés par l'Institut Pasteur

À l'Institut Pasteur de la Guadeloupe, les chercheurs ont analysé une base de données internationale contenant 71 000 empreintes d'ADN de tuberculose provenant de 166 pays. Les résultats suggèrent des variations génétiques infimes du complexe *M. tuberculosis*, qui pourraient refléter le passé démographique humain<sup>(5)</sup>. Une autre étude du profil épidémiologique de la tuberculose en Guadeloupe a montré qu'il est similaire à celui des autres pays industrialisés<sup>(6)</sup>.

#### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

À l'Institut Pasteur on a examiné les modifications d'expression génique de *M. tuberculosis* et

(1) Valcheva V et al. "Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis isolates from different regions of Bulgaria." *J Clin Microbiol.* 2008 Mar; 46(3): 1014-8.

(2) Namouchi A et al. "Genetic profiling of Mycobacterium tuberculosis in Tunisia: predominance and evidence for the establishment of a few genotypes." *J Med Microbiol.* 2008 Jul; 57(Pt 7): 864-72.

(3) Mokrousov I et al. "At Baltic crossroads: a molecular snapshot of Mycobacterium tuberculosis population diversity in Kaliningrad, Russia." *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008 Sep 17. [Epub ahead of print.]

(4) Mokrousov I. "Genetic geography of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype: a multifacet mirror of human history?" *Infect Genet Evol.* 2008 Dec; 8(6): 777-85.

(5) Brudey K et al. "Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology." *BMC Microbiol.* 2006 Mar 6; 6:23.

(6) Brudey K et al. "[Molecular epidemiology of tuberculosis in Guadeloupe from 1994 to 2000]." *Pathol Biol (Paris).* 2006 Feb; 54(1): 14-21.

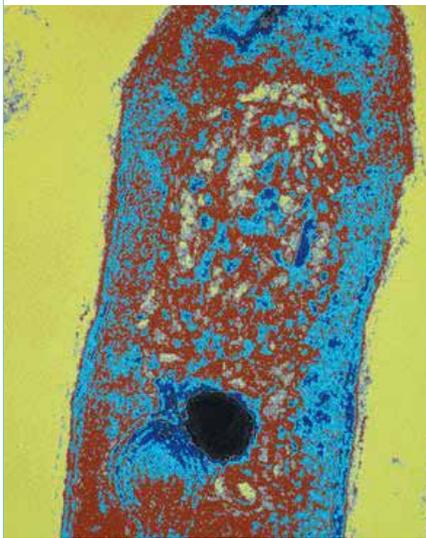
des cellules hôtes humaines (macrophages et cellules dendritiques). Ce travail a montré une "extraordinaire plasticité" des réponses de l'hôte et du pathogène à l'infection<sup>(7)</sup>. La même équipe a analysé les gènes provenant de la réparation, la recombinaison et la réplication (3R) de l'ADN de *M. tuberculosis* en utilisant la bioinformatique, et a trouvé des taux étonnamment élevés de polymorphismes produits par cette famille<sup>(8)</sup>.

L'Institut Pasteur de Saint-Petersbourg a publié un article qui identifie un allèle qui serait un facteur de risque de tuberculose dans la population slave de Saint-Petersbourg, et qui écarte le rôle d'un autre polymorphisme en tant que facteur de sensibilité à la maladie<sup>(9)</sup>.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Lille ont publié une étude de génétique des populations sur 3 ans qui a confirmé l'intérêt de l'utilisation de la technique MIRU-VNTR pour le dépistage épidémiologique et phylogénétique<sup>(10)</sup>.

À l'Institut Pasteur de Tunis, des scientifiques ont mis au point une puce à ADN ciblant quasiment toutes les familles de gènes codant pour les protéines PE et PPE de *M. tuberculosis*. Les chercheurs ont utilisé cette puce à ADN et ont détecté des taux significatifs de recombinaison homologue qui pourraient influencer sur la pathogénicité<sup>(11)</sup>.

Enfin, l'Institut Pasteur et l'Institut Pasteur de Corée collaborent au programme financé par le programme européen FP7 "TB VIR", qui étudie la diversité génétique des souches de *M. tuberculosis* de la famille W-Beijing, leur virulence différentielle et les réponses immunitaires des hôtes.



*Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch.  
© Ryter A, Service photo/Institut Pasteur

#### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

L'Institut Pasteur de Madagascar, qui abrite un centre national de référence de la tuberculose, a évalué une méthode de culture rapide pour isoler *M. tuberculosis*. Ce travail a déterminé que le procédé était plus rapide et aussi précis avec le milieu de culture liquide Bio FM qu'avec le Löwenstein-Jensen<sup>(12)</sup>.

À Yaoundé, le Centre Pasteur du Cameroun a déterminé que la technique de concentration de crachat traité à l'eau de Javel pouvait améliorer légèrement les taux de diagnostic pour les patients VIH-positifs atteints de tuberculose<sup>(13)</sup>.

À l'Institut Pasteur de Lille, les chercheurs travaillant sur les vaccins contre la tuberculose

ont étudié les infections latentes ce qui les a conduit à la présence des bactéries dans des types cellulaires autres que les macrophages dans le corps infecté<sup>(14)</sup>.

L'Institut Pasteur a déterminé que les lymphocytes T régulateurs naturels avaient un effet négatif mais non déterminant sur l'efficacité du vaccin BCG<sup>(15)</sup>. Dans une autre étude, les chercheurs ont démontré que la primo-vaccination orale par du BCG, associée à stimulation intranasale par un candidat vaccin, assure une protection équivalente à la vaccination sous-cutanée de type "prime-boost"<sup>(16)</sup>.

À l'Institut Scientifique de Santé Publique de Bruxelles, les chercheurs ont démontré que l'efficacité du vaccin BCG sur les souris pouvait être améliorée par adjonction d'ADN plasmide<sup>(17)</sup>. Des études biochimiques révèlent également le lien entre une enzyme essentielle pour la biosynthèse de la vitamine C par *M. tuberculosis* et l'ethambutol, médicament antituberculeux<sup>(18)</sup>.

#### CO-INFECTION

Des chercheurs étudiant la co-infection VIH/tuberculose ont lancé le projet CAMELIA (Cambodia, Early vs. Late Introduction of Antiretroviral therapy), qui doit déterminer si les traitements des deux maladies doivent être administrés simultanément ou l'un après l'autre. Les deux partenaires de CAMELIA, l'Institut Pasteur et l'Institut Pasteur du Cambodge, ont également réalisé une étude sur les patients asiatiques VIH-positifs pour identifier les facteurs prédictifs de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et de tuberculose pulmonaire<sup>(19)</sup>.

(7) Tailleux L et al. "Probing host pathogen cross-talk by transcriptional profiling of both *Mycobacterium tuberculosis* and infected human dendritic cells and macrophages." *PLoS ONE*. 2008 Jan 2; 3(1): e1403.

(8) Dos Vultos T et al. "Evolution and diversity of clonal bacteria: the paradigm of *Mycobacterium tuberculosis*." *PLoS ONE*. 2008 Feb 6; 3(2): e1538.

(9) Mokrousov I et al. "Mycobacterium tuberculosis co-existence with humans: making an imprint on the macrophage P2X(7) receptor gene?" *J Med Microbiol*. 2008 May; 57 (Pt 5): 581-4.

(10) Allix-Béguec C et al. "Three-year population-based evaluation of standardized mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*." *J Clin Microbiol*. 2008 Apr; 46(4): 1398-406.

(11) Karboul A et al. "Frequent homologous recombination events in *Mycobacterium tuberculosis* PE/PPE multigene families: potential role in antigenic variability." *J Bacteriol*. 2008 Dec; 190(23): 7838-46.

(12) Ramarokoto H et al. "Evaluation of a rapid culture method on liquid Bio FM (BIO-RAD) medium for the isolation of mycobacteria." *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Aug; 11(8): 898-903.

(13) Eyangoh SI et al. "HIV-related incremental yield of bleach sputum concentration and fluorescence technique for the microscopic detection of tuberculosis." *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Sep; 28(9): 849-55.

(14) Locht C et al. "How a different look at latency can help develop novel diagnostics and vaccines against tuberculosis." *Expert Opin Biol Ther*. 2007 Nov; 7(11): 1655-77.

(15) Jaron B et al. "Effect of attenuation of Treg during BCG immunization on anti-mycobacterial Th1 responses and protection against *Mycobacterium tuberculosis*." *PLoS ONE*. 2008 Jul 30; 3(7): e2833.

(16) Badell E et al. "Protection against tuberculosis induced by oral prime with *Mycobacterium bovis* BCG and intranasal subunit boost based on the vaccine candidate Ag85B-ESAT-6 does not correlate with circulating IFN-gamma producing T-cells." *Vaccine*. 2009 Jan 1; 27(1): 28-37.

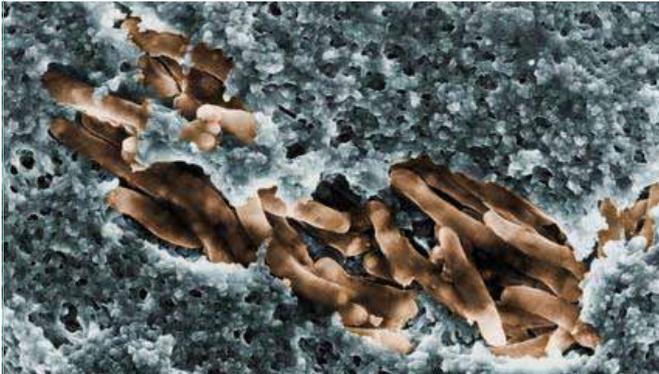
(17) Roupie V et al. "Immunogenicity of eight dormancy (DosR) regulon encoded proteins of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA vaccinated and tuberculosis-infected mice." *Infect Immun*. 2007 Feb; 75(2): 941-949.

(18) Wolucka BA. "Biosynthesis of D-arabinose in mycobacteria: a novel bacterial pathway with implications for antimycobacterial therapy." *FEBS J*. 2008 Jun; 275(11): 2691-2711.

(19) Le Minor O et al. "Predictors of pneumocystosis or tuberculosis in HIV-infected Asian patients with AFB smear-negative sputum pneumonia." *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 15; 48(5): 620-7.

## ► Ulcère de Buruli

*L'ulcère de Buruli est une pathologie qui survient dans les régions tropicales, essentiellement en Afrique Centrale et de l'Ouest. La maladie est à l'origine de lésions cutanées très délabrantes. Elle est provoquée par *Mycobacterium ulcerans*, un pathogène proche de celui de la lèpre. Actuellement, l'excision de l'ulcère est le seul traitement disponible.*



*Mycobacterium ulcerans*, agent étiologique de l'ulcère de Buruli, en microscopie électronique à balayage. L'ulcère de Buruli est la troisième maladie mycobactérienne la plus fréquente dans le monde. Image colorisée. © Marsollier, L. / Institut Pasteur

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Le Centre Pasteur du Cameroun a réalisé une étude cas-contrôle sur les infections à *M. ulcerans*. Ce travail a permis d'identifier des facteurs de risque (faible niveau d'éducation, passage dans les marécages, port de shorts pendant les travaux agricoles) mais aussi des facteurs de protection (utilisation de moustiquaires, lavage des vêtements, utilisation de feuilles comme traitement traditionnel en cas de blessure)<sup>(1)</sup>.

Les chercheurs du Centre Pasteur du Cameroun collaborent également avec l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire dans un projet qui compare les paramètres épidémiologiques, environnementaux et génétiques de l'ulcère de Buruli. Les résultats sont à paraître.

L'Institut Pasteur a séquencé le génome d'une souche épidémique de *Mycobacterium ulcerans* et l'a mis à disposition des chercheurs sur le site suivant : <http://genolist.pasteur.fr/BuruList/>

### RECHERCHE GÉNÉTIQUE ET MOLÉCULAIRE

L'Institut Pasteur a publié la séquence de l'ensemble du génome de *M. ulcerans* et a émis l'hypothèse que celui-ci a évolué par un transfert latéral de gène provenant de l'espèce *M. marinum*, pour devenir un pathogène adapté<sup>(2)</sup>.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire ont évalué l'utilisation de la PCR pour diagnostiquer l'infection à *M. ulcerans* dans des échantillons d'exsudats et des biopsies. Ils ont déterminé que la technique pouvait être utilisée pour confirmer un diagnostic spécifique de routine et pour réaliser un dépistage précoce<sup>(3)</sup>.

À l'Institut Pasteur, il a été montré que la vaccination sous-cutanée par le BCG fournissait une protection substantielle contre *M. ulcerans* chez les souris<sup>(4)</sup>.

### IMMUNOLOGIE

Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont examiné

### EN 2008

- identification de différents facteurs de risque ou de protection de l'ulcère de Buruli au Cameroun
- publication d'une analyse du protéome de *Mycobacterium ulcerans* par l'Institut Pasteur

l'effet d'une toxine produite par *M. ulcerans*, la mycolactone, sur les cellules dendritiques. Ils ont montré que la production de cette toxine pourrait limiter le déclenchement d'une réponse immunitaire primaire et le recrutement de cellules inflammatoires au site de l'infection<sup>(5)</sup>.

Par ailleurs, les chercheurs de l'Institut Scientifique de Santé Publique à Bruxelles ont démontré qu'un rappel de vaccination BCG n'accroissait pas l'efficacité du vaccin contre l'infection expérimentale *M. ulcerans* chez les souris<sup>(6)</sup>. Ils ont également découvert que l'efficacité d'un vaccin ADN codant la mycolyltransferase Ag85A du *M. ulcerans* pouvait être augmentée par le "homologous protein boosting"<sup>(7)</sup>.

### RECHERCHE FONDAMENTALE

À l'Institut Pasteur, les chercheurs de la plateforme de protéomique ont récemment publié une analyse complète du protéome de différentes fractions sous-cellulaires et de surnageants de culture du pathogène<sup>(8)</sup>. Un autre groupe de chercheurs, qui travaille en relation étroite avec une équipe de l'Institut Pasteur de Corée, a étudié le rôle des biofilms dans la pathogenèse de *M. ulcerans*. Ils ont prouvé que le biofilm confère une résistance accrue aux agents antimicrobiens<sup>(9)</sup>. Les mêmes groupes ont également démontré un effet protecteur de l'exposition à des morsures d'insectes aquatiques prédateurs<sup>(10)</sup> en analysant la trajectoire du pathogène au travers de la glande salivaire du vecteur<sup>(11)</sup>.

(1) Pouillot R et al. "Risk factors Buruli ulcer: a case control study in Cameroon." *PLoS Negl Trop Dis*. 2007 Dec 19; 1(3): e101.

(2) Stinear TP et al. "Reductive evolution and niche adaptation inferred from the genome of *M. ulcerans*, the causative agent of Buruli ulcer." *Genome Res*. 2007 Feb; 17(2): 192-200.

(3) Ekaza et al. "[Contribution of gene amplification in *M. ulcerans* detection in exudates and cutaneous biopsies in Côte d'Ivoire]." *Bull Soc Pathol Exot*. 2004 May; 97 (2): 95-6.

(4) Coutanceau E et al. "Immunogenicity of *M. ulcerans* Hsp65 and protective efficacy of a *M. leprae* Hsp65-based DNA vaccine against Buruli ulcer." *Microbes Infect*. 2006 Jul; 8(8): 2075-81.

(5) Coutanceau E et al. "Selective suppression of dendritic cell functions by *M. ulcerans* toxin mycolactone." *J Exp Med*. 2007 Jun 11; 204(6): 1395-403.

(6) Thange et al. "A booster vaccination with *M. bovis* BCG does not increase the protective effect of the vaccine against experimental *Mycobacterium ulcerans* infection in mice." *Infect Immun*. 2007 May; 75(5): 2642-4.

(7) Thange et al. "Improved protective efficacy of a species-specific DNA vaccine encoding mycolyl-transferase Ag85A from *M. ulcerans* by homologous protein boosting." *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 Mars 19; 2(3): e99.

(8) Tafelmeyer P et al. "Comprehensive proteome analysis of *M. ulcerans* and quantitative comparison of mycolactone biosynthesis." *Proteomics*. 2008 Aug; 8(15): 3124-38.

(9) Marsollier L et al. "Impact of *M. ulcerans* biofilm on transmissibility to ecological niches and Buruli ulcer pathogenesis." *PLoS Pathog*. 2007 May 4; 3(5): e62.

(10) Marsollier L et al. "Protection against *M. ulcerans* lesion development by exposure to aquatic insect saliva." *PLoS Med*. 2007 Feb; 4(2): e63.

(11) Marsollier L et al. "Early trafficking events of *M. ulcerans* within *Naucoris cimicoides*." *Cell Microbiol*. 2007 Feb; 9(2): 347-55

## ► Choléra

Le vibron du choléra est une bactérie particulièrement pathogène transmise par l'intermédiaire d'aliments ou d'eau contaminés. La maladie peut tuer en quelques heures. Les conditions insalubres ou instables, comme c'est le cas lors de conflits ou catastrophes naturelles favorisent la dissémination de la maladie.



Des étudiants du NIHE à Hanoï.

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut Pasteur d'Algérie réalise la surveillance épidémiologique et le contrôle en cas d'épidémie de choléra. L'Institut Pasteur de Nha Trang réalise également la surveillance de cette maladie. Le CERMES au Niger agit en tant que laboratoire de diagnostic et de typage pour le Ministère de la Santé publique, pour confirmer les possibles épidémies de choléra.

À la suite d'une épidémie de choléra au Vietnam en 2008, le centre national de référence des vibriens et du choléra de l'Institut Pasteur est intervenu en collaboration avec le NIHE à Hanoï.

Des chercheurs de l'Institut Cantacuzène en Roumanie ont créé une base de données de ribotypes et de profils d'électrophorèse en champ-pulsé sur gel de souches de *V. cholerae* 01 circulant en Roumanie et en Moldavie.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'Institut Pasteur d'Iran a recueilli des isolats au cours de plusieurs épidémies de choléra en Iran en 2005 et a montré que les souches étaient

extrêmement homogènes, ce qui va dans le sens d'une dissémination de souche unique de *V. cholerae* en Iran en 2005<sup>(1)</sup>.

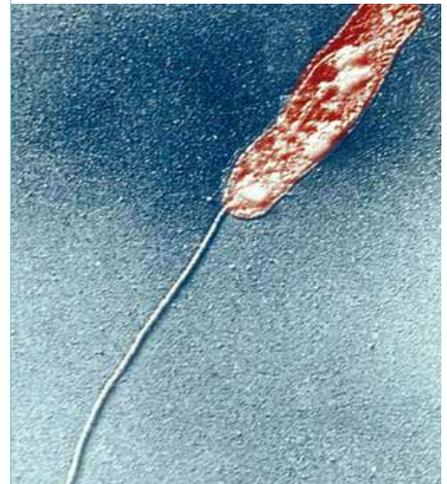
Un projet associant les Instituts Pasteur du Maroc, de Tunis et d'Algérie avec l'Institut Pasteur se focalise sur les modifications environnementales et leurs effets sur les vibriens cholériques ou non cholériques dans le bassin méditerranéen. Pour cette étude, les chercheurs du RIIP collaborent avec leurs collègues de l'université de Vérone et de Gènes en Italie, ainsi qu'avec le Centre National des Études Spatiales (CNES, France).

### RECHERCHE GÉNÉTIQUE ET MOLÉCULAIRE

Les chercheurs de l'Institut Pasteur d'Iran ont rapporté une absence de déterminants génétiques de la virulence de *V. cholerae* dans des isolats environnementaux par rapport à des isolats cliniques<sup>(2)</sup>. Une autre étude a comparé la composition de l'élément génétique CTX de 36 isolats de choléra provenant d'Iran et a montré que des variations peuvent se produire dans des isolats appartenant au même clone<sup>(3)</sup>.

### EN 2008

- analyse d'isolats environnementaux et humains de choléra pour rechercher des déterminants de la virulence et des indicateurs de similitude génétique par l'Institut Pasteur d'Iran
- confirmation et typage de souches de choléra par le CERMES au Niger
- examen de l'activité vibriocide des immunogènes glycoconjugués par l'Institut Pasteur



Vibron du choléra. Image colorisée. © Dodin, A. / Institut Pasteur

À l'Institut Pasteur, les chercheurs ont examiné les immunogènes glycoconjugués et ils ont trouvé que ceux-ci présentaient une activité vibriocide contre les souches Ogawa et Inaba de choléra, ce qui pourrait fournir des pistes pour le développement pour un vaccin<sup>(4)</sup>.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Les Instituts Pasteur de Paris et de Madagascar ont collaboré pour développer un test de diagnostic rapide du choléra, qui est maintenant largement utilisé dans tout le RIIP.

(1) Pourshafie MR et al. "Dissemination of a single *Vibrio cholerae* clone in cholera outbreaks during 2005 in Iran." *J Med Microbiol.* 2007 Dec; 56(Pt 12): 1615-9.

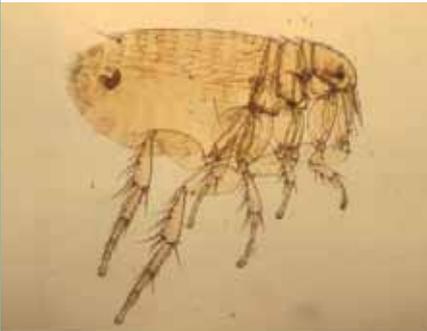
(2) Bakhshi B et al. "Comparison of distribution of virulence determinants in clinical and environmental isolates of *Vibrio cholerae*." *Iran Biomed J.* 2008 Jul; 12(3): 159-65.

(3) Bakhshi B et al. "Genomic organisation of the CTX element among toxigenic *Vibrio cholerae* isolates." *Clin Microbiol Infect.* 2008 Jun; 14(6): 562-8.

(4) Grandjean C et al. "Investigation towards bivalent chemically defined glycoconjugate immunogens prepared from acid-detoxified lipopolysaccharide of *Vibrio cholerae* O1, serotype Inaba." *Glycoconj J.* 2008 Jul 23 [Epub ahead of print].

## ► Peste

L'agent responsable de la peste, *Yersinia pestis*, est l'une des bactéries les plus pathogènes pour l'homme. Souvent considérée comme une maladie "historique", la peste reste encore présente au sein de nombreuses communautés dans le monde. L'augmentation récente du nombre de cas, qui date du début des années 1990, a conduit les scientifiques à caractériser la peste comme une maladie "ré-émergente".



*Xenopsylla cheopis* : puce du rat, insecte hématophage vecteur de la peste et du typhus murin.  
© Grenier, P. / Institut Pasteur

### ÉPIDÉMIOLOGIE

À la suite d'une épidémie de peste humaine, l'Institut Pasteur d'Algérie a établi un lien avec l'infection des puces *Xenopsylla cheopis* par *Y. pestis*, confirmant ainsi le caractère zoonotique de la peste dans le pays<sup>(1)</sup>.

L'Institut Pasteur de Madagascar, qui abrite un centre collaborateur de l'OMS pour la peste, a publié une étude décrivant les principales tendances épidémiologiques de la peste, en se fondant sur 4 473 cas confirmés ou probables dans le pays (1957-2001). Les données ont montré une incidence croissante à la fois dans les régions rurales et urbaines, mais une réduction de la létalité en raison de meilleures mesures de contrôle<sup>(2)</sup>.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

L'unité de recherche des *Yersinia* à l'Institut Pasteur, Centre National de Référence de la peste et des autres *Yersinia* et centre collaborateur de l'OMS, a beaucoup travaillé sur l'évolution de la

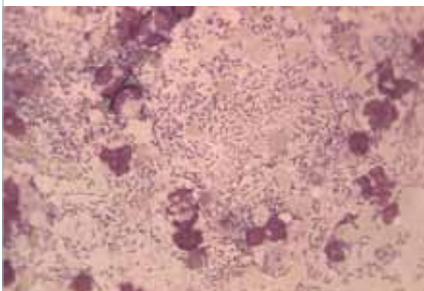
peste. Les chercheurs ont en particulier décrit l'incorporation d'un phage filamenteux instable dans les gènes de l'ancêtre du bacille, qui aurait contribué à sa pathogénicité<sup>(3)</sup>. Une autre étude a identifié les gènes bactériens actifs au cours de la peste septicémique chez les hommes en réalisant une analyse du transcriptome<sup>(4)</sup>.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont évalué la possibilité d'utiliser *Y. pseudotuberculosis* comme vaccin atténué contre la peste. Ils ont démontré que des inoculations orales répétées assuraient une protection significative contre la peste chez les souris<sup>(5)</sup>.

### IMMUNOLOGIE

Les scientifiques de l'Institut Pasteur ont comparé l'évolution de la maladie chez les souris après inoculation intradermique de *Y. pseudotuberculosis* ou *Y. pestis*. Ce travail a conclu que l'exceptionnelle virulence de *Y. pestis* était associée à sa capacité à infiltrer massivement les ganglions lymphatiques, sans induire de réaction organisée des cellules polynucléaires<sup>(6)</sup>.



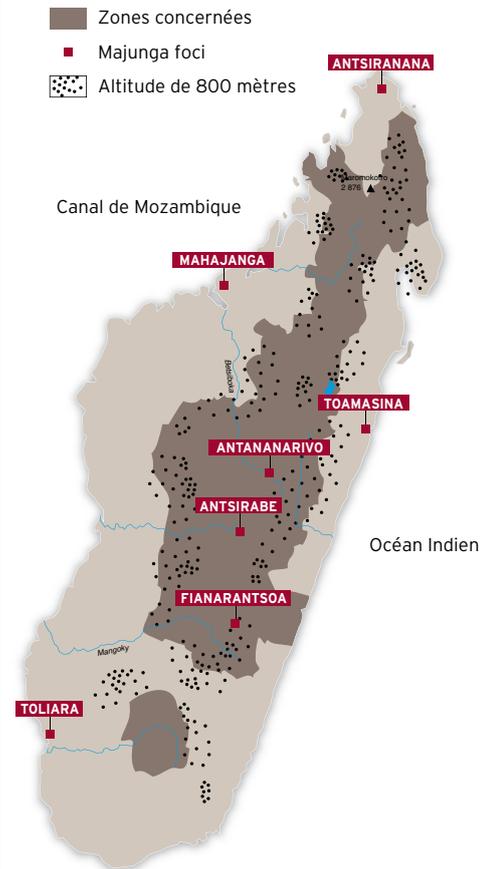
*Yersinia pestis*.  
© Mollaret, H.H. / Institut Pasteur

## EN 2008

□ description des tendances épidémiologiques de la peste à Madagascar

□ analyse de la virulence de *Y. pestis* sur le ganglion lymphatique par les chercheurs de l'Institut Pasteur

□ démonstration de la faisabilité de l'utilisation d'une souche vivante non virulente de *Y. pseudotuberculosis* pour vacciner contre la peste à l'Institut Pasteur



Cartographie des cas probables ou confirmés de peste à Madagascar, 1957-2001.  
Source : Migliana R et al.

(1) Bitam I et al. "Zoonotic focus of plague, Algeria." *Emerg Infect Dis*. 2006 Dec; 12(12): 1975-7.

(2) Migliana R et al. "Epidemiological trends for human plague in Madagascar during the second half of the 20th century: a survey of 20,900 notified cases." *Trop Med Int Health*. 2006 Aug; 11(8): 1228-37.

(3) Derbise A et al. "A horizontally acquired filamentous phage contributes to the pathogenicity of the plague bacillus." *Mol Microbiol*. 2007 Feb; 63(4): 1145-57.

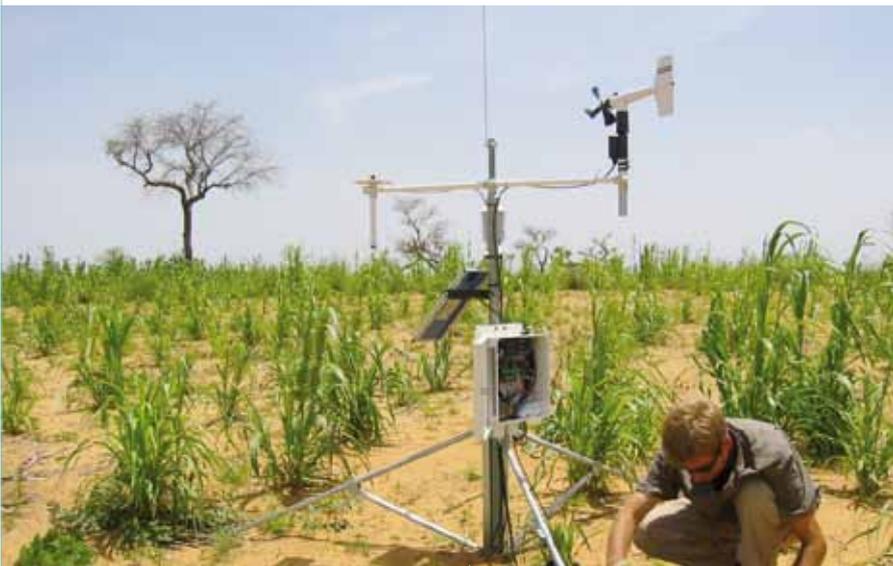
(4) Chauvaux S et al. "Transcriptome analysis of *Yersinia pestis* in human plasma; an approach for discovering bacterial genes involved in septicemic plague." *Microbiology*. 2007 Sep; 153(Pt 9): 3112-24.

(5) Blisnick T et al. "Oral vaccination against bubonic plague using a live avirulent *Yersinia pseudotuberculosis* strain." *Infect Immun*. 2008 Aug; 76(8): 3808-16.

(6) Guinet F et al. "Defective innate cell response and lymph node infiltration specify *Yersinia pestis* infection." *PLoS ONE*. 2008 Feb 27; 3(2): e1688.

## ► Méningites bactériennes

Différentes bactéries peuvent être à l'origine de méningites. *Neisseria meningitidis* est dotée du potentiel épidémique le plus important, en particulier dans la « ceinture de la méningite » africaine, qui s'étend du Sénégal à l'Éthiopie. Il existe également des zones endémiques en Amérique du Sud et en Asie. La maladie peut tuer en quelques heures si elle n'est pas diagnostiquée et traitée immédiatement.



Balises Argos au Niger.

*Neisseria meningitidis* (méningocoque). Diplocoque dit en grain de café. Cinq à 15 % de la population sont porteurs sains. Quatre sérotypes sur treize sont très virulents. Image colorisée.  
© Riou, J.-Y.; Service photo / Institut Pasteur

de la méningite dans les régions du Nord du pays en 2007 et 2008 et a noté que tous les isolats étaient du sérotype W135, ce qui suggère une pause entre deux vagues épidémiques<sup>(2)</sup>.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Le CERMES au Niger, en association avec l'Institut Pasteur, a développé et breveté des bandelettes de diagnostic des méningocoques (sérotypes A, C, W135 et Y). Une évaluation de ces bandelettes a démontré qu'elles pouvaient être utilisées de manière fiable par du personnel non spécialisé dans les structures de soins de base, qui pourraient ensuite recommander la vaccination lorsqu'elle est justifiée<sup>(3)</sup>.

Par ailleurs, le CERMES va participer à la mise en

### EN 2008

□ évaluation de bandelettes de diagnostic des méningocoques des sérotypes A, C, W135 et Y par l'Institut Pasteur et le CERMES au Niger

□ étude à Bangui de la réponse pharmacologique adaptée aux cas suspects de méningite pédiatrique

place d'un nouveau vaccin conjugué contre le sérotype A qui sera utilisé dans la "ceinture de la méningite" africaine. Le projet se déroule sous l'égide du Projet Vaccins Méningite, un partenariat entre l'OMS et le Programme pour des technologies appropriées en santé.

Les chercheurs du Centre National de Référence des méningocoques, abrité à l'Institut Pasteur ont travaillé sur un "vaccin universel" contre la méningite, qui pourrait protéger contre tous les sérotypes, ainsi que sur d'autres stratégies de contrôle de la maladie<sup>(4)</sup>.

### RECHERCHE CLINIQUE

L'Institut Pasteur de Bangui a réalisé une étude prospective sur 167 cas prouvés ou probables de méningite bactérienne pédiatrique<sup>(5)</sup>. Les résultats de l'étude ont souligné l'importance du délai de diagnostic et de traitement. Ils ont aussi mis en évidence une utilisation inappropriée de l'ampicilline et du chloramphénicol chez les enfants atteints de méningites à *Hemophilus influenzae*.

Grâce à une subvention d'un million d'euros du Ministère français des Affaires Étrangères, un programme de recherche spécial sur les méningites en Afrique a été créé. Celui-ci rassemble l'Institut Pasteur, le CERMES, le Centre Pasteur du Cameroun, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et l'Institut Pasteur de Bangui. Le projet contribue au renforcement des capacités de diagnostic par PCR, en collaboration avec l'Institut Scientifique de Santé Publique à Bruxelles et l'Agence de Médecine Préventive (AMP).

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Les chercheurs du CERMES, qui réalisent la surveillance microbiologique pour le Ministère de la Santé, ont publié une étude sur l'incidence croissante de la méningite du sérotype X au Niger<sup>(1)</sup>. Le CERMES a également collaboré avec le Centre National des Études Spatiales (CNES, France) pour réaliser la surveillance au moyen de canaux de télécommunications satellites (balises Argos).

Le Centre Pasteur du Cameroun a analysé les données de surveillance microbiologique récentes

(1) Boisier P et al. "Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger." *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1; 44(5): 657-63.

(2) Massenet D et al. "Serogroup W135 meningococcal meningitis, Northern Cameroon, 2007-2008." *Emerg Infect Dis*. 2009 Feb; 15(2): 340-2.

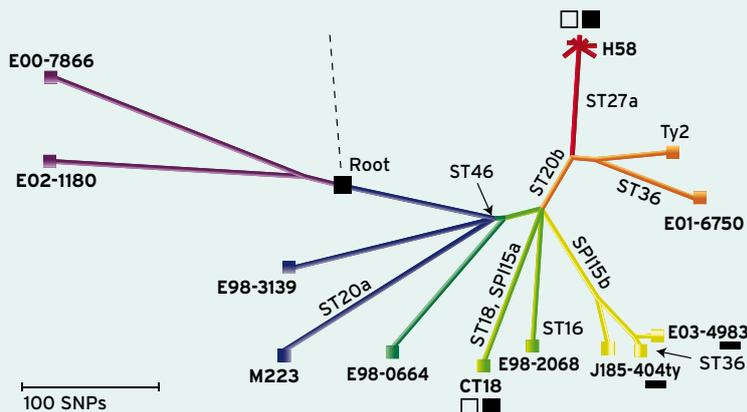
(3) Boisier P et al. "Field evaluation of rapid diagnostic tests for meningococcal meningitis in Niger." *Trop Med Int Health*. 2009 Jan 1; 14(1): 111-117.

(4) Taha MK et al. "Meningococcal vaccines: to eradicate the disease, not the bacterium." *Hum Vaccin*. 2007 Jul-Aug; 3(4): 149-52.

(5) Bercion R et al. "Acute bacterial meningitis at the 'Complexe Pédiatrique' of Bangui, Central African Republic." *J Trop Pediatr*. 2008 Apr; 54(2): 125-8.

## Maladies diarrhéiques

La diarrhée peut mettre en jeu le pronostic vital chez les enfants et les patients immuno-déprimés du fait d'une infection par le VIH/Sida. Selon l'OMS, les infections gastro-intestinales provoquant les diarrhées tuent environ 2,2 millions de personnes par an. Deux causes particulières de propagation sont reconnues : la consommation d'aliments ou d'eau contaminés et la transmission inter-humaine en rapport avec une hygiène déficiente.



Arbre phylogénétique des différents lignages de *Salmonella enterica serovar Typhi*, par couleur.  
Source : Holt KE et al.

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Bangui ont étudié deux épidémies de dysenterie et ont montré qu'elles étaient provoquées par deux clones différents de *Shigella dysenteriae* de type 1. Cette étude, une collaboration entre des médecins de terrain et des microbiologistes, constituera la base de la surveillance de la maladie à long terme<sup>(1)</sup>.

À l'Institut Pasteur à Paris, les Centres Nationaux de Référence des salmonelles et des shigelles et *E. coli* réalisent une surveillance microbiologique régulière de ces pathologies, notamment avec l'identification d'une épidémie de salmonellose liée à un fromage au lait cru<sup>(2)</sup>. Une autre étude a évalué le système de l'OMS Salm-Surv d'analyse d'antibiogrammes des

Salmonelles dans le monde entier. Les résultats ont montré que les laboratoires d'Asie Centrale, d'Afrique et du Moyen-Orient n'obtiennent pas d'aussi bons résultats que les autres régions<sup>(3)</sup>.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'Institut Pasteur d'Iran a identifié des souches STEC et EPEC d'*E. coli* comme principaux agents responsables des diarrhées en Iran<sup>(4)</sup>. Une autre étude a déterminé que la toxigénicité et la résistance aux antibiotiques étaient les principaux facteurs contribuant à la virulence des isolats iraniens d'*E. coli*<sup>(5)</sup>. Une troisième étude sur les souches de rotavirus circulant à Téhéran a détecté des génotypes courants tels que le G1P[10]SGI, ainsi que des souches recombinantes et des infections mixtes<sup>(6)</sup>.

### EN 2008

- succès de l'essai clinique en phase II d'un vaccin *Shigella* réalisé par l'Institut Pasteur avec l'Inserm et l'AP-HP
- identification des souches d'*E. coli* fréquentes en Iran et description de leur diversité génétique
- démonstration de la possibilité d'inoculer une association d'ADN et de protéines de bactérie pour protéger contre *E. coli* par l'Institut Pasteur d'Iran

### Essai vaccin Shigelles

Les chercheurs de l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Inserm et l'Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP), ont publié les résultats d'un essai clinique de phase II d'un vaccin oral contre le type 1 de *Shigella dysenteriae*. Par rapport à un placebo, une seule dose de candidat vaccin a assuré une protection satisfaisante, associée à une bonne tolérance. Un vaccin contre les Shigelles serait utile au cours des épidémies liées aux catastrophes humanitaires (guerres civiles, réfugiés) et naturelles<sup>(7)</sup>.

L'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire a détecté par PCR en temps réel les premiers cas d'astrovirus dans des selles diarrhéiques humaines à Abidjan<sup>(8)</sup>. Les chercheurs ont analysé par ailleurs 642 échantillons de selles provenant d'enfants de moins de 5 ans dans les hôpitaux et les centres de soins d'Abidjan. Les résultats indiquent une prévalence de 27,9 % de rotavirus, avec des taux plus élevés chez les enfants les

- (1) Bercion R et al. "Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Shigella dysenteriae* type 1 causing dysentery outbreaks in Central African Republic, 2003-2004." *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 Dec; 100(12): 1151-8.
- (2) Dominguez M et al. "Outbreak of *Salmonella enterica* Serotype Montevideo Infections in France linked to Consumption of Cheese Made from Raw Milk." *Foodborne Pathog Dis.* 2008 Dec 10. [Epub ahead of print]
- (3) Hendriksen RS et al. "Results of use of WHO Global Salm-Surv external quality assurance system for antimicrobial susceptibility testing of *Salmonella* isolates from 2000 to 2007." *J Clin Microbiol.* 2009 Jan; 47(1): 79-85.
- (4) Aslani MM et al. "Molecular detection and antimicrobial resistance of diarrheagenic *Escherichia coli* strains isolated from diarrheal cases." *Saudi Med J.* 2008 Mar; 29(3): 388-92.
- (5) Bouzari et al. "Distribution of genes encoding toxins and antibiotic resistance patterns in diarrhoeagenic *Escherichia coli* isolates in Tehran." *East Mediterr Health J.* 2007 Mar-Apr; 13(2): 287-93.
- (6) Farahatj F et al. "Rotavirus VP7, VP4 and VP6 genotypes co-circulating in Tehran, Iran, between 2004 and 2004." *Epidemiol Infect.* 2007 Jul; 135(5): 834-8.
- (7) Launday O et al. "Safety and immunogenicity of SC599, an oral live attenuated *Shigella dysenteriae* type-1 vaccine in healthy volunteers: results of a phase 2, randomized, double-blind placebo controlled trial." *Vaccine.* 2009 Jan 7 [Epub ahead of print].
- (8) Bini JC et al. "[Detection by RT-PCR of the 1<sup>st</sup> cases of Astrovirus in human stools in Abidjan, Côte d'Ivoire]." *Bull Soc Pathol Exot.* 2007 Oct; 100(4): 243-5.

plus jeunes, et une répartition inégale des divers génotypes P<sup>(9)</sup>.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

Les chercheurs du laboratoire des bactéries pathogènes entériques à l'**Institut Pasteur** ont publié un article sur l'arbre phylogénétique de *Salmonella enterica serovar Typhi*, rapportant des schémas d'isolement et de dérive génétique. Ce résultat est cohérent avec l'hypothèse de porteurs asymptomatiques de *Typhi* qui joueraient le rôle de principal réservoir de ce pathogène<sup>(10)</sup>.

Les chercheurs de l'**Institut Cantacuzène** en Roumanie développent des méthodes PCR de détection d'agents à l'origine de diarrhées, tels que des souches de *E. coli* productrices de verotoxine, ainsi que de norovirus, de rotavirus de campylobacter et de cryptosporidium.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur** ont développé un test sur lame immergée pour le diagnostic rapide de *Shigella flexneri 2a* dans les selles. Ce test est particulièrement spécifique même avec des échantillons fortement dilués. La sensibilité a été améliorée par un conditionnement individuel des lames dans des sachets imperméables à l'eau<sup>(11)</sup>.

Dans une collaboration avec le groupe industriel Total, les chercheurs des **Instituts Pasteur de Bangui** et de **Madagascar** examinent en ce

moment des voies d'amélioration des stratégies de diagnostic et de traitement des diarrhées chez les enfants, avec notamment un accueil et un suivi appropriés.

### IMMUNOLOGIE

L'**Institut Pasteur d'Iran** a publié une étude soulignant les risques des cryptosporidioses, infections diarrhéiques pouvant être léthales chez les patients immunodéprimés<sup>(12)</sup>. Une autre étude sur les *E. coli* entéroaggrégatifs (EAEC) a démontré la possibilité d'utiliser l'ADN et les protéines de la bactérie pour vacciner contre l'infection dans un modèle murin<sup>(13)</sup>.

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur de Lille** ont développé un modèle qui utilise des souris adultes atteintes d'un déficit immunitaire combiné sévère pour étudier la cryptosporidiose. Ce modèle a permis de détecter l'association entre *C. parvum* et la formation de lésions de polypes et d'adénocarcinome chez les souris traitées à la dexaméthasone<sup>(14)</sup>.

### RECHERCHE FONDAMENTALE

L'**Institut Pasteur d'Iran** a démontré la diversité génétique des souches d'*E. coli* produisant une toxine cytolétale, ce qui suggère une acquisition indépendante de gènes de virulence, par exemple *via* un transfert horizontal de gène<sup>(15)</sup>.



Rotavirus d'origine bovine. Chez l'enfant, les rotavirus sont à l'origine de 70 % des diarrhées aiguës et de 30 à 50 % des hospitalisations pour gastro-entérites dans le monde. Image colorisée.  
© Dauguet, C. / Institut Pasteur



*Escherichia coli* en division (Grossissement X 20 000). Image colorisée.  
© Ryter, A. / Institut Pasteur

Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.



### Colibri

Colibri est une base de données des séquences complètes de l'ADN et des protéines de la souche paradigme d'*E. coli* K-12. Les chercheurs peuvent facilement naviguer au sein des données et retrouver l'information à l'aide de divers critères (noms des gènes, emplacement, mots-clés, etc.).  
<http://genolist.pasteur.fr/Colibri/>

(9) Akoua-Koffi C et al. "[Epidemiological and virological aspects Rotavirus diarrhoea in Abidjan, Côte d'Ivoire (1997-2000)]." *Bull Soc Pathol Exot.* 2007 Oct; 100(4): 246-9.

(10) Holt KE et al. "High-throughput sequencing provides insights into genome variation and evolution in *Salmonella Typhi*." *Nat Genet.* 2008 Aug; 40(8): 987-96.

(11) Nato F et al. "Dipstick for rapid diagnosis of *Shigella flexneri 2a* in stool." *PLoS ONE.* 2007 Apr 18; 2(4): e361.

(12) Nahrevanian H et al. "Cryptosporidiosis in immunocompromised patients in the Islamic Republic of Iran." *J Microbiol Immunol Infect.* 2008 Feb; 41(1): 74-7.

(13) Bouzari et al. "Immune response against adhesins of enteroaggregative *Escherichia coli* immunized by three different vaccination strategies (DNA/DNA, protein/protein, and DNA/protein) in mice." *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2008 Nov 18. [Epub ahead of print]

(14) Certad G et al. "Cryptosporidium parvum, a potential cause of colic adenocarcinoma." *Infect Agent Cancer.* 2007 Nov 21; 2: 22.

(15) Oloomi M et al. "Molecular profile and genetic diversity of cytolethal distending toxin (CDT)-producing *Escherichia coli* isolates from diarrheal patients." *APMIS.* 2008 Feb; 116(2): 125-32.

## ▶ Leptospirose

*L'une des maladies zoonotiques les plus fréquentes au monde, la leptospirose, infecte les hommes à l'occasion d'un contact avec de l'eau contaminée par de l'urine animale, dans les bidonvilles ou les environnements ruraux agricoles. Le taux de mortalité est important, principalement en raison des difficultés diagnostiques, de l'absence de vaccin pour l'homme et de la complexité des traitements.*

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie réalise une surveillance de la leptospirose en laboratoire et a décrit les caractéristiques épidémiologiques et biologiques de la maladie sur le territoire : incidence de 21 cas pour 100 000 habitants et taux de létalité de 5,4 %<sup>(1)</sup>. Une autre étude a confirmé la présence fréquente de la leptospirose humaine dans différents états insulaires du Pacifique et a identifié les sous-groupes prédominants qui suggèrent l'existence d'un réservoir chez les rongeurs<sup>(3)</sup>.

L'Institut Pasteur abrite un Centre National de Référence de la leptospirose. Ce centre participe à un projet collaboratif sur l'épidémiologie et le diagnostic de la leptospirose et de plusieurs autres maladies à Madagascar.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Un projet collaboratif mené par l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie se concentre sur la conception et l'évaluation d'un test de diagnostic rapide de la leptospirose qui permettrait la confirmation biologique rapide de l'infection dans les échantillons de sang ou d'urine.

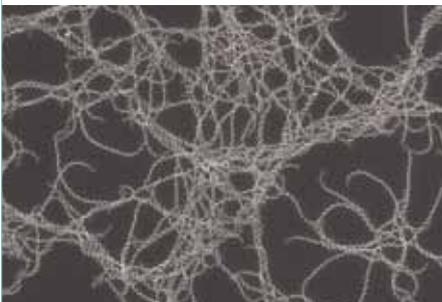
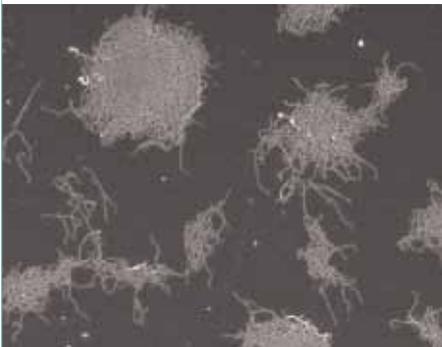
L'Institut Pasteur d'Iran a conçu une technique utilisant la PCR-RFLP pour détecter et différencier les leptospires pathogènes des non-pathogènes<sup>(3)</sup>.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

L'Institut Pasteur a séquencé pour la première fois le génome d'une leptospire saprophyte, *L. biflexa*, ce qui a donné des indications sur l'évolution du genre<sup>(4)</sup>.

L'Institut Pasteur et la Fiocruz avec d'autres partenaires ont développé un transposon *Himar1* de la famille *mariner* pour créer les premiers mutants de *Leptospira interrogans*, l'agent le plus fréquemment responsable de la leptospirose chez les hommes et les animaux. Cette ressource est de grande valeur pour étudier la leptospirose et examiner les gènes qui contribuent à sa virulence<sup>(5)</sup>.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont également identifié pour la première fois une protéine (Loa22) essentielle à la virulence de *Leptospira interrogans*<sup>(6)</sup>.



Leptospires formant des biofilms. Unité sur la Biologie des Spirochètes à l'Institut Pasteur.

### EN 2008

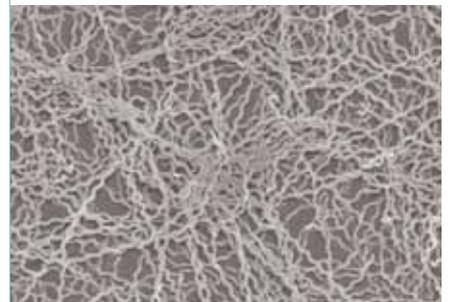
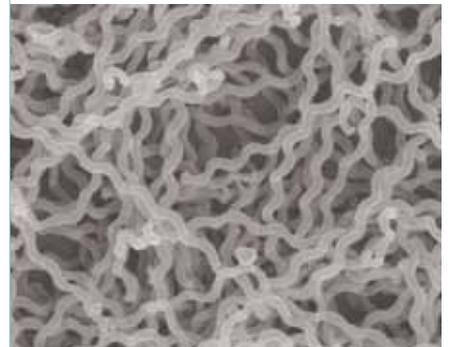
□ mise en évidence de la capacité des leptospires à former des biofilms sous certaines conditions par les chercheurs de l'Institut Pasteur

□ premier séquençage du génome *Leptospira (L. biflexa)* à l'Institut Pasteur

□ création d'une bibliothèque de mutants de *Leptospira* à l'aide du transposon *Himar1* de la famille *mariner* dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut Pasteur et la Fiocruz au Brésil

### RECHERCHE FONDAMENTALE

L'unité de biologie des spirochètes à l'Institut Pasteur a confirmé la capacité des leptospires à créer des biofilms, ce qui pourrait les aider à survivre dans l'environnement et à coloniser leur hôte (cf. image)<sup>(7)</sup>.



- (1) Berlioz-Arthaud A et al. "[Laboratory based human leptospirosis surveillance in New Caledonia (2001-2005)]." *Bull Soc Pathol Exot.* 2007 May; 100(2): 133-8.
- (2) Berlioz-Arthaud A et al. "Multicentre survey of incidence and public health impact in the Western Pacific." *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007 Jul; 101(7): 714-721.
- (3) Djaid ND et al. A simple and rapid nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technique for differentiation of pathogenic and nonpathogenic *Leptospira* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Dec 19. [Epub ahead of print]
- (4) Picardeau M et al. "Genome sequence of the saprophyte *Leptospira biflexa* provides insights into the evolution of *Leptospira* and the pathogenesis of leptospirosis." *PLoS ONE.* 2008 Feb 13; 3(2): e1607.
- (5) Murray GL et al. "Genome-transposon mutagenesis in pathogenic *Leptospira* spp." *Infect Immun.* 2008 Dec 1. [Epub ahead of print]
- (6) Ristow P et al. "The Omp-A-like protein Loa22 is essential for leptospiral virulence." *PLoS Pathog.* 2007 Jul; 3(7): e97.
- (7) Ristow P et al. "Biofilm formation by saprophytic and pathogenic leptospires." *Microbiology.* 2008 May; 154(Pt 5): 1309-17.

## ► Helicobacter pylori

Au moins la moitié de la population mondiale est infectée par *Helicobacter pylori*, et bien que la plupart des cas soient asymptomatiques, la bactérie est à l'origine de nombreuses affections du tractus gastrointestinal supérieur. La voie de transmission est encore inconnue, mais la plupart des infections sont acquises au cours de l'enfance. Les taux d'infection sont les plus élevés dans les pays en développement. Aucun vaccin n'existe à l'heure actuelle.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Un projet collaboratif qui réunit les Instituts Pasteur d'Algérie, Cambodge, Madagascar, Dakar, Hellénique et Paris a pour objectif d'évaluer l'incidence de l'infection par *H. pylori* chez les patients atteints de pathologies gastro-duodénales. Le projet examine également la sensibilité aux antibiotiques et la diversité génétique du gène "cagA".

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

L'Institut Pasteur d'Iran a publié une étude en faveur de l'utilisation de tests ELISA "faits maison", qui utilisent des fractions antigéniques solubles de protéines d'*H. pylori*. Ce test présente des valeurs de sensibilité et de spécificité comparables aux tests de référence ainsi qu'un avantage en termes de coût<sup>(1)</sup>.

### **H. pylori et migrations humaines**

Les scientifiques ont compris depuis longtemps que la région Pacifique avait été peuplée en deux vagues – d'abord la Nouvelle-Guinée et l'Australie, puis la Mélanésie et la Polynésie, quelques 20 000 années plus tard. À présent, les preuves archéologiques et linguistiques ont été complétées par la recherche menée par un réseau de scientifiques des Instituts Pasteur de Paris et de Nouvelle-Calédonie. Les chercheurs de ces instituts ont analysé des souches d'*H. pylori* avec une approche bayésienne. Ils ont démontré que les schémas globaux de migration sont reflétés dans les génomes en raison d'effets fondateurs et d'isolement géographique ultérieur<sup>(11)</sup>.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

L'Institut Pasteur participe au projet HELDIVNET soutenu par la plate-forme européenne Era-Net. Ce projet a pour objectif de mieux comprendre la diversité génétique d'*H. pylori* et le rôle de la variation génétique interhumaine à la sensibilité aux infections (voir l'encadré).

Contrairement aux résultats antérieurs, une étude réalisée par l'Institut Pasteur d'Iran n'a montré aucune association entre le gène dupA et un risque accru d'ulcère duodéal ou un risque réduit de cancer gastrique après une infection par *H. pylori*<sup>(2)</sup>. Une autre étude a confirmé, au moyen d'analyses de génotypage et de sérologie, que la majorité des souches iraniennes d'*H. pylori* sont positives pour le gène cagA<sup>(3)</sup>.

L'Institut Pasteur Hellénique a également étudié le gène cagA et a proposé une stratégie pour déterminer les motifs cagA des souches cliniques, fondée sur une analyse PCR en une étape<sup>(4)</sup>.

### IMMUNOLOGIE

L'Institut Pasteur a déterminé que certains types de réponses immunitaires à l'infection par *H. pylori*, en particulier la régulation à la hausse de l'IL-23, pourraient influencer sur la gravité des lésions gastriques<sup>(5)</sup>.

### RECHERCHE FONDAMENTALE

Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont démontré le rôle central de la trans-translation chez *H. pylori* à la fois pour la libération du

## EN 2008

mise au point d'une méthode fiable et peu onéreuse de fabrication des tests diagnostics ELISA par l'Institut Pasteur d'Iran

évaluation de la prévalence du gène cagA dans des échantillons bactériens en Iran

preuve de la sensibilité génétique aux pathologies du tractus gastrointestinal supérieur en présence d'*H. pylori* par l'Institut Pasteur d'Iran

ribosome et pour la dégradation protéique, ce qui pourrait constituer une cible pour le développement de nouveaux antibiotiques<sup>(6)</sup>.

Une autre équipe de l'Institut Pasteur a développé des systèmes pour fabriquer des mutants conditionnels des principaux gènes d'*H. pylori*<sup>(7)</sup>. La même équipe a publié de nombreux articles sur *H. pylori*, prouvant pour la première fois l'induction de l'activation de NF-kappaB dans les cellules de la muqueuse gastrique de souris au cours de l'infection aiguë par *H. pylori*<sup>(8)</sup>. D'autres études ont souligné que l'absorption de potassium est favorisée par les canaux<sup>(9)</sup> et que les gènes codant pour les anhydrases carboniques<sup>(10)</sup> influent sur la colonisation gastrique d'*H. pylori*.

### **PyloriGene**

PyloriGene est une base de données des séquences complètes de l'ADN et des protéines des souches 26 695 et J99 d'*H. pylori*. Les chercheurs peuvent facilement naviguer au sein des données et retrouver l'information à l'aide de divers critères (noms des gènes, emplacement, mots-clés, etc.).  
<http://genolist.pasteur.fr/PyloriGene/>

(1) Mohammadi M et al. "Advantage of using home-made ELISA kits for detection of *Helicobacter pylori* infection over commercially imported kits." *Indian J Med Microbiol*. 2008 Apr-Jun; 26(2): 127-31.

(2) Douraghi M et al. "dupA as a risk determinant in *Helicobacter pylori* infection." *J Med Microbiol*. 2008 May; 57(Pt 5): 554-62.

(3) Talebkhan Y et al. "cagA gene and protein status among Iranian *Helicobacter pylori* strains." *Dig Dis Sci*. 2008 Apr; 53(4): 925-32.

(4) Panayotopoulou EG et al. "Strategy to characterize the number and type of repeating EPIYA phosphorylation motifs in the carboxyl terminus of CagA protein in *Helicobacter pylori* clinical isolates." *J Clin Microbiol*. 2007 Feb; 45(2): 488-95.

(5) Vivas JR et al. "Interferon gamma-signature transcript profiling and IL-23 upregulation in response to *Helicobacter pylori* infection." *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 Jul-Sept; 21(3): 515-26.

(6) Thibonnier M et al. "Trans-translation in *Helicobacter pylori*: essentiality of ribosome rescue and requirement of protein tagging for stress resistance and competence." *PLoS ONE*. 2008; 3(11): e3810.

(7) Boneca IG et al. "Development of inducible systems to engineer conditional mutants of essential genes of *Helicobacter pylori*." *Appl Environ Microbiol*. 2008 Apr; 74(7): 2095-102.

(8) Ferrero RL et al. "NF-kappaB activation during acute *Helicobacter pylori* infection in mice." *Infect Immun*. 2008 Feb; 76(2): 551-61.

(9) Stingl K et al. "Channel-mediated potassium uptake in *Helicobacter pylori* is essential for gastric colonization." *EMBO J*. 2007 Jan 10; 26(1): 232-41.

(10) Bury-Moné S et al. "Roles of alpha and beta carbonic anhydrases of *Helicobacter pylori* in the urease-dependent response to acidity and in colonization of the murine gastric mucosa." *Infect Immun*. 2008 Feb; 76(2): 497-509.

(11) Moodley Y et al. "The peopling of the Pacific from a bacterial perspective." *Science*. 2009 Jan 23; 323 (5913): 527-30



## MALADIES PARASITAIRES

Toutes les recherches de l'Institut Pasteur sur les maladies infectieuses ne peuvent être détaillées dans ce rapport. Pour en savoir plus :

[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

### ► Paludisme

*Le paludisme est l'une des maladies les plus répandues au monde. Il est responsable de la mort de 1 à 3 millions de personnes chaque année. La quasi-totalité des décès concerne les enfants de moins de 5 ans ayant vécu dans les régions tropicales et les pays en développement. Aucun vaccin n'existe à l'heure actuelle contre ce parasite.*

#### ÉPIDÉMIOLOGIE

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur du Cambodge** ont publié une étude épidémiologique sur le paludisme au Cambodge. Ils ont inclus plus de 11 000 personnes dans les régions de Sampovloun, Koh Kong et Preah Vihear<sup>(1)</sup>. L'étude donne une image de la situation bien plus détaillée de celle qui était disponible auparavant, avec en particulier la répartition hétérogène des taux de prévalence et des espèces de *Plasmodium*, ainsi que l'existence d'un vaste réservoir asymptomatique.

L'**Institut Pasteur de Madagascar** a publié une revue de six décennies d'utilisation à grande échelle de la chloroquine à Madagascar. Ce travail a conclu que le médicament était efficace au

début de la période étudiée, mais recommande l'utilisation de traitements combinés à base d'artémisinine à l'avenir<sup>(2)</sup>.

Le traitement combiné à base d'artémisinine semble avoir été efficace dans les régions sénégalaises de Dielmo et Ndiop, où les données initiales des études épidémiologiques entreprises par l'**Institut Pasteur de Dakar** montrent une réduction de respectivement 68 % et 80 % des crises palustres depuis la mise en œuvre de ce traitement en 2001.

#### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

L'**Institut Pasteur de Madagascar** a évalué la pertinence de diverses mesures de diagnostic, notamment la microscopie conventionnelle (la plus adéquate), suivie de divers tests de diagnostic rapide<sup>(3)</sup>.

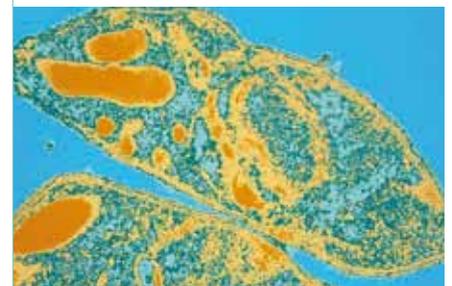
#### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

L'**Institut Pasteur de Bangui** a publié une étude fournissant les premières estimations de la diversité génétique et de la multiplicité des génotypes des infections à *P. falciparum* chez les habitants de Bangui<sup>(4)</sup>. Les résultats ont montré un taux très élevé de polymorphisme chez les patients infectés, ainsi que la co-existence de plusieurs génotypes à Bangui.

#### EN 2008

- évaluation de la pertinence de diverses techniques de diagnostic à Madagascar
- premières estimations de la diversité génétique de souches de *Plasmodium falciparum* provenant d'isolats recueillis à Bangui
- analyse de la réponse immunitaire à l'infection chez les femmes enceintes, en particulier la réponse des cellules dendritiques, à l'Institut Pasteur de Dakar
- description de la réponse d'*Anopheles* aux modifications environnementales au Sénégal

Dans le cadre d'un projet collaboratif, les chercheurs des **Instituts Pasteur de Madagascar et du Cambodge** avec le **CERMES** au Niger examinent l'utilisation de marqueurs moléculaires pour étudier la réponse de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine et à d'autres molécules entrant dans les traitements combinés utilisés dans ces pays.



*Plasmodium falciparum*. © Institut Pasteur

#### Recherche de vaccins

L'unité de parasitologie biomédicale de l'**Institut Pasteur** participe à la recherche pour développer deux vaccins potentiels, fondés sur les molécules présentes à la surface du parasite, l'une durant le stade sanguin et l'autre durant le stade hépatique. La première molécule a été testée à l'occasion d'un essai clinique de phase I en Europe et en Afrique, et elle s'est révélée sûre, immunogène et protectrice. Les essais des autres molécules sont actuellement en cours.

(1) Incardona S et al. "Large-scale malaria survey in Cambodia: novel insights on species distribution and risk factors." *Malar J.* 2007 Mar 27; 6:37."

(2) Randrianarivojosa M et al. "Lessons learnt from the six decades of chloroquine use (1945-2005) to control malaria in Madagascar." *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Jan; 103(1): 3-10.

(3) Rakotonirina H et al. "Accuracy and reliability of malaria diagnostic techniques for guiding febrile outpatient treatment in malaria-endemic countries." *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Feb; 78(2): 217-21.

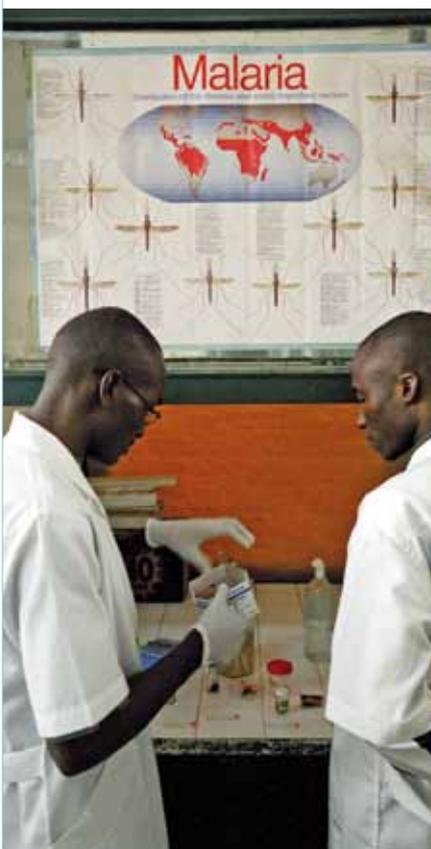
(4) Domazon V et al. "Genetic diversity and genotype multiplicity of *Plasmodium falciparum* infections in symptomatic individuals living in Bangui (CAR)." *Acta Trop.* 2008 Jul; 107(1): 37-42.

(5) Pierrot C et al. "Contribution of T cells and neutrophils in protection of young susceptible rats from fatal experimental malaria." *J Immunol.* 2007 Feb 1; 178(3): 1713-22.

## IMMUNOLOGIE

L'Institut Pasteur de Lille a analysé les mécanismes impliqués dans la protection contre le paludisme en fonction de l'âge. Les chercheurs ont montré que le transfert de cellules spléniques de rats infectés mais asymptomatiques pourrait conférer une protection à des animaux plus jeunes, du fait du transfert de lymphocytes T<sup>H1</sup>.

À Paris, le Centre de production et d'infection des *Anopheles* (CEPIA) produit plus d'un million de moustiques femelles par an pour permettre aux chercheurs d'étudier les interactions entre les parasites responsables du paludisme et leurs hôtes.



Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. © Grison, J.

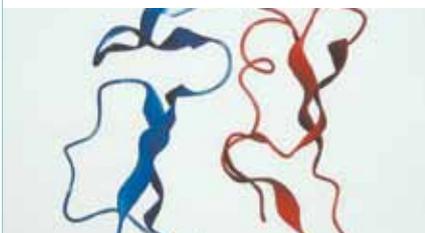
À l'Institut Pasteur de Dakar, les chercheurs ont découvert une baisse du nombre de cellules dendritiques chez les femmes enceintes infectées par le paludisme, ce qui pourrait provoquer des modifications de la réponse immunitaire au pathogène.

## ENTOMOLOGIE

L'Institut Pasteur – Fondation Cenci Bolognetti a développé une nouvelle approche pour analyser la différenciation génétique au sein des sous-espèces d'*Anopheles gambiae*<sup>(7)</sup>. Une autre étude sur *Anopheles* dans le bassin du fleuve Gambie a conclu que les moustiques de forme M préfèrent les zones marécageuses alors que ceux de forme S ont une préférence pour les sols bien drainés. Ces résultats sont en faveur d'une écologie divergente entre ces deux sous-espèces d'*Anopheles*<sup>(8)</sup>. Enfin, les chercheurs ont étudié deux mutations génétiques conférant une résistance aux insecticides (DDT et pyréthrinoides) chez *Anopheles gambiae*. Ils ont remarqué que celles-ci étaient fréquentes en Afrique de l'Ouest et du Centre-Ouest<sup>(9)</sup>.

Une collaboration entre le CERMES au Niger et les Instituts Pasteur du Cambodge et de Madagascar, le projet "Modipop", a pour objectif d'induire des modifications génétiques chez les moustiques vecteurs, pour empêcher ou atténuer la transmission de *Plasmodium* à l'homme.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Dakar ont documenté les modifications de l'écologie des vecteurs et de l'épidémiologie du paludisme



Structure d'un candidat vaccin contre le paludisme : le fragment C-terminal de la protéine Msp-1 du *Plasmodium*



Surveillance et lutte contre le paludisme (lutte anti-vectorielle). © IP Guyane française / Institut Pasteur

à la suite de la construction de deux barrages sur le fleuve Sénégal<sup>(10)</sup>. Une autre étude a déterminé les limites haute et basse de concentration en gamétocytes de *Plasmodium* pour qu'une transmission puisse se produire de l'homme au moustique<sup>(11)</sup>.

## ÉTUDES CLINIQUES

L'Institut Pasteur de Madagascar a rapporté une meilleure efficacité de l'amodiaquine par rapport à la chloroquine chez les patients âgés d'au moins 5 ans atteints d'un paludisme sans complications. Il recommande donc son utilisation en association avec d'autres agents antipaludéens<sup>(12)</sup>.

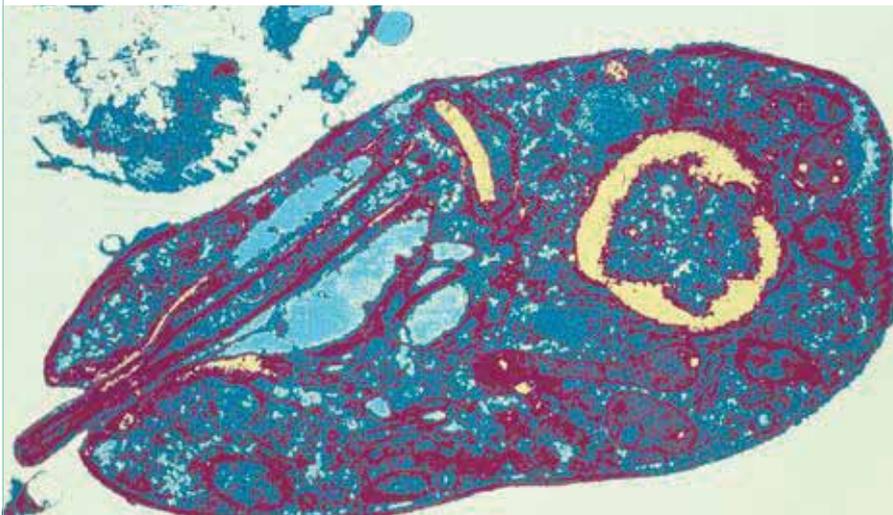
Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire ont décrit les mécanismes biologiques qui provoquent une anémie chez les patients atteints de paludisme dans les zones urbaines tropicales<sup>(13)</sup>. Une autre étude a testé l'efficacité d'un traitement combiné à dose fixe sur 24 heures. L'efficacité de ce schéma thérapeutique est comparable à l'administration des mêmes médicaments en 3 doses sur 3 jours<sup>(14)</sup>.

Chaque année, l'Institut Pasteur de Madagascar propose un "Atelier paludisme", formation aux professionnels de soins de six semaines en français, afin de mieux combattre le paludisme dans les pays endémiques. L'apprentissage est fondé sur la résolution de problèmes, les échanges entre participants et facilitateurs et sur l'utilisation d'Internet à des fins de documentation.

- (6) Diallo M et al. "Decrease of lymphoid dendritic cells in blood from malaria-infected pregnant women." *Int J Parasitol.* 2008 Jun 4. [Epub ahead of print].
- (7) Santolamazza F et al. "Insertion polymorphisms of SINE200 retrotransposons within speciation islands of *Anopheles gambiae* molecular forms." *Malar J.* 2008 Aug 25; 7: 163.
- (8) Caputo B et al. "*Anopheles gambiae* complex along The Gambia river, with particular reference to the molecular forms of *An. Gambiae* s.s." *Malar J.* 2008 Sept 22; 7: 182.
- (9) Santolamazza F et al. "Distribution of knock-down resistance mutations in *Anopheles gambiae* molecular forms in west and west-central Africa." *Malar J.* 2008 Apr 29; 7:74.
- (10) Dia I et al. "Bionomics of malaria vectors and relationship with malaria transmission and epidemiology in three physiographic zones in the Senegal River Basin." *Acta Trop.* 2008 Feb; 105(2): 145-53.
- (11) Paul RE et al. "Aggregation in malaria parasites places limits on mosquito infection rates." *Infect Genet Evol.* 2007 Sept; 7(5): 577-86.
- (12) Randriamanantena A et al. "[Therapeutic efficacy of amodiaquine against uncomplicated malaria in Madagascar.]" *Santé.* 2007 Apr-Jun; 17(2): 75-8.
- (13) Ahiboh et al. "[Anaemia, iron index status and acute phase proteins in malaria (Abidjan, Côte d'Ivoire).]" *Bull Soc Pathol Exot.* 2008 Feb; 101(1): 25-8.
- (14) Penali LK et al. "Single-day, three-dose treatment with fixed dose combination artesunate/sulfamethoxy-pyrazine/pyrimethamine to cure *Plasmodium falciparum* malaria." *Int J Infect Dis.* 2008 Jul; 12(4): 430-7.

## ▶ Leishmaniose

La leishmaniose est occasionnée par des parasites protozoaires transmis par des phlébotomes, originaires des régions tropicales et subtropicales, principalement le Maghreb et le Moyen-Orient. Il en existe trois sous-types de sévérité différente, avec des symptômes allant de simples irritations inesthétiques à des lésions de la rate ou du foie, voire des décès. Aucun vaccin n'existe à l'heure actuelle en dépit du développement de plusieurs candidats vaccins.



Amastigote de *Leishmania mexicana amazonensis* en coupe. Agent de la leishmaniose du nouveau monde : leishmaniose cutaneo-muqueuse. (Grossissement X 40 000). Image colorisée.  
© Dedet, J.-P. ; Ryter, A. ; Service photo / Institut Pasteur

### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut Pasteur de Tunis abrite un Centre Collaborateur de l'OMS pour la leishmaniose, dans lequel les chercheurs effectuent actuellement une surveillance géographique pour mieux comprendre les liens entre les modifications environnementales provoquées par le réchauffement climatique mondial et l'évolution de la maladie dans le pays.

À Athènes, l'Institut Pasteur Hellénique abrite un Laboratoire Régional de Référence de la maladie. Il a récemment publié des études prédisant l'émergence de nouvelles souches en Europe du Sud, où *L. infantum* est déjà

endémique<sup>(1)</sup>, et classifiant génétiquement *L. infantum* en trois sous-groupes géographiques<sup>(2)</sup>.

Ces deux instituts, avec les Instituts Pasteur à Paris et d'Algérie, participent également à Leish-Med, un projet de la Commission européenne qui surveille les facteurs de risque de leishmaniose dans le bassin méditerranéen.

L'Institut Pasteur d'Iran a examiné l'origine de la leishmaniose viscérale infantile dans le Nord-Ouest de l'Iran et a découvert la présence extensive de *L. tropica* chez les phlébotomes, une espèce apparemment importée d'ailleurs au Moyen-Orient<sup>(3)</sup>.

### EN 2008

- développement d'un nouveau test de diagnostic de *L. donovani* rapide et sensible par l'Institut Pasteur Hellénique
- nouvelle analyse du risque d'épidémie en Europe du Sud par les Instituts Pasteur à Paris et d'Algérie
- tests préliminaires de vaccins candidats en Iran et en Tunisie

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

L'Institut Pasteur d'Algérie a analysé les polymorphismes et la variabilité génétique de 55 souches de *L. infantum* provenant d'Algérie<sup>(4)</sup>.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Tunis ont utilisé une technique appelée analyse en série de l'expression génique (SAGE, serial analysis of gene expression), pour examiner l'interaction entre *L. major* et les macrophages humains<sup>(5)</sup>. Ils ont découvert que le parasite module des transcrits essentiels dans les macrophages humains, ce qui lui permet de survivre chez l'hôte.

Au Brésil, la Fiocruz a utilisé des marqueurs moléculaires pour examiner des isolats provenant de patients présentant des manifestations cliniques rares de la maladie. Ils ont démontré l'utilité de cette technique pour préciser la variabilité génétique du parasite<sup>(6)</sup>.

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

L'Institut Pasteur Hellénique a développé un test de diagnostic simple, rapide, sensible et économique des souches de *L. donovani* responsables de la leishmaniose viscérale<sup>(7)</sup>. Ce test a permis la première identification de *L. donovani* responsable de leishmaniose viscérale et/ou cutanée en Europe<sup>(8)</sup>. Les chercheurs d'Athènes ont également déterminé l'activité

(1) Dujardin JC et al. "Spread of vector-borne diseases and neglect of Leishmaniasis, Europe." *Emerg Infect Dis.* 2008 Jul; 14(7): 1013-8.

(2) Kuhls et al. "Differentiation and Gene Flow among European Populations of *Leishmania infantum* MON-1." *PLoS Negl Trop Dis.* 2008 Jul 9; 2(7): e261.

(3) Parvizi et al. "Two *Leishmania* species circulating in the Kaleybar focus of infantile visceral leishmaniasis, northwest Iran: implications for deltamethrin dog collar intervention." *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Sept; 102(9): 891-7.

(4) Seridi N et al. "Genetic polymorphism of Algeria *Leishmania infantum* strains revealed by multilocus microsatellite analysis." *Microbes Infect.* 2008 Oct; 10(12-13): 1309-15.

(5) Guerfali FZ et al. "Simultaneous gene expression profiling in human macrophages infected with *Leishmania major* parasites using SAGE." *BMC Genomics.* 2008 May 21; 9: 238.

(6) Baptista C et al. "*Leishmania* (Vianna) *brasilensis* genotypes identified in lesions of patients with atypical or typical manifestations of tegumentary leishmaniasis: Evaluation by two molecular markers." *Exp Parasitol.* 2008 Dec 16. [Epub ahead of print]

(7) Haralambous C et al. "Development of a molecular assay specific for the *Leishmania donovani* complex that discriminates *L. donovani*/*Leishmania infantum* zymodemes: a useful tool for typing MON-1." *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Jan; 60(1): 33-42.

(8) Antoniou M et al. "*Leishmania donovani* leishmaniasis in Cyprus." *Lancet Infect Dis.* 2008 Jan; 8(1): 6-7.

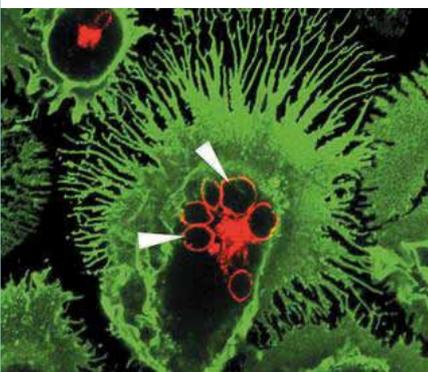
anti-leishmaniose d'un composé dérivé de l'if européen et ils ont trouvé que celui-ci inhibe sélectivement la croissance des formes amastigotes intracellulaires de *L. donovani*<sup>(9)</sup>.

Le projet **Leish-Drug** de la Commission européenne qui réunit les **Instituts Pasteur de Montevideo, de Tunis et de Corée** a pour objectif le développement de nouveaux outils thérapeutiques pour combattre la leishmaniose.

L'**Institut Pasteur** a réalisé une étude afin d'optimiser un nouveau traitement topique par aminosides contre la leishmaniose cutanée localisée. Un pansement occlusif améliore de manière significative l'efficacité parasitologique et clinique du traitement chez les souris<sup>(10)</sup>.

#### IMMUNOLOGIE

L'**Institut Pasteur de Tunis** a comparé la capacité de diverses souches de *L. major* à infecter et moduler la production de cytokines



Détection par immunofluorescence des molécules de classe II (en vert) et des molécules H-2M (en rouge) du Complexe Majeur d'Histocompatibilité dans des cellules dendritiques de souris infectées par *Leishmania amazonensis*. Les parasites de la *Leishmania* sont indiqués par les flèches blanches.  
© Prina, E.; Unité d'Immunophysiologie et parasitisme intracellulaire / Institut Pasteur

dans les monocytes humains provenant du sang périphérique<sup>(11)</sup>. Dans une autre étude, les chercheurs ont identifié toutes les protéines parasitaires du protéome de *L. major* qui interagissent avec les lymphocytes T CD8<sup>(12)</sup>.

L'**Institut Pasteur de la Guyane** a proposé une chronologie des réactions immunologiques chez les patients infectés par *L. guyanensis*. L'infection débute par la production et la circulation dans le flux sanguin d'interférons gamma et de lymphocytes T et se poursuit par leur migration au site d'infection sur la peau<sup>(13)</sup>.

#### RECHERCHE DE VACCIN

L'**Institut Pasteur de Tunis** a testé quatre candidats vaccins contre la leishmaniose à base d'ADN, qui ont tous permis une protection partielle chez les souris. En créant des "cocktails" de vaccins composés de différents plasmides codant pour les antigènes immunodominants de *Leishmania*, les chercheurs ont pu améliorer la protection, mais n'ont toujours pas obtenu une efficacité totale<sup>(14)</sup>.

L'**Institut Pasteur d'Iran** a utilisé une approche différente et a démontré le rôle protecteur d'une protéine de *L. infantum* en utilisant l'approche "prime-boost"<sup>(15)</sup>.

Au Brésil, les chercheurs de la **Fiocruz** ont identifié un antigène candidat pour le développement d'un vaccin contre la leishmaniose viscérale<sup>(16)</sup>. Ils ont aussi décrit l'immunité protectrice partielle conférée par l'antigène chez les chiens beagle<sup>(17)</sup>.

#### ENTOMOLOGIE

L'**Institut Pasteur d'Iran** a étudié les cycles de transmission de *Leishmania* chez les phlébotomes iraniens et a noté la présence, jusqu'ici inconnue, d'espèces telles que *L. turanica*.

Bien qu'elle ne soit pas pathogène pour l'homme, cette espèce pourrait modifier l'efficacité des vaccins contre *Leishmania*<sup>(18)</sup>.



Leishmaniose cutanée dite de l'Ancien Monde provoquée par l'hémoflagellé *L. major*, *L. tropica* ou *L. aethiops*. L'Afrique est le principal continent affecté.  
© Institut Pasteur



Leishmaniose cutanée sur la main, en Colombie à Medellin.  
© Rodhain, F. / Institut Pasteur

- (9) Georgopoulou K et al. "In vitro activity of 10-deacetyl bacatin III against *Leishmania donovani* promastigotes and intracellular amastigotes." *Planta Med.* 2007 Aug; 73(10): 1081-8.
- (10) Lecozeur H et al. "Optimization of Topical Therapy for *Leishmania major* Localized Cutaneous Leishmaniasis using a Reliable C57BL/5 Model." *PLoS Negl Trop Dis.* 2007 Nov 28; 1(2): e34.
- (11) Meddeb-Garnaoui A et al. "Effects of tropisms and virulence of *Leishmania* parasites on cytokine production by infected human monocytes." *Clin Exp Immunol.* 2008 Nov 20. [Epub ahead of print]
- (12) Guerfali FZ et al. "An in silico immunological approach for prediction of CD8+ T cell epitopes of *Leishmania major* proteins in susceptible BALB/c and resistant C57BL/6 murine models of infection." *Infect Genet Evol.* 2008 Mar 4. [Epub ahead of print]
- (13) Kariminia A et al. "Selective expression of the V beta 14 T cell receptor on *Leishmania guyanensis*-specific CD8+ cells during human infection." *J Infect Dis.* 2007 Mar 1; 195(5): 739-47.
- (14) Ahmed SB et al. "DNA based vaccination with a cocktail of plasmids encoding immunodominant *Leishmania (Leishmania) major* antigens confers full protection in BALB/c mice." *Vaccine.* 2009 Jan 1; 27(1): 99-106. Epub 2008 Oct 23.
- (15) Khoshogoo N et al. "Cysteine proteinase type III is protective against *Leishmania infantum* infection in BALB/c mice and highly antigenic in visceral leishmaniasis individuals." *Vaccine.* 2008 Oct 29; 26(46): 5822-9.
- (16) Resende DM et al. "Epitope mapping and protective immunity elicited by adenovirus expressing the *Leishmania* amastigote specific A2 antigen: correlation with IFN-gamma and cytolytic activity by CD8+ cells." *Vaccine.* 2008 Aug 18; 26(35): 4585-93.
- (17) Fernandes AP et al. "Protective immunity against challenge with *Leishmania (Leishmania) chagasi* in beagle dogs vaccinated with recombinant A2 protein." *Vaccine.* 2008 Oct 29; 26(46): 5888-95.
- (18) Parvizi P et al. "Nested PCRs and sequencing of nuclear ITS-rDNA fragments detected three *Leishmania* species of gerbils in sandflies from Iranian foci of zoonotic cutaneous leishmaniasis." *Trop Med Int Health.* 2008 Sep; 13(9): 1159-71.

## ► Trypanosomiase

La trypanosomiase est une maladie parasitaire qui se présente sous deux formes : la forme américaine, encore appelée maladie de Chagas, et la forme africaine, la plus prévalente, connue sous le nom de "maladie du sommeil". Dans les deux maladies, les symptômes initiaux sont peu invalidants, mais les infections au long cours peuvent être léthales. Aucun vaccin n'existe à l'heure actuelle.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Au Brésil, la **Fiocruz** a beaucoup publié sur la maladie de Chagas, notamment des articles sur l'épidémiologie de la maladie dans certaines régions brésiliennes et sur le cycle de transmission chez les animaux sauvages et domestiques<sup>(1)</sup>.

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

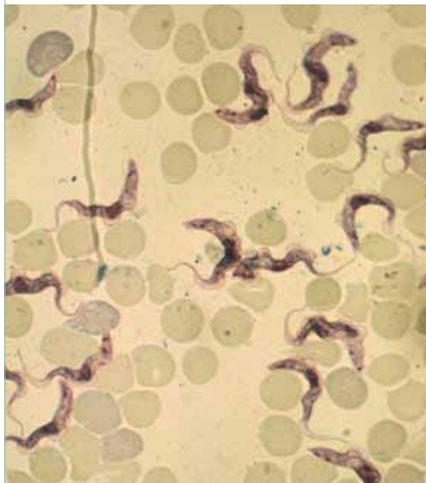
Les chercheurs de la **Fiocruz** ont étudié le métabolisme de *Trypanosoma cruzi* et ont identifié plus de 700 protéines nécessaires ou utiles à la survie de l'organisme chez l'hôte<sup>(2)</sup>.

### RECHERCHE FONDAMENTALE

L'**Institut Pasteur** a publié une étude sur la longueur du flagelle chez les trypanosomes, en suggérant un lien avec la fonction de la poche flagellaire, seul site d'endocytose et d'exocytose<sup>(3)</sup>. Une autre étude s'est axée sur la caractérisation d'une enzyme essentielle (PRAC) chez *T. cruzi*, cible thérapeutique validée de la maladie du sommeil<sup>(4)</sup>.

L'**Institut Pasteur de Montevideo** a étudié le cycle de vie de *T. cruzi*, en particulier l'alternance entre la forme répliquative non-infectieuse et la forme non-répliquative infectieuse<sup>(5)</sup>.

Les chercheurs de la **Fiocruz** ont démontré que le traitement de souris infectées par *Trypanosoma* avec un antagoniste de certaines fonctions immunitaires peut réduire les lésions sur le tissu cardiaque<sup>(6)</sup>.



*Trypanosoma brucei gambiense* dans le sang humain. Parasite hématophagellé de la maladie du sommeil sévissant à l'état endémique en Afrique et transmis par la mouche tsé-tsé (*Glossina*). © Lamy, L. / Institut Pasteur

### IMMUNOLOGIE

Les chercheurs de la **Fiocruz** au Brésil travaillent sur divers aspects immunitaires des infections à *Trypanosoma*. Ils ont démontré que l'alpha-2-macroglobuline limite l'apoptose à la fois des cellules hôtes et des parasites<sup>(7)</sup>. Par ailleurs, les antigènes recombinants de *T. cruzi* sont capables d'induire une réponse immunitaire par les lymphocytes T auxiliaires de type 1 chez certains patients atteints de la maladie de Chagas<sup>(8)</sup>. Ils ont également décrit les événements cellulaires initiaux qui font suite à la reconnaissance de *T. cruzi* par le TLR9 dans les cellules dendritiques<sup>(9)</sup>.

### EN 2008

- analyse de l'écologie et de l'épidémiologie de *Trypanosoma* et son vecteur, au Brésil à la **Fiocruz**
- recherche fondamentale sur la longueur du flagelle du trypanosome et son effet sur l'entrée et la sortie de la cellule à l'**Institut Pasteur**
- identification de facteurs de risque de l'accident vasculaire cérébral ischémique cardioembolique chez les patients atteints de la maladie de Chagas au Brésil
- analyse du cycle de vie de *T. cruzi* à l'**Institut Pasteur** de Montevideo

### ENTOMOLOGIE

À la **Fiocruz**, les chercheurs ont publié une étude sur l'écologie et l'épidémiologie de *Trypanosoma* et son vecteur, le triatome, un insecte hémato-phage (*Triatominae*)<sup>(10)</sup>. Une autre étude visait à comprendre les sous-divisions de l'espèce *Triatoma brasiliensis*. Elle a renforcé l'hypothèse d'un complexe composé de deux espèces et deux sous-espèces<sup>(12)</sup>.

### RECHERCHE CLINIQUE

Les chercheurs de la **Fiocruz** ont réalisé une étude sur 1 043 patients atteints de la maladie de Chagas. Ils ont identifié des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique cardioembolique, une complication fréquente et délétère. L'étude a proposé des directives initiales pour identifier et traiter les patients les plus exposés<sup>(12)</sup>.

- (1) Rogue AL et al. "Trypanosoma cruzi transmission cycle among wild and domestic mammals in three areas of orally transmitted Chagas disease outbreaks." *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Nov; 79(5): 742-9.
- (2) Guimarães AC et al. "In silico reconstruction of the amino acid metabolic pathways of Trypanosoma Cruzi." *Genet Mol Res.* 2008 Sept 23; 7(3): 872-82.
- (3) Absalon S et al. "Flagellum elongation is required for correct structure, orientation and function of the flagellar pocket in Trypanosoma brucei." *J Cell Sci.* 2008 Nov 15; 121(Pt 22): 3704-16.
- (4) Goytia M et al. "Molecular and structural discrimination of proline racemase and hydroxyproline-2-epimerase from nosocomia and bacterial pathogens." *PLoS ONE.* 2007 Sep 12; 2(9): e885.
- (5) Parodi-Talice A et al. "Proteomic analysis of metacyclic trypomastigotes undergoing Trypanosoma cruzi metacyclogenesis." *J Mass Spectrom.* 2007 Nov; 42(11): 1422-32.
- (6) Medeiros GA et al. "Treatment of chronically Trypanosoma cruzi-infected mice with a CCR1/CCR5 antagonist (Met-RANTES) results in amelioration of cardiac tissue damage." *Microbes Infect.* 2008 Dec 7. [Epub ahead of print]
- (7) De Souza EM et al. "Trypanosoma cruzi: alpha-2-macroglobulin regulates host cell apoptosis induced by the parasite in vitro." *Exp Parasitol.* 2008 Mar; 118(3): 331-7.
- (8) Lorena VM et al. "Cellular immune response from Chagasic patients to CRA or FRA recombinant antigens of Trypanosoma cruzi." *J Clin Lab Anal.* 2008; 22(2): 91-8.
- (9) Bartholomeu DC et al. "Recruitment and endo-lysosomal activation of TLR9 in dendritic cells infected with Trypanosoma cruzi." *J Immunol.* 2008 Jul 15; 181(2): 1333-44.
- (10) Abad-Franch F et al. "Ecology, evolution, and the long-term surveillance of vector-borne Chagas disease: A multi-scale appraisal of the tribe Rhodniini (Triatominae)." *Acta Trop.* 2008 Jun 21. [Epub ahead of print]
- (11) Costa J et al. "Morphological evidence suggests homoploid hybridization as a possible mode of speciation in the Triatominae (Hemiptera, Heteroptera, Reduviidae)." *Infect Genet Evol.* 2008 Dec 24 [Epub ahead of print]
- (12) De Sousa AS et al. "Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease." *Arg Bras Cardiol.* 2008 Nov; 91(5): 306-10.

## ► Schistosomiase

La schistosomiase, également connue sous le nom de bilharziose, est une maladie parasitaire, endémique dans des régions d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud, en particulier dans les zones où l'eau contient des mollusques d'eau douce. Bien que son taux de mortalité soit faible, la schistosomiase peut devenir une maladie chronique chez les adultes et altérer la croissance et le développement cognitif chez les enfants.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'Institut Pasteur de Madagascar a comparé les images par ultra-sons de l'appareil uro-génital d'individus provenant de villages hautement endémiques ou faiblement endémiques au Nord de Madagascar. Ce travail a précisé l'impact de l'infection et notamment les modifications des vésicules séminales chez les hommes<sup>(1)</sup>.

Dans une autre étude à Madagascar, les chercheurs ont déterminé que 35 % des femmes et 17 % des hommes infectés par *S. haematobium* présentaient des infections sexuellement transmissibles concomitantes<sup>(2)</sup>.

Au Brésil, dans une revue de la littérature, les chercheurs de la Fiocruz ont découvert une forte association entre l'infection à *Schistosoma* et un faible niveau socio-économique, à la fois dans les zones urbaines et rurales<sup>(3)</sup>.

Œufs de *Schistosoma haematobium*, dans une biopsie rectale humaine.  
© Rodhain, F. / Institut Pasteur

### DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VACCIN

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Lille ont proposé de nouvelles molécules (tyrosine kinases) pour le traitement de la schistosomiase. Le traitement actuel (praziquantel) est en effet susceptible d'induire des résistances<sup>(4)</sup>.

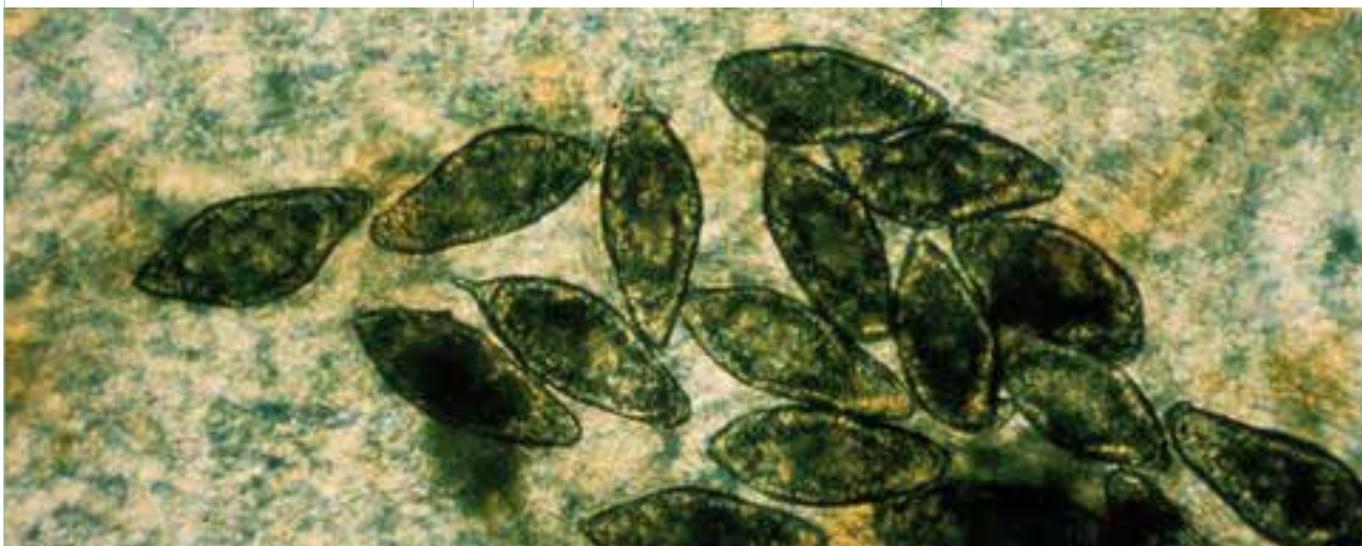
### IMMUNOLOGIE

La Fiocruz a entrepris la première étude systématique de la réponse immunitaire pour *S. mansoni* des personnes âgées habitant dans des régions endémiques<sup>(5)</sup>. Les résultats suggèrent que certains individus sont protégés, en partie en raison du développement d'une réponse immunitaire naturelle qui pallie le déclin normal de la fonction des lymphocytes T lors du vieillissement. D'autres études immunologiques entreprises par la Fiocruz suggèrent que la neuroschistosomiase pourraient être en rapport avec l'inflammation et une réponse immunitaire

### EN 2008

- analyse de l'incidence et des effets urogénitaux de la co-infection par une schistosomiase et des infections sexuellement transmissibles à Madagascar
- première étude systématique d'une infection *S. mansoni* chez des individus âgés par la Fiocruz au Brésil
- lien entre la schistosomiase et l'anémie chez les enfants nigériens scolarisés
- proposition de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de la schistosomiase par l'Institut Pasteur de Lille

biaisée des Th2<sup>(6)</sup>. Les éosinophiles pourraient aussi jouer un rôle dans l'apparition de la fibrose responsable de la morbidité due à *S. mansoni*.



- (1) Ramarakoto CE et al. "Ultrasonic findings in the urogenital organs in women and men infected with *Schistosoma haematobium* in northern Madagascar." *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Aug; 102(8): 767-73.
- (2) Leutscher PD et al. "Coexistence of urogenital schistosomiasis and sexually transmitted infection in women and men living in an area where *Schistosoma haematobium* is endemic." *Clin Infect Dis.* 2008 Sep 15; 47(6): 775-82.
- (3) Kloos H et al. "Socioeconomic studies of schistosomiasis in Brazil a review." *Acta Trop.* 2008 Nov-Dec; 108(2-3): 194-201.
- (4) Dissous C et al. "Protein tyrosine kinases as new potential targets against human schistosomiasis." *Bioessays.* 2007 Dec; 29(12): 1281-8.
- (5) Comin F et al. "Aging and immune response in chronic human schistosomiasis." *Acta Trop.* 2008 Nov-Dec; 108(2-3): 124-30.
- (6) Ferrari TC et al. "Immune response and pathogenesis of neuroschistosomiasis mansoni." *Acta Trop.* 2008 Nov-Dec; 108(2-3): 83-5.



### RECHERCHE FONDAMENTALE

Les chercheurs de l'Institut Pasteur – Fondation Cenci Bolognetti ont publié un article sur la structure cristalline d'une enzyme cruciale pour la survie du parasite chez l'hôte<sup>(7)</sup>.

### RECHERCHE CLINIQUE

Le CERMES a été désigné pour évaluer le programme national nigérien visant à réduire la morbidité due à la schistosomiase par des traitements de masse par praziquantel. En 12 mois, le groupe d'enfants traités présentant un moindre risque infectieux et leur hémoglobine avait augmenté de façon significative<sup>(8)</sup>.

Une étude réalisée par l'Institut Pasteur de Madagascar a suggéré que l'infection à *S. haematobium* pourrait entraîner une réduction de la qualité du sperme (apoptose dans le sperme et production réduite de fluide séminal)<sup>(9)</sup>.



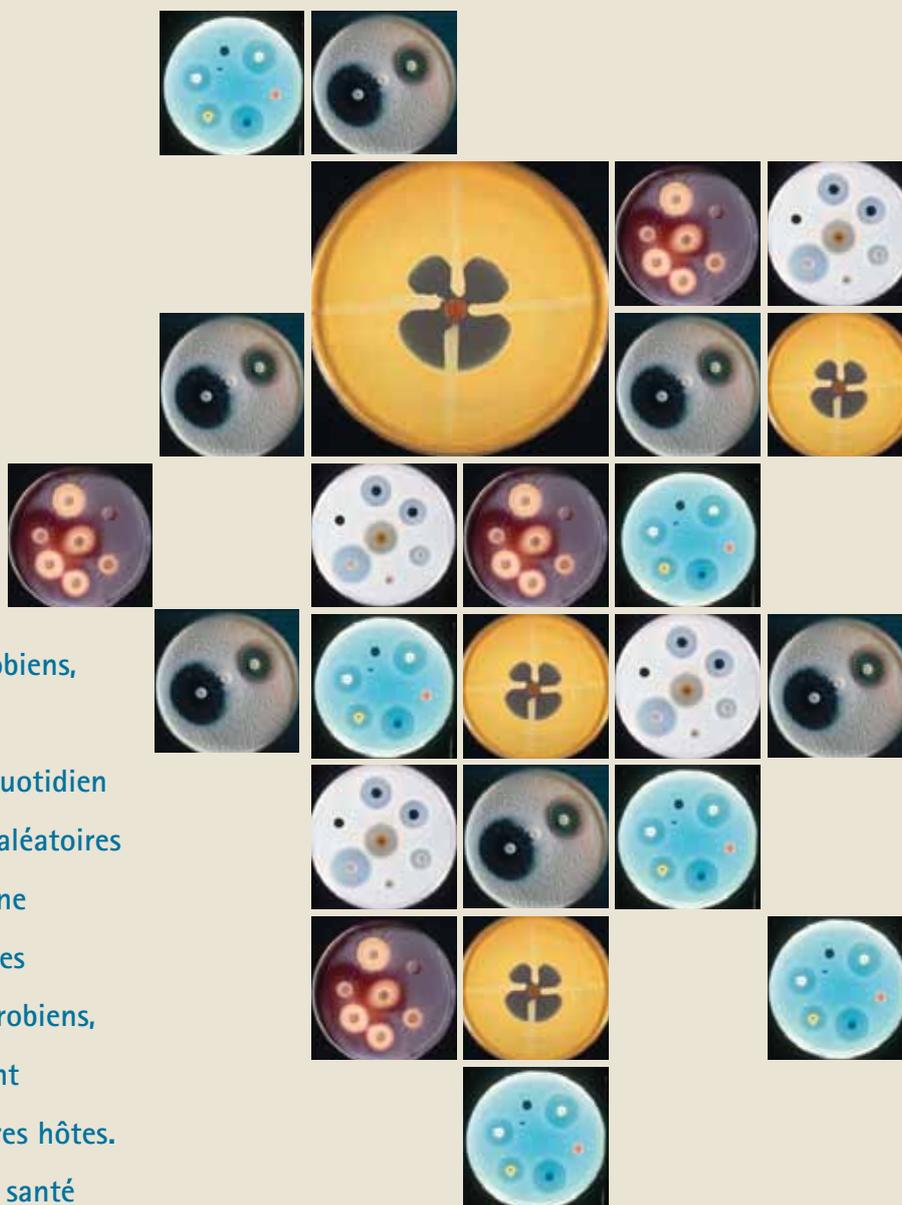
Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.  
© Institut Pasteur

(7) Angelucci F et al. "Glutathione reductase and thioredoxin reductase at the crossroad: the structure of *Schistosoma mansoni* thioredoxin glutathione reductase." *Proteins*. 2008 Aug 15; 72(3): 936-45.

(8) Tohon WB et al. "Controlling schistosomiasis: significant decrease of anaemia prevalence one year after a single dose of praziquantel in Nigerian schoolchildren." *PLoS Negl Trop Dis*. 2008 May 28; 2(5): e241.

(9) Leutscher PD et al. "Semen quality in *Schistosoma haematobium* infected men in Madagascar." *Acta Trop*. 2009 Jan; 109(1): 41-4.

# PHARMACORÉSISTANCE



La résistance aux agents antimicrobiens, qu'il s'agisse de virus, de bactéries ou de parasites, est un problème quotidien en santé publique. Des mutations aléatoires du matériel génétique du pathogène conduisent de temps en temps à des phénotypes résistants aux antimicrobiens, et ces nouvelles souches continuent à se reproduire et à infecter d'autres hôtes. Les chercheurs et les praticiens en santé publique doivent donc soigner en permanence des infections résistantes aux médicaments chez des patients individuels, tout en adoptant en même temps des stratégies pour combattre l'émergence de résistances dans les populations.

## ► Résistance aux antiviraux

*La mise au point de médicaments antiviraux est particulièrement difficile à réaliser car les virus utilisent les cellules de leur hôte pour se répliquer. Donc, il peut être délicat de cibler le pathogène sans nuire à l'hôte. Les médicaments antiviraux ne sont apparus que dans les années 1960, par un processus de tâtonnement pharmacologique. L'émergence de résistances chez les virus et la réduction d'efficacité des antiviraux qu'elle induit est donc particulièrement préoccupante.*

Un projet financé par l'ANRS intitulé "Résistance Pays du Sud" fonctionne depuis 2005 dans sept pays (Cambodge, Vietnam, Thaïlande, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire et Sénégal) et englobe plusieurs instituts membres du RIIP.

Un projet collaboratif intitulé "Analyse d'agent antiviral à large spectre" réunit l'**Institut Pasteur**, son Centre National de Référence des Arbovirus, l'**Institut Pasteur de Shanghai** et le **Centre de Recherche HKU – Pasteur**. Ce projet évalue deux classes d'antiviraux (une molécule dérivée de l'interféron et un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines nucléotides) mis au point pour combattre plusieurs virus, soit en ciblant des protéines spécifiques utilisées par les pathogènes, soit en stimulant les défenses naturelles de l'hôte.

Dans un autre projet, l'**Institut Pasteur d'Iran** a rapporté l'absence de résistance primaire à la lamivudine chez les virus de l'hépatite B circulant dans le pays<sup>(1)</sup>.

Une grande partie des travaux réalisés dans le RIIP sur la résistance aux antiviraux est en rapport avec les traitements antirétroviraux (ARV) contre le VIH/Sida. La mise en place de tels traitements dans les pays en développement a nécessité la création de réseaux de surveillance des souches résistantes, similaires à ceux fonctionnant déjà dans les pays développés.

En conséquence, de nombreux instituts du RIIP ont entrepris des activités de surveillance de ce type. Un projet multicentrique soutenu par le Ministère français des Affaires Étrangères (FSP/RAI/ARV) a permis la standardisation des tests génétiques utilisés pour étudier la résistance du VIH aux ARV dans les **Instituts Pasteur d'Algérie, du Maroc, de Madagascar, de Bangui, d'Ho Chi Minh Ville et du Cambodge** ainsi qu'au **Centre Pasteur du Cameroun**. Dans le cadre de cet effort, l'**Institut Pasteur d'Algérie** a publié une étude présentant les premiers cas de VIH-1 résistant à toutes les classes d'ARV disponibles dans le pays (INTI, INNTI, IP).



Institut Pasteur du Cambodge.

(1) Amini-Bavil-Olyae S et al. "Hepatitis B virus (HBV) genotype and TMDD motif mutation profile among patients infected with HBV and untreated with lamivudine." *Int J Infect Dis*. 2008 Jan; 12(1): 83-7.  
(2) Bouzeghoub S et al. "First observation of HIV type 1 drug resistance mutations in Algeria." *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Nov; 24(11): 1467-73.

## ► Résistance aux antipaludéens

*Il existe plusieurs familles de médicaments utilisés pour traiter le paludisme. On décrit des résistances à la quasi totalité des antipaludéens, notamment en ce qui concerne le Plasmodium le plus dangereux, le P. falciparum. Il existe donc un besoin permanent de trouver des nouveaux médicaments pour combattre la maladie. En janvier 2009 cet effort a été intensifié quand les chercheurs ont identifié une résistance au médicament de première intention dans les pays en développement, l'artémisinine.*

Un projet collaboratif qui réunit les chercheurs des **Instituts Pasteur de Madagascar** et du **Cambodge** et le **CERMES** au Niger est à la pointe de la recherche dans le domaine. Ceux-ci utilisent des marqueurs moléculaires (p<sub>fm</sub>dr1 et p<sub>fat</sub>p6) pour étudier la résistance de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine dans les trois pays. Dans le cadre de ce projet, l'**Institut Pasteur du Cambodge** a mené une étude sur la résistance à deux traitements – artésunate-méfloquine et artéméther-luméfántrine – chez des patients atteints de paludisme, à la frontière entre la Thaïlande et le Cambodge<sup>(1)</sup>. La résistance au premier schéma thérapeutique est dépendante du nombre de copies du gène p<sub>fm</sub>dr1 dans le génome de *P. falciparum*. En revanche, la résistance au deuxième schéma thérapeutique ne l'est pas, ce qui suggère que d'autres facteurs moléculaires pourraient être impliqués.

Inversement, une étude menée par l'**Institut Pasteur d'Iran** au sud-est du pays a conclu que l'allèle p<sub>fm</sub>dr1 n'était pas associé à la résistance à la chloroquine, alors que l'allèle p<sub>fc</sub>rt l'était<sup>(2)</sup>.

L'**Institut Pasteur de la Guyane** abrite un Centre National de Référence pour la Chimiorésistance du Paludisme, dans lequel les chercheurs réalisent des études d'épidémiologies et de chimiorésistance de *P. falciparum* dans les grandes Antilles. Une étude récente a examiné la résistance à huit antipaludéens sur plus de

1 000 isolats cliniques recueillis entre 1994 et 2005. Elle a souligné l'existence d'une décroissance de la sensibilité à la méfloquine et, de façon plus surprenante, à la dihydroartémisinine<sup>(3)</sup>.

Les chercheurs de l'**Institut Pasteur de Côte d'Ivoire** ont examiné la résistance d'isolats cliniques de *P. falciparum* à trois agents antipaludéens (chloroquine, quinine et artésunate). Ils ont trouvé des taux de résistance respectifs de 26,1 %, 0 % et 9,5 %<sup>(4)</sup>.

L'**Institut Pasteur de Madagascar** a mené un essai clinique multi-sites randomisé afin d'évaluer l'efficacité de quatre traitements antipaludéens recommandés par le programme national malgache de lutte contre le paludisme. Chez les 1 347 enfants inclus, tous les schémas thérapeutiques de traitement ont induit des



Le test de la goutte épaisse pour le paludisme à l'Institut Pasteur de Madagascar.

taux de guérison clinique supérieurs à 96,7 % (à l'exception la chloroquine), ce qui indique des taux relativement faibles de résistance par rapport à d'autres pays de l'Océan Indien. Dans une autre étude, les chercheurs ont évalué un test de fluorescence mesurant la sensibilité de *P. falciparum*. Ils ont déterminé que ce test était simple, rapide, facile à utiliser et fiable.

Au Niger, le **CERMES** a évalué le réseau national de surveillance des résistances aux traitements du paludisme, qui utilise du sang recueilli sur papier buvard par piqûre à l'extrémité du doigt. Les résultats ont précisé la répartition homogène de deux mutations qui confèrent une résistance et ont validé cette méthode simple de recueil et de test des échantillons sanguins<sup>(7)</sup>.

L'Observatoire de la Résistance aux Antipaludiques, réseau incluant plusieurs instituts du RIIP, travaille à identifier et combattre l'émergence de souches résistantes en Afrique, Asie et Amérique du Sud. [www.oranet.fr](http://www.oranet.fr)

L'**Institut Pasteur de Dakar** a étudié le développement de la résistance post chimio prophylaxie, en comparant le polymorphisme de parasites provenant d'échantillons sanguins appariés placentaires ou veineux<sup>(8)</sup>. Des populations variées de parasites peuvent s'accumuler dans le placenta en dépit de la prophylaxie à la chloroquine.

(1) Lim P et al. "P<sub>fm</sub>dr1 copy number and artemisinin derivatives combination therapy failure in falciparum malaria in Cambodia." *Malar J.* 2009 Jan 12; 8:11.

(2) Zakeri S et al. "Association of p<sub>fc</sub>rt but not p<sub>fm</sub>dr1 alleles with chloroquine resistance in Iranian isolates of *Plasmodium falciparum*." *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Apr; 78(4): 633-40.

(3) Legrand et al. "In vitro monitoring of *Plasmodium falciparum* drug resistance in French Guiana: a synopsis of continuous assessment from 1994 to 2005." *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jan; 52(1): 288-98.

(4) Touré AO et al. "[In vitro susceptibility of *P. falciparum* isolates from Abidjan (Côte d'Ivoire) to quinine, artesunate and chloroquine.]" *Sante.* 2008 Jan-Mar; 18(1): 43-7.

(5) Ménard D et al. "Assessment of the efficacy of antimalarial drugs recommended by the National Malaria Control Programme in Madagascar: up-dated baseline data from randomized and multi-site clinical trials." *Malar J.* 2008 Apr 4; 7:55.

(6) Rason MA et al. "Performance and reliability of the SYBR Green I based assay for the routine monitoring of susceptibility of *Plasmodium falciparum* clinical isolates." *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Apr; 102(4): 346-51.

(7) Ibrahim ML et al. "[*Plasmodium falciparum* chloroquine and pyrimethamine resistance monitoring network with molecular tools in the Niger River valley, Republic of Niger.]" *Bull Soc Pathol Exot.* 2008 Feb; 101(1): 47-9.

(8) Niang M et al. "Accumulation of CVIET P<sub>fc</sub>rt allele of *Plasmodium falciparum* in placenta of pregnant women living in an urban area of Dakar, Senegal." *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov; 62(5): 921-8.



## ► Résistance aux antibiotiques

*Les bactéries peuvent être particulièrement aptes à développer une résistance aux médicaments conçus pour les combattre, en raison de transferts horizontaux de plasmides contenant le matériel génétique. L'Institut Pasteur étudie de telles évolutions dans son Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques, qui classe les "souches bactériennes de référence", réalise des évaluations in vitro de l'efficacité des nouveaux antibiotiques et étudie les mécanismes de résistance bactérienne. En outre, un grand nombre d'études sont actuellement en cours au sein du RIIP qui visent à mieux connaître et mieux maîtriser cette menace importante pour la santé publique.*

CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE	INSTITUTS CONCERNÉS	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES
<b>Tuberculose</b>		
Une étude sur la base moléculaire de la résistance aux antibiotiques des souches de tuberculose circulant en Bulgarie a trouvé une prévalence de 28 % de souches résistantes parmi les patients nouvellement diagnostiqués.	Institut Stephan Angeloff	Valcheva V et al. "Molecular snapshot of drug-resistant and drug-susceptible Mycobacterium tuberculosis strains circulating in Bulgaria." <i>Infect Genet Evol.</i> 2008 Sept ; 8 (5) : 657-63.
Les taux importants de polymorphismes géniques provenant de la réparation, la recombinaison et la réplication de l'ADN de la tuberculose pourraient constituer le point de départ de la résistance.	Institut Pasteur	Dos Vultos T et al. Evolution and diversity of clonal bacteria : the paradigm of Mycobacterium tuberculosis." <i>PLoS ONE.</i> 2008 Feb 6 ; 3 (2) : e1538.
La caractérisation moléculaire de souches résistantes à l'ofloxacine suggère que la diffusion de la tuberculose multi-résistante en Russie pourrait être liée en partie à la prévalence élevée du génotype Beijing.	Institut Pasteur de Saint-Petersbourg	Mokrousov I et al. "Molecular characterization of ofloxacin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from Russia." <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2008 Aug ; 52 (8) : 2937-9.
Une étude évaluant le test à la résazurine sur microplaque a déterminé que celui-ci est suffisamment sensible et spécifique pour détecter les souches de tuberculose résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine.	Institut Pasteur de Madagascar	Rivoire N et al. "Evaluation of the resazurin assay for the detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Madagascar." <i>Int J Tuberc Lung Dis.</i> 2007 Jun ; 11 (6) : 683-8.
Les souches multi-résistantes de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> à Bangui pourraient provenir d'une unique famille de souches multi-résistantes.	Institut Pasteur de Bangui	Nouvel LX et al. "Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis, Bangui, Central African Republic." <i>Emerg Infect Dis.</i> 2006 Sept ; 12 (9) : 1454-6.
Une étude menée sur une population VIH-positive à New York a suivi l'évolution de la résistance aux antituberculeux et a décrit les caractéristiques génotypiques et phénotypiques des souches multi-résistantes.	Institut Scientifique de Santé Publique de Belgique	Bifani et al. "The evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis : from a mono-rifampin-resistant cluster into increasingly multidrug-resistant variants in an HIV-seropositive population." <i>J Infect Dis.</i> 2008 July 1 ; 198 (1) : 90-4.
<b>Choléra</b>		
Toutes les souches identifiées au cours d'une épidémie au Cameroun en 2004-2005 se sont révélées multi-résistantes, mais toutes étaient encore sensibles à la tétracycline, recommandée par l'OMS pour traiter le choléra chez les adultes.	Centre Pasteur du Cameroun	Ngandijo A et al. "Antimicrobial resistance and molecular characterization of <i>Vibrio cholerae</i> O1 during the 2004 and 2005 outbreak of cholera in Cameroon." <i>Foodborne Pathog Dis.</i> 2008 Nov 9. [Epub ahead of print].
Les isolats recueillis au cours de plusieurs épidémies de choléra en Iran en 2005 ont montré que les souches étaient extrêmement homogènes, ce qui va dans le sens de la dissémination d'une seule souche de <i>V. cholerae</i> en Iran en 2005.	Institut Pasteur d'Iran	Pourshafie MR et al. "Dissemination of a single <i>Vibrio cholerae</i> clone in cholera outbreaks during 2005 in Iran." <i>J Med Microbiol.</i> 2007 Dec ; 56 (Pt 12) : 1615-9.
<b>Peste</b>		
La première souche multi-résistante de <i>Y. pestis</i> doit sa résistance à un plasmide auto-transmissible qui semble provenir de pathogènes zoonotiques multi-résistants associés à l'agriculture aux États-Unis. La peste multi-résistante représente un vrai danger et une menace bioterroriste.	Institut Pasteur	Welch TJ et al. "Multiple antimicrobial resistance in plague : an emerging public health risk." <i>PLoS ONE.</i> 2007 Mar 21 ; 2 (3) : e309.
<b>Méningite bactérienne</b>		
De nouveaux résultats sur l'étiologie de la méningite – et les profils de résistance des pathogènes potentiels la provoquant – suggèrent que le traitement probabiliste par l'ampicilline et le chloramphénicol chez les enfants atteints de méningite doit être reconsidéré en raison de résistance des <i>Hemophilus influenzae</i> .	Institut Pasteur de Bangui	Bercion R et al. "Acute bacterial meningitis at the 'Complexe Pédiatrique' of Bangui, Central African Republic." <i>J Trop Pediatr.</i> 2008 Apr ; 54 (2) : 125-8.

CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE	INSTITUTS CONCERNÉS	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES
<b>Maladies diarrhéiques</b>		
Les souches d' <i>E. coli</i> présentant une forte incidence de résistance à la tétracycline (63 %), à l'ampicilline (62 %) et à d'autres antibiotiques (mais pas aux quinolones), représentent une cause importante de diarrhée en Iran.	Institut Pasteur d'Iran	Aslani MM et al. "Molecular detection and antimicrobial resistance of diarrheagenic <i>Escherichia coli</i> strains isolated from diarrheal cases." <i>Saudi Med J</i> . 2008 Mar ; 29 (3) : 388-92.
Une étude prospective dans quatre centres urbains de santé sur des souches de <i>Shigella</i> provoquant une diarrhée invasive à Bangui, République de Centrafrique, a montré que la multi-résistance était fréquente (par ex. à l'amoxicilline, à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime et au chloramphénicol). Aucune souche n'était résistante aux quinolones et aux fluoroquinolones.	Institut Pasteur de Bangui	Bercion R et al. "Distribution and antibiotic susceptibility of <i>Shigella</i> isolates in Bangui, Central African Republic." <i>Trop Med Int Health</i> . 2008 Apr ; 13 (4) : 468-71.
Une étude sur la prévalence des gènes codant pour la bêta-lactamase, une enzyme qui inactive certains antibiotiques chez les Entérobactéries circulant à Abidjan a montré 97,6 % de résistance au cotrimoxazole et des taux élevés également pour d'autres antibiotiques.	Institut Pasteur de Côte d'Ivoire	Guessenn N et al. "[Qnr-type quinolone resistance in extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteria in Abidjan, Ivory Coast.]" <i>Pathol Biol (Paris)</i> . 2008 Nov-Dec ; 56 (7-8) : 439-46.
Des chercheurs ont rapporté que la <i>Salmonella enterica</i> multi-résistante (serotype Newport) a provoqué des cas sporadiques et des épidémies en France en 2000-2005. La souche avait vraisemblablement été introduite via des produits alimentaires d'importation.	Institut Pasteur	Egorova S et al. "Ceftriaxone-resistant <i>Salmonella enterica</i> serotype Newport, France." <i>Emerging Infect Dis</i> . 2008 Jun ; 14 (6) : 954-7.
La caractérisation moléculaire d'un îlot génomique de <i>Salmonella enterica</i> (serovar Kentucky) a révélé qu'elle subit des modifications génétiques (séquence et transposon), avec pour résultat une importante diversité de phénotypes multi-résistants.	Institut Pasteur	Doublet B et al. "Novel insertion sequence- and transposon-mediated genetic rearrangements in genomic island SGI 1 of <i>Salmonella enterica</i> serovar Kentucky." <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2008 Oct ; 52 (10) : 3745-54.
<b>Staphylococci</b>		
Une étude multinationale (Algérie, Mali, Moldavie et Cambodge) sur les mutations du chromosome du <i>Staphylococcus</i> qui confèrent la résistance à la méthicilline a montré qu'elles étaient largement répandues et extrêmement diversifiées.	Institut Pasteur du Cambodge	Ruppé E et al. "Diversity of SCCmec structures in Methicillin - Resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> and <i>Staphylococcus haemolyticus</i> among outpatients from four countries." <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2009 Feb ; 53 (2) : 442-9.
Les chercheurs ont analysé les peptides antimicrobiens naturels provenant de la peau d'amphibiens, actifs contre des souches multi-résistantes d'infections nosocomiales fréquentes, notamment <i>Staphylococcus aureus</i> . Les 5 peptides étaient bactéricides contre toutes les espèces bactériennes testées, et 1 peptide était particulièrement efficace en présence de sérum humain.	Institut Pasteur - Fondation Cenci Bolognetti	Mangoni ML et al. "Comparative analysis of the bactericidal activities of amphibian peptide analogues against multidrug-resistant nosocomial bacterial strains." <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2008 Jan ; 52 (1) : 85-91.
Étude de 574 isolats cliniques de <i>S. aureus</i> testés sur 18 antibiotiques. La résistance à la méthicilline concernait 6,5 % des souches communautaires et 4,4 % des infections nosocomiales, ce qui est encore assez faible. Il s'agit de la première étude de ce type à Madagascar.	Institut Pasteur de Madagascar	Randrianirina F et al. "In vitro activities of 18 antimicrobial agents against <i>Staphylococcus aureus</i> isolates from the Institut Pasteur of Madagascar." <i>Ann Clin Microbiol Antimicrob Chemother</i> . 2007 May 23 ; 59 (2) : 309-12.
<b><i>Neisseria gonorrhoea</i></b>		
Les chercheurs ont examiné des souches isolées à Bangui, Yaoundé et Antananarivo, ainsi qu'à Ho Chi Minh Ville et Nha Trang au Vietnam. Les schémas de résistance étaient similaires entre les villes africaines (par exemple, la ciprofloxacine restait très efficace), mais étaient différents de ceux des échantillons vietnamiens. Ces résultats renforcent le besoin de directives locales/régionales.	Instituts Pasteur de Ho Chi Minh Ville, Nha Trang, Nouvelle-Calédonie, Bangui et Madagascar ; Centre Pasteur du Cameroun	Cao V et al. "Antimicrobial susceptibility of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> strains isolated in 2004-2006 in Bangui, Central African Republic, Yaoundé, Cameroon ; Antananarivo, Madagascar ; and Ho Chi Minh Ville and Nha Trang, Vietnam." <i>Sex Transm Dis</i> . 2008 Nov ; 35 (11) : 941-5.
L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie a mis au point deux nouveaux tests PCR en temps réel pour identifier les souches encore sensibles à la pénicilline. Cette recherche résulte d'un projet collaboratif avec les Instituts Pasteur de Madagascar et de Nha Trang. Le projet suit les mutations de deux gènes (ponA et penA) associées à une sensibilité réduite à la pénicilline chez <i>N. gonorrhoeae</i> et <i>N. meningitidis</i> .	Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie	Vernel-Pauillac F et al. "Genotyping as a tool for antibiotic resistance surveillance of <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in New Caledonia : evidence of a novel genotype associated with reduced penicillin susceptibility." <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2008 Sep ; 52 (9) : 3293-300.

## PARTIE 4

# PLATES-FORMES TECHNIQUES

### LABORATOIRES P3 DANS LE RIIP



#### LABORATOIRES P3

- Abidjan (Côte d'Ivoire)
- Antananarivo (Madagascar)
- Athènes (Grèce)
- Bruxelles (Belgique)
- Casablanca (Maroc)
- Cayenne (Guyane française)
- Dakar (Sénégal)
- Hanoï (Vietnam)
- Lille (France)
- Paris (France)
- Phnom Penh (Cambodge)
- Séoul (Corée)
- Téhéran (Iran)
- Yaoundé (Cameroun)

#### LABORATOIRES P3 (en cours de construction)

- Alger (Algérie)
- Bangui (République Centrafricaine)
- Bucarest (Roumanie)
- Hong Kong (Chine)
- Laval (Canada)
- Shanghai (Chine)

Inauguration du laboratoire P3 (module "grippe aviaire") à l'Institut Pasteur du Cambodge.

De gauche à droite : la Secrétaire d'État française Rama Yade, le Ministre de Santé cambodgien Dr Mam Bunhen, le Directeur de l'Institut Pasteur du Cambodge Pr Jean-Louis Sarthou et le Directeur des Affaires Internationales de l'Institut Pasteur Dr Yves Charpak.





## AUTRES PLATES-FORMES TECHNIQUES

### CERMES

- Production et évaluation d'analyses en immunochromatographie

### HKU-PASTEUR RESEARCH CENTER

- Services de cytométrie en flux (FACSCalibur, LSR II)

### INSTITUT ARMAND FRAPPIER

- Microscopie confocale et imagerie numérique
- Microscopie électronique
- Centre de biologie expérimentale
- Cytométrie en flux
- Spectrométrie de masse
- Analyse protéomique

### INSTITUT PASTEUR

#### Protéomique et interactomique

- Production de protéines
- Biophysique des macromolécules et interactions
- Protéomique
- Séquençage peptidique
- Cristallographie

#### Génomique comparée et fonctionnelle

- Séquençage ADN et du génome
- Synthèse d'oligonucléotides
- Puces à ADN
- Génotypage de pathogènes et santé publique

#### Imagerie cellulaire et moléculaire

- Imagerie dynamique
- Cytométrie
- Microscopie électronique
- Cryomicroscopie

#### Bioinformatique et bases de données

- Logiciels et bases de données
- Annotation génomique et bases de données

#### Zoopole

- Animalerie centrale
- Trangenèse murine
- Production d'anophèles et infection par *P. falciparum*

#### Collections

- Collection bactérienne
- Collection fongique
- Cyanobactéries



### INSTITUT PASTEUR DU CAMBODGE

- Animalerie niveau 3 de biosécurité
- Services de cytométrie en flux (FACSCalibur)

### INSTITUT PASTEUR-FONDATION CENCI BOLOGNETTI

- Transcriptomique
- Bioinformatique

### INSTITUT PASTEUR HELLÉNIQUE

- Transgénétiq ue
- Imagerie
- Puces à ADN

### INSTITUT PASTEUR DE CORÉE

- Biophysique cellulaire
- Diagnostics par microfluidique
- Découverte en biologie cellulaire
- Plate-forme d'imagerie dynamique avec imagerie multi-D ultra-rapide
- Exploitation d'imagerie
- Criblage et pharmacologie par microscopie confocale automatisée

### INSTITUT PASTEUR DE LILLE

- Transcriptomique
- Génomique
- Animalerie niveau 3 de biosécurité
- Bio-informatique
- Puces à ADN

### INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR

- Production et évaluation d'analyses en immunochromatographie

### INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO

- Unité d'animalerie transgénétique et expérimentale
- Unité de bio-informatique
- Cristallographie protéique, biophysique et production
- Biochimie analytique et protéomique

### INSTITUT PASTEUR DE SHANGHAÏ - ACADEMIE DES SCIENCES DE CHINE

- Imagerie scientifique et de virologie (protéomique et génomique)
- Micro-injection dans des oocytes de grenouille
- Imagerie (microscope confocal à balayage laser, microscope inversé à fluorescence, phospholmager)
- Laboratoire de biosécurité de niveau 2 +, avec animalerie
- Production de protéines recombinantes (baculovirus, cellules S2 de drosophiles, levure) et purification (FPLC)

### INSTITUT SCIENTIFIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE, BELGIQUE

- Collection de fungi du BCCM/IHEM



## PARTIE 5

# ENSEIGNEMENT INTERNATIONAL

Chaque année, le RIIP organise des activités de formation destinées au personnel des Instituts mais également au personnel extérieur, techniciens ou étudiants, qui peuvent ensuite utiliser leur acquis dans d'autres structures nationales ou régionales.

Ainsi en 2008, 16 cours ont été dispensés dans 11 pays différents dont 5 en Afrique, 7 en Asie, 3 en Amérique Latine et 1 au Moyen-Orient.

Institut Pasteur du Laos.



LIEUX	DATES	COURS
Institut Pasteur du Cambodge	13 au 15 février 2008	Atelier Régional sur la Biosécurité P3/P2
Centre de Recherche HKU-Pasteur	15 février 2008	Atelier sur l'Imagerie Cellulaire (en anglais)
Institut Pasteur d'Iran	1 <sup>er</sup> au 7 mars 2008	Leishmaniose : biologie développementale, leishmaniose, traitement et vaccinologie (en anglais)
Institut Pasteur de Madagascar	10 mars au 18 avril 2008	Atelier Paludisme, 6 <sup>e</sup> édition
Institut Régional de Santé Publique au Bénin	31 mars au 26 avril 2008	Cours International d'Épidémiologie et d'Informatique Appliquée
Harmanus Cape Town, Afrique du Sud	1 <sup>er</sup> au 9 mars 2008	Les Bases moléculaires et cellulaires de l'infection (en anglais)
Institut Pasteur de Côte d'Ivoire	14 au 25 avril 2008	Cours régional sur l'antibiogramme Niveau 1 : de l'antibiogramme au bon usage des antibiotiques en Afrique de l'Ouest
Shanghai CDC, Chine	12 au 22 mai 2008	La Tuberculose : de la génétique au diagnostic moléculaire et les tests de susceptibilité aux traitements (en anglais)
Capital Medical University, Beijing	1 <sup>er</sup> au 10 juin 2008	2 <sup>e</sup> Atelier en Asie sur la génomique et la génétique communautaire (en anglais)
Shanghai Life Science Information Center, Shanghai, Chine	12 au 14 juin 2008	3 <sup>e</sup> Forum AREVA-Pasteur sur les virus portés par les moustiques et les tiques (en anglais)
Universidade Federal de Santa Catarina, Florianopolis, Brésil	30 juin au 12 juillet 2008	Cours sur la Bioinformatique et l'analyse comparative des génomes (en anglais)
Institut Pasteur du Cambodge	2008	Deuxième séminaire sur la prophylaxie de la rage humaine au Cambodge : suivi après 5 ans
Institut Pasteur de Madagascar	2008	Séminaire de suivi de la nouvelle organisation des Centres Antirabiques à Madagascar mise en place en 2007
Centre de Recherche HKU-Pasteur	7 au 25 juillet 2008	5 <sup>e</sup> Cours de Virologie Pasteur-Asie : Virus et cancer, Influenza (en anglais)
Aguascalientes Mexique	25 août au 5 septembre 2008	Cours international sur l'immunité innée contre les pathogènes (en espagnol)
Institut Pasteur de Saint-Petersbourg	16 au 18 septembre 2008	Surveillance des infections (coqueluche, diphtérie) à la prévention vaccinale sur l'étape actuelle
Centre de Recherche HKU-Pasteur	23 octobre au 5 novembre 2008	1 <sup>er</sup> cours Pasteur-Asie en immunologie (en anglais)
Institut Pasteur de Montevideo	novembre 2008	Génétique des rongeurs dans le laboratoire (en anglais)

# PARTENAIRES

Le RIIP et ses instituts membres sont reconnus en tant que partenaires essentiels dans les domaines de la santé publique internationale et de la recherche biomédicale. L'Institut Pasteur à lui seul compte plus de 1 000 collaborations internationales, et un nombre beaucoup plus important pour le RIIP, couvrant tous les domaines d'activité, de recherche, de formation et de santé publique. Parmi nos partenaires, on compte les suivants :



## ORGANISATIONS INTERNATIONALES

- Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- Commission européenne (CE)
- Partenariat des pays européens et en développement pour les essais cliniques (EDCTP)
- Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI)
- Coopération AMSUD-Pasteur, avec ses 63 partenaires en Amérique Latine
- Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO)
- Fonds des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF)
- Institut International pour les Vaccins (IVI)
- Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC)

## INITIATIVES BILATÉRALES

- Agence française pour le développement (AFD)
- Réseau ESTHER (Ensemble pour une solidarité thérapeutique hospitalière en réseau)
- Centres américains pour le contrôle des maladies (CDC), Ministère des services sanitaires et sociaux (DHSS) et Agence américaine pour

le développement international (USAID)

- Max Planck Institute
- Ministères français des Affaires étrangères, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, de la Santé et de l'Éducation Nationale
- Union pour la Méditerranée (UPM)
- Conseil national mexicain pour la science et la technologie (CONACYT)
- RIKEN et le NIID au Japon
- Institut Weizmann
- De nombreuses agences nationales françaises de recherche : AIRD, ANRS, CEA, CIRAD, CNES, CNRS, IFREMER, INRA, INRIA, INSERM, InVS, IRD, IRES...

## FONDATIONS, ASSOCIATIONS ET UNIVERSITÉS

- Fondation Bill et Melinda Gates
- Initiative sur les médicaments pour les maladies négligées (DNDi, Drugs for Neglected Diseases Initiative)
- Initiative multilatérale sur le paludisme (MIM, Multilateral Initiative on Malaria)
- Qatar Foundation
- École de Santé publique de Harvard University

- Fondation Rockefeller
- Amis du Fonds Mondial
- Conseil de recherche médicale (Medical Research Council)
- Wellcome Trust
- Fondation Mérieux
- Association internationale des instituts nationaux de santé publique
- Agence française de médecine préventive (AMP)
- Médecins Sans Frontières (MSF)
- Agence universitaire de la francophonie (AUF)
- Fondation Pierre Ledoux Jeunesse Internationale

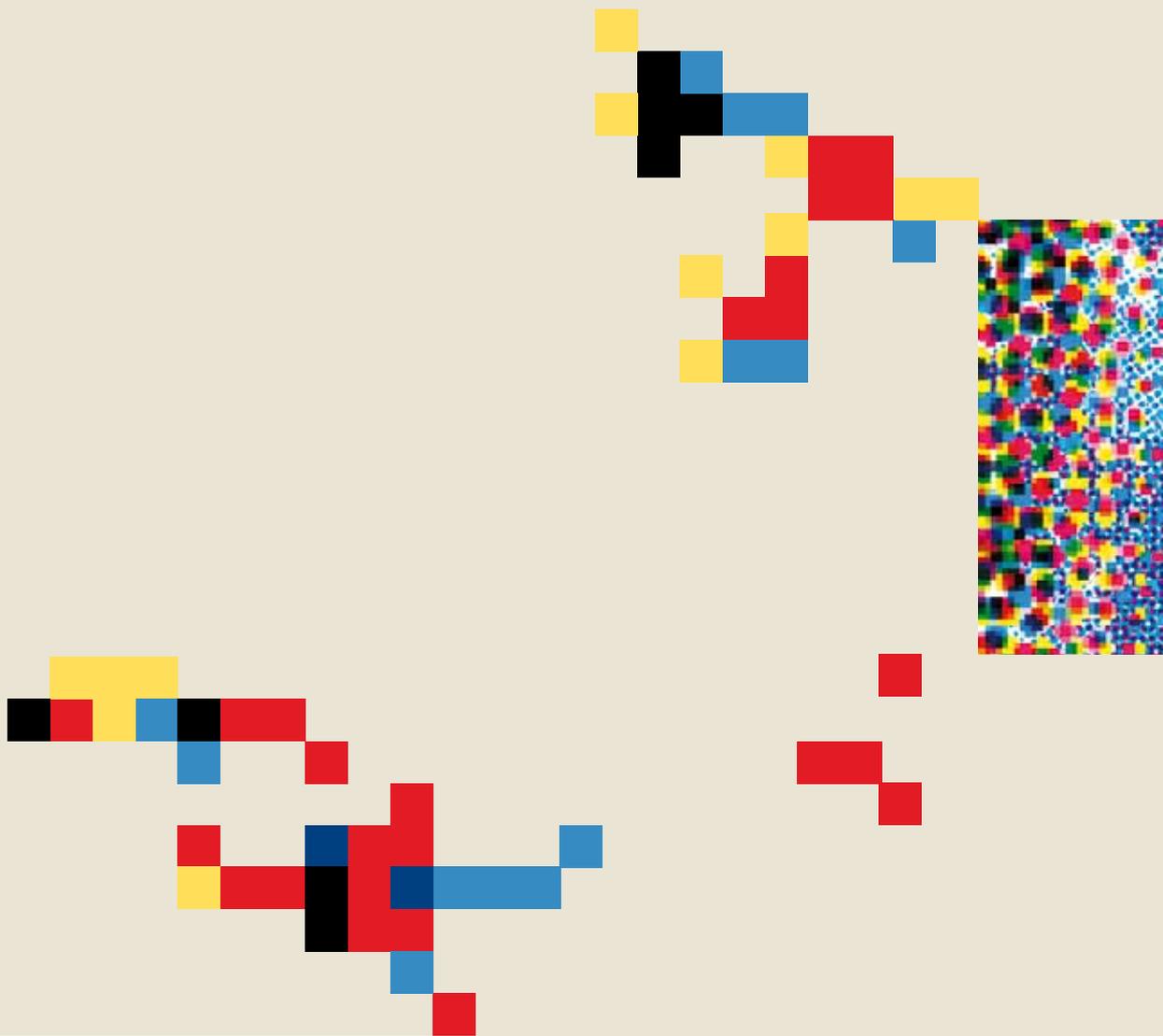
## SECTEUR PRIVÉ

- Areva
- Astra Zeneca
- Bio Mérieux
- BioRad
- BNP Paribas
- EDF
- Ethypharm
- GlaxoSmithKline (GSK)
- NATIXIS
- Pierre Fabre Santé
- Roche
- Sanofi Aventis
- Sanofi-Pasteur
- SEPPIC-Air Liquide
- Total
- Veolia

## REMERCIEMENTS

Nous souhaitons adresser nos remerciements particuliers à un grand nombre de collaborateurs pour leur aide à l'écriture, la révision et la réalisation de ce premier rapport scientifique du Réseau International : Régis Blaise, Laurence Baril (IP de Dakar), Roberto Bruzzone (Centre de Recherche Hong-Kong-Pasteur), Philippe Buchy (IP du Cambodge), Jean-François Carod (IP de Madagascar), Jean-Marc Collard (IP de Dakar), Philippe Despres (Institut Pasteur), Philippe Dussart (IP de la Guyane), Philippe Esterre (IP de la Guyane), Sarah Eyangoh (Centre Pasteur du Cameroun), Benoit Garin (IP de Dakar), Brigitte Gicquel (Institut Pasteur), Marc Grandadam (Institut Pasteur), Jean-François Jusot (CERMES), Vincent Lacoste (IP de la Guyane), Sylvia Laforce (IP de Lille), Camille Locht (IP de Lille), Paola Minoprio (Institut Pasteur), Nalin Rastogi (IP de la Guadeloupe) et Aurora Salageanu (Institut Cantacuzène).

Nous souhaitons également remercier tous les directeurs des instituts membres du réseau pour leur soutien, leurs corrections et leur patience, ainsi que nos collaborateurs à l'Institut Pasteur et à l'agence de communication BRIEF.



25-28, rue du Docteur Roux  
75724 Paris Cedex 15  
Téléphone : +33 (0)1 40 61 36 92  
Télécopie : +33 (0)1 45 68 89 52  
[dai@pasteur.fr](mailto:dai@pasteur.fr)