

# Réseau International des Instituts Pasteur

RAPPORT 2010

# 32 Instituts Pasteur dans le monde

AFRIQUE  
AMÉRIQUES  
ASIE-PACIFIQUE  
EUROPE

## sommaire

- 01 LE RIIP
- 02 ÉDITOS
- 04 UNE PRÉSENCE MONDIALE
- 06 FAITS MARQUANTS
- 10 SANTÉ PUBLIQUE ET POPULATIONS
- 16 RECHERCHE SUR LES MALADIES INFECTIEUSES
- 38 ENSEIGNEMENT INTERNATIONAL ET FORMATION
- 44 PLATES-FORMES TECHNIQUES
- 50 REMERCIEMENTS ET PARTENAIRES

# le RIIP



MARC JOUAN

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR

### « Trente-deux instituts ont signé en 2010 le nouvel accord de collaboration du Réseau international des Instituts Pasteur. Cet accord

confirme leur engagement dans la coopération scientifique internationale et la lutte contre les maladies infectieuses. Soucieux du respect des valeurs éthiques et d'un engagement au service des populations les plus vulnérables, le réseau mobilise dans cette lutte des instituts très impliqués dans la surveillance et la recherche en santé publique ainsi qu'une nouvelle génération d'instituts dotés de plates-formes de recherche innovantes.

Reposant sur un partenariat étroit avec les autorités sanitaires locales, le réseau est composé d'instituts durablement intégrés, bénéficiant de statuts adaptés à leurs missions : certains établissements publics sous tutelle des ministères de la Santé, tel le nouvel Institut Pasteur du Laos, d'autres relevant d'un statut privé de droit local à l'image de l'Institut Pasteur de Dakar devenu fondation privée de droit sénégalais en 2010.

Fortement mobilisé pour répondre aux attentes des pays et de la communauté internationale en matière de lutte contre les maladies infectieuses, le réseau doit faire face aux nouveaux défis sanitaires, démographiques, environnementaux, en tenant compte des contraintes économiques et des évolutions politiques.

Pour y répondre, le réseau a mis en place d'ambitieux programmes internationaux en lien avec les ministères de la Santé des pays et l'OMS : surveillance des méningites bactériennes en Afrique, création de réseaux sentinelles de la grippe en Afrique et en Asie, lutte contre les infections respiratoires et diarrhéiques,

surveillance de la résistance aux anti-infectieux, hépatites, maladies négligées telles que l'ulcère de Buruli...

Les centres collaborateurs de l'OMS du réseau sont aujourd'hui des acteurs clés des réseaux internationaux de surveillance, en appui au Règlement sanitaire international.

Structures nationales d'intervention, les instituts constituent désormais, par leur capacité à mobiliser une expertise par-delà les frontières, une force d'intervention unique au niveau régional et international, mobilisables sur des foyers d'épidémies (Afrique, Asie, Amérique du Sud...).

Un effort important a été porté récemment pour accroître ces capacités d'intervention avec la création de laboratoires de haute sécurité BSL3, de nouvelles plates-formes de recherche clinique, le renforcement de nouveaux champs d'expertises, notamment en entomologie et épidémiologie.

Le réseau représente aujourd'hui un modèle de coopération scientifique internationale unique et original reposant sur le développement de compétences au niveau local afin de garantir la pérennité des actions. L'ambitieux programme international de formation soutenu par l'ensemble des instituts confirme cet engagement. Il s'appuie sur de nouveaux partenariats avec les universités et les ministères de la Santé. Il constitue un des axes prioritaires du développement de ce réseau.

Ce rapport d'activité relate quelques-unes des réalisations récentes du réseau international. Il n'a pas prétention à l'exhaustivité mais retrace les événements marquants et les principaux résultats obtenus dans les domaines de la santé publique et de la recherche. »



## éditos

### ALICE DAUTRY

DIRECTRICE GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR

Je souhaite que nous puissions continuer à progresser, ensemble, sur le chemin de la connaissance biomédicale, de l'échange et de la collaboration, pour le bien du plus grand nombre. »

#### « Nous fêtons cette année le 120<sup>e</sup> anniversaire

de l'inauguration du premier Institut Pasteur à l'étranger, celui de Saigon. De nombreux autres instituts furent ouverts par la suite, dans le même esprit d'ouverture internationale qui a toujours caractérisé l'Institut Pasteur depuis sa fondation en 1887. Louis Pasteur souhaitait en effet que les progrès accomplis dans le domaine de la santé soient partagés par tous, le plus rapidement possible, et bénéficient à ceux touchés par la maladie, sur le terrain. Animée par l'éthique et le respect des valeurs pasteurienues, chacune des institutions membres du Réseau international des Instituts Pasteur œuvre pour la recherche et la surveillance des maladies, en particulier infectieuses, la santé publique, la prévention, la lutte contre les épidémies et les pandémies, la formation des techniciens, ingénieurs et doctorants dans les pays où ces institutions sont implantées et sont perçues 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 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 de collaboration unique, qui se révèle particulièrement utile et efficace pour la surveillance et l'alerte

en cas d'apparition d'une maladie émergente comme cela a été le cas lors du risque pandémique grippal. Je tiens à saluer les liens d'amitié qui unissent les différents instituts ainsi que leurs membres, qui constituent une richesse exceptionnelle pour le réseau et ses collaborations. Nous avons tissé des liens étroits avec de grands partenaires internationaux, comme en témoigne la présence de hauts représentants du Wellcome Trust, des NIH ou du Riken aux journées scientifiques du réseau, à Hong Kong, en novembre 2010. Conscients que la lutte contre les maladies passe par la mise en place d'actions communes, nous avons renforcé les réunions d'échanges scientifiques au sein du réseau, favorisé les réunions régionales et décidé de créer une association auprès du réseau. Cette Association Pasteur International Network aura pour objectif principal de faciliter le développement de projets impliquant plusieurs membres du réseau international ainsi que d'autres partenaires. Elle devrait permettre d'accroître les moyens disponibles, d'augmenter les opportunités de projets au sein des instituts du réseau et leur donner encore plus de visibilité internationale. Enfin, je tiens à remercier les personnels des instituts du réseau qui ont travaillé cette année dans des conditions locales parfois extrêmement difficiles et douloureuses, comme au Niger, en Côte d'Ivoire ou en Tunisie. »



### FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSI

PRÉSIDENTE D'HONNEUR DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR

Le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) est unique par son implantation géographique mondiale mais aussi par la diversité de ses activités, allant de la recherche fondamentale jusqu'au diagnostic et la vaccination en routine. »

#### « En particulier, je constate avec satisfaction,

au fil des années, un intérêt croissant de membres du RIIP pour des programmes thématiques, multicentriques associant recherche clinique et recherche plus fondamentale. Cette implication dans la recherche clinique renforce d'ailleurs les liens avec les structures nationales de santé, notamment les hôpitaux, ce qui est essentiel à la construction de réseaux performants intégrant recherche et soins dans un esprit translationnel de pluridisciplinarité. Au travers de cette proximité, les instituts membres du RIIP peuvent pleinement assumer leur rôle dans la formation des chercheurs et des professionnels de santé. Par ailleurs, les plates-formes technologiques de qualité qui y sont implantées peuvent favoriser le développement des partenariats internationaux avec les secteurs public et privé. Des données collectées au niveau national vont émerger les preuves scientifiques, répondant aux attentes des autorités sanitaires et les aidant à prendre des décisions adaptées au contexte national. Solidement ancrés dans la réalité locale, ces instituts du RIIP sont dès lors de véritables acteurs de l'amélioration de la santé publique dans leurs pays d'implantation ; leur raison d'être. »



### JÉRÔME SALOMON

RESPONSABLE DE LA DIVISION INTERNATIONALE

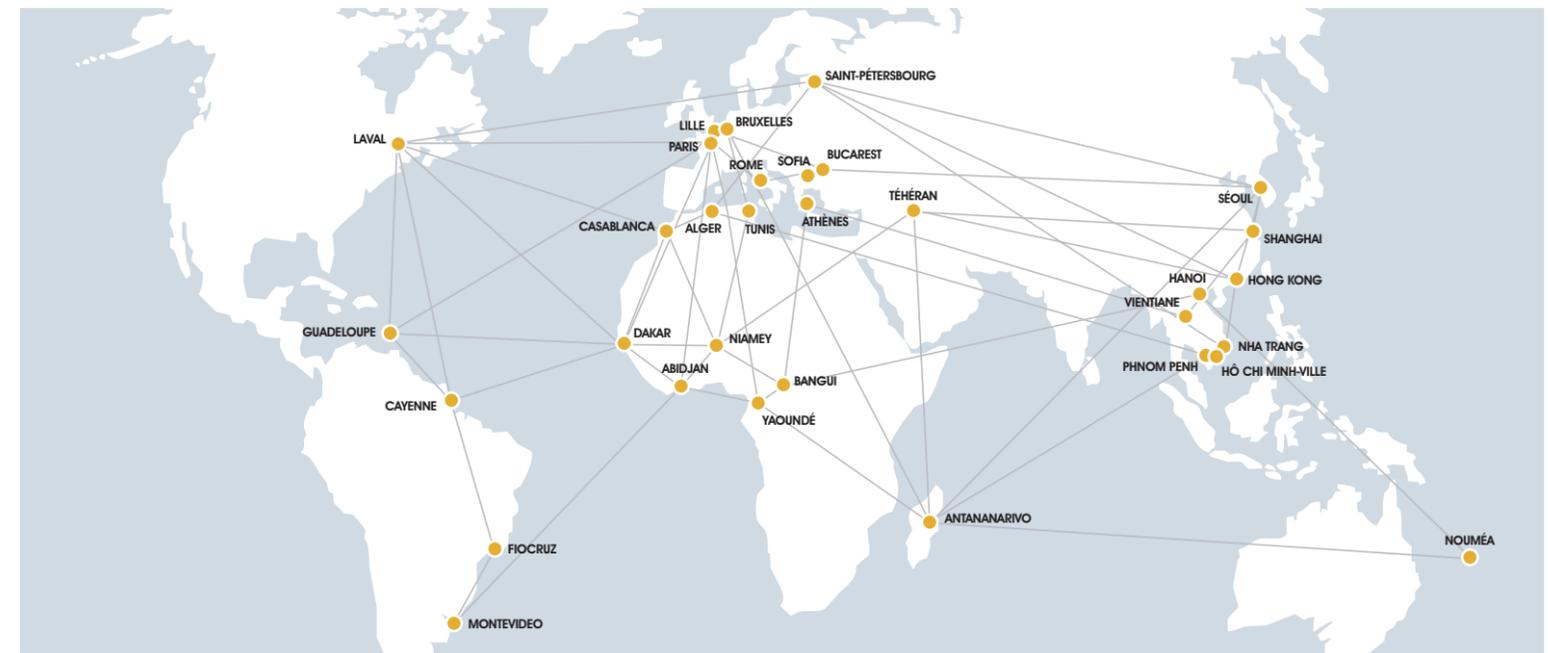
L'Institut Pasteur accomplit depuis plus de 120 ans sa triple mission de santé publique, enseignement et recherche, en défendant ses valeurs d'éthique et de partage et en s'appuyant sur un réseau de 32 institutions sur les 5 continents. »

#### « Dans l'étude G-Finder du George Institute,

l'Institut Pasteur occupe des places d'honneur notamment dans la lutte contre le Buruli. Il est dans le top 12 sur le paludisme, la leishmaniose, les trypanosomioses et la dengue. Globalement, l'Institut Pasteur est 11<sup>e</sup> et même 5<sup>e</sup> parmi les institutions qui s'autofinancent. Le travail accompli est impressionnant mais il nous faut affronter de nouveaux défis. La multiplication des échanges et la circulation des agents infectieux et des mécanismes de résistance nécessitent de renforcer les collaborations à un niveau mondial. Les endémies ou épidémies des pays du Sud peuvent affecter les pays du Nord. L'exemple du chikungunya ou de la dengue est d'actualité. L'approche synergique multidisciplinaire est désormais indispensable avec de nombreux partenaires de terrain. L'évolution actuelle met à l'épreuve la compétitivité de notre dispositif de recherche et sa capacité à s'insérer dans de grands projets internationaux. Le développement d'outils diagnostiques innovants, de nouvelles approches thérapeutiques, nécessite de faire reculer les frontières de la recherche. Nous devons renforcer certains axes de recherche et communiquer davantage. Les priorités scientifiques doivent tenir compte des problèmes de santé publique, des niches de compétence et des avantages liés au réseau multidisciplinaire et synergique. De nouveaux mécanismes de financement émergent, ce qui oblige à une veille et au recours à des experts en financement et à des gestionnaires dédiés. Le réseau international constitue un acteur majeur de la recherche en maladies infectieuses. Il s'ouvre, partage ses valeurs et son éthique pasteurienues. Il est riche du formidable vivier des idées et compétences des pasteuriens du monde. »

# RIP une présence mondiale

Le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) est un partenariat de 32 instituts de recherche et de santé publique répartis sur les cinq continents. Le RIIP est né de la volonté de Louis Pasteur de contribuer, par une activité de recherche de grande qualité, à la lutte contre les maladies infectieuses directement dans les pays où elles apparaissent.



**1887**  
Institut Pasteur  
PARIS – FRANCE



**1891**  
Institut Pasteur de  
Hô Chi Minh-Ville (Saigon)  
VIETNAM



**1893**  
Institut Pasteur de Tunis  
TUNISIE



**1894**  
Institut Pasteur d'Algérie  
ALGÉRIE



**1894**  
Institut Pasteur de Lille  
FRANCE



**1895**  
Institut Pasteur  
de Nha Trang  
VIETNAM



**1898**  
Institut Pasteur  
de Madagascar  
MADAGASCAR



**1900**  
Fondation Oswaldo Cruz  
FIOCRUZ – BRÉSIL



**1919**  
Institut Pasteur hellénique  
GRÈCE



**1920**  
Institut Pasteur d'Iran  
IRAN



**1921**  
Institut scientifique  
de santé publique  
BRUXELLES – BELGIQUE



**1921**  
Institut Cantacuzène  
ROUMANIE



**1923**  
Institut Pasteur  
de Saint-Petersbourg  
RUSSIE



**1923**  
Institut Pasteur de Dakar  
SÉNÉGAL



**1925**  
Institut national d'hygiène  
et d'épidémiologie  
de Hanoi  
VIETNAM



**1929**  
Institut Pasteur du Maroc  
CASABLANCA, TANGER – MAROC



**1938**  
Institut Armand Frappier  
CANADA



**1940**  
Institut Pasteur  
de la Guyane  
GUYANE



**1947**  
Institut Stephan Angeloff  
BULGARIE



**1948**  
Institut Pasteur  
de la Guadeloupe  
GUADELOUPE



**1953**  
Institut Pasteur du  
Cambodge (reconstruit  
en 1995)  
CAMBODGE



**1955**  
Institut Pasteur  
de Nouvelle-Calédonie  
NOUVELLE-CALÉDONIE



**1959**  
Centre Pasteur  
du Cameroun  
CAMEROUN



**1961**  
Institut Pasteur de Bangui  
RÉPUBLIQUE  
CENTRAFRICAINE



**1972**  
Institut Pasteur  
de Côte d'Ivoire  
CÔTE D'IVOIRE



**1976**  
Institut Pasteur –  
Fondation Cenci  
Bolognetti  
ROME – ITALIE



**1978**  
CERMES  
NIAMEY – NIGER



**1999**  
Centre de recherche  
Université de  
Hong Kong-Pasteur  
HONG KONG



**2003**  
Institut Pasteur de Corée  
CORÉE



**2004**  
Institut Pasteur de  
Shanghai Académie  
des sciences  
de Chine  
CHINE



**2004**  
Institut Pasteur  
de Montevideo  
URUGUAY



**2011**  
Institut Pasteur  
du Laos  
LAOS



# 2009 2010 faits marquants

De nombreux événements ont jalonné ces deux années 2009-2010 : accords internationaux, grands travaux, réunions régionales.

## GRANDS TRAVAUX

Un laboratoire de biosécurité P3 a été inauguré à l'Institut Pasteur de Madagascar début février 2009.

Inauguration des nouveaux locaux de l'Institut Pasteur de Corée à Pangyo, au sud de Séoul, le 8 mai 2009.

La construction de l'Institut Pasteur du Laos sera finalisée en septembre 2011.

La construction de l'Institut Pasteur de Shanghai phase II est en cours.



## STATUTS

L'Institut Pasteur de Dakar a changé de statut et est devenu une fondation privée de droit sénégalais.

## ACCORDS INTERNATIONAUX

● MAI 2009

Signature d'un accord entre DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) et l'Institut Pasteur de Corée à l'occasion de l'inauguration des nouveaux locaux de l'Institut Pasteur de Corée, sur le développement thérapeutique dans le domaine des maladies négligées.

L'Institut Pasteur et le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) signent une déclaration d'intention au service de la santé publique.

● OCTOBRE 2009

Accord Fiocruz-Pasteur Signature d'une nouvelle convention bilatérale de coopération entre la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) et l'Institut Pasteur pour des collaborations dans les domaines



de la recherche biomédicale et biotechnologique. Cette collaboration, étendue aux instituts du RIIP, se réalisera sous la forme d'échanges d'expériences et de personnel, de la réalisation conjointe de programmes de recherche, de l'organisation de séminaires bilatéraux et de la mise en place de programmes d'enseignement et de formation communs.

● AVRIL 2010

L'Institut de recherche pour le développement (IRD) et l'Institut Pasteur ont signé un accord de partenariat pour développer des projets de recherche conjoints dans les régions et les collectivités d'outre-mer et dans des pays situés en Afrique, en Méditerranée, en Asie du Sud-Est, en Amérique latine

et dans l'océan Indien. L'IRD et l'Institut Pasteur souhaitent, dans les pays concernés, renforcer la collaboration entre leurs équipes présentes localement et mutualiser leurs infrastructures et les instruments de financement dont ils disposent. Le laboratoire de Sara Eyangoh au Centre Pasteur du Cameroun désigné « Jeune équipe IRD » pour ses travaux de recherche sur l'ulcère de Buruli devient ainsi la première équipe de recherches communes Institut Pasteur-IRD.

● AVRIL 2010

Adoption d'un nouvel accord de collaboration du RIIP qui signe l'appartenance des instituts au réseau international.



● JUIN 2010

Renouvellement de la convention de mécénat Institut Pasteur-Fondation Total marquant la volonté commune de renforcer le partenariat engagé en 2005. Le nouveau financement sera ainsi consacré à la création d'une Chaire Françoise Barré-Sinoussi pour la formation et la recherche sur le VIH/sida, au développement de programmes de recherche en matière de lutte contre les maladies infectieuses et à des actions de terrain, notamment contre les maladies émergentes et réémergentes.

● L'Institut Pasteur de Shanghai a signé deux nouveaux partenariats pour lutter contre les maladies infectieuses.

Le 23 juin 2010... avec l'Institut Glycomics de l'université Griffith (Australie) pour renforcer la collaboration au niveau de la recherche et du développement de nouvelles thérapies et consolider leurs compétences sur la recherche d'anti-infectieux et d'antiviraux.

Le 13 août 2010... avec le Children's Hospital de l'université de Fudan, axé sur des recherches cliniques sur le syndrome pieds-mains-bouche, deuxième maladie infectieuse la plus mortelle en Chine en 2010.



● 21 DÉCEMBRE 2010 Partenariat entre la Principauté de Monaco et l'Institut Pasteur.

# 2009 2010 faits marquants

## RÉUNIONS/ÉVÉNEMENTS

2009

Célébration du **cinquantenaire du Centre Pasteur du Cameroun**.

**Réunions régionales Maghreb-Iran** à Tunis en janvier 2009 et **Amériques** en Guadeloupe en septembre 2009.

20-22 OCTOBRE 2009

**Colloque scientifique franco-brésilien**, Rio de Janeiro. Dans le cadre de l'année de la France au Brésil, un colloque

scientifique franco-brésilien « Défis de la science biomédicale au début du XXI<sup>e</sup> siècle » a été organisé du 20 au 22 octobre 2009 par la Fiocruz et **l'Institut Pasteur à Rio de Janeiro**. À l'occasion de ce colloque s'est tenu du 19 au 20 octobre 2009 le conseil des directeurs du RIIP.

18-20 MAI 2010

Dans le cadre des années croisées France-Russie, le colloque international « **Recherches scientifiques et surveillance des maladies infectieuses** » a été organisé du 18 au 20 mai 2010 par **l'Institut Pasteur de Saint-Petersbourg** avec le concours du ministère de la Santé publique et de l'Académie des sciences médicales de Russie. Cet événement marquant a réuni 300 scientifiques, médecins et responsables de la santé publique et des organismes de veille sanitaire de Russie et d'autres pays.

22-25 NOVEMBRE 2010

**Hong Kong. Colloque scientifique et conseil des directeurs du RIIP**. Le colloque annuel du RIIP

a été organisé par **le centre de recherche HKU-Pasteur**, sur le campus de la faculté de médecine de l'Université de Hong Kong. Cette réunion annuelle, événement scientifique important du RIIP, a été ouverte par une conférence de Françoise Barré-Sinoussi et a permis de rassembler des scientifiques internationaux dont des représentants du NIH, du Riken et du Wellcome Trust autour de quatre thématiques (Vaccine Preventable Diseases, Neglected Diseases, Networking to Improve Health, The Nature of Altruism). Le conseil des directeurs du RIIP s'est tenu du 24 au 25 novembre.

4 DÉCEMBRE 2010

**Guyane**. À l'occasion de ses soixante-dix ans de présence en Guyane, **l'Institut Pasteur de la Guyane** a ouvert ses portes au public le samedi 4 décembre. Stands « recherche », conférences grand public, rencontres avec les chercheurs, visites des laboratoires.



7-10 DÉCEMBRE 2010

**Madagascar. L'Institut Pasteur de Madagascar** a accueilli la réunion de clôture du projet pour le « Renforcement des capacités de réponse et de lutte contre la pandémie de grippe » mené conjointement par l'Institut Pasteur, le Réseau international des Instituts Pasteur et le département américain de la Santé (DHHS). Des représentants des Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) au Kenya et du département américain de la Défense (The United States Department of Defense) étaient également présents.

## VISITES

AVRIL 2010

**Yves Jégo**, secrétaire d'État chargé de l'Outre-mer, a organisé une réunion des directeurs et représentants des organismes de recherche à **l'Institut Pasteur de Guyane**.



LE 11 MAI 2010

**Roselyne Bachelot**, ministre de la Santé et des Sports, a visité **l'Institut Pasteur de Shanghai**.

LE 6 JUILLET 2010

**Valérie Pécresse**, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, à **l'Institut Pasteur de Shanghai** a exprimé son souhait de voir l'Institut contribuer au développement de nouveaux outils de diagnostic, de nouveaux médicaments et vaccins dans l'esprit humaniste de Louis Pasteur.

## DISTINCTIONS

EN SEPTEMBRE 2010

**Le Dr Imen Rabhi**, du laboratoire Immunopathologie, vaccinologie et génétique moléculaire de **l'Institut Pasteur de Tunis**, a obtenu le **prix L'Oréal-UNESCO « For Women in Science »** pour ses travaux sur la validation biologique de l'effet des infections dues au parasite *Leishmania* sur le métabolisme du macrophage.

## COMMUNICATION

**Nouveau site web**  
www.pasteur-international.org

## HAL-RIIP

Les publications scientifiques du RIIP sont répertoriées sur la base de données bibliographique en ligne et ouverte à tous, HAL-RIIP, <http://hal-riip.archives-ouvertes.fr/>, opérationnelle depuis juillet 2009. La plate-forme HAL-RIIP permet le dépôt en ligne des travaux scientifiques du RIIP et leur consultation par institut, auteur, année ou thématique. Les travaux mentionnés dans ce rapport peuvent être retrouvés en consultant la base de données bibliographique HAL-RIIP.

# Santé publique et populations

Les instituts du Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) participent à l'amélioration de la santé des populations dans les pays et régions du monde où ils sont présents en réalisant de nombreuses activités de santé publique, parmi lesquelles la vaccination, le dépistage volontaire du VIH, le diagnostic des infections et également l'appui aux programmes nationaux de surveillance des ministères. Le RIIP est capable de se mobiliser pour répondre aux épidémies et les contenir grâce aux techniques les plus récentes, en partenariat avec des instances nationales et internationales telles que l'OMS.



# Surveillance et réponses aux épidémies

Grâce à son implantation mondiale et son expertise scientifique reconnue, le RIIP est un instrument unique de surveillance des maladies infectieuses et de réponse aux grandes épidémies actuelles. Les nombreux centres de référence et centres collaborateurs de l'OMS qu'il héberge surveillent en permanence des maladies à potentiel épidémique, comme la grippe, le choléra, la dengue, la fièvre jaune et les maladies infectieuses émergentes. Les instituts membres du RIIP disposent de l'expertise scientifique et des tests de diagnostic nécessaires pour intervenir directement sur le terrain et fournissent des conseils techniques au niveau national et international. Le RIIP interagit avec les autorités locales et internationales de santé publique et travaille en lien étroit avec les ministères de la Santé, l'OMS (réseau mondial d'alerte et de réponse en cas d'épidémie) et la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur.



## SURVEILLANCE

### GRIPPE HUMAINE ET AVIAIRE EN AFRIQUE

Le réseau sentinelle de la grippe humaine en Afrique est établi au travers d'une étude multicentrique regroupant les six établissements d'Afrique subsaharienne membres du RIIP : République centrafricaine, Côte d'Ivoire, Madagascar, Niger, Sénégal et Cameroun.

Depuis l'apparition de la grippe A(H1N1), sa détection est une priorité pour ce réseau, avec l'ouverture de sites sentinelles. Ce réseau a mis en évidence pour la première fois la circulation du virus *influenzae* au Niger et en République centrafricaine (RCA). Les premiers cas de grippe associés au virus A(H1N1) ont été détectés au Niger par le CERMES en février 2010 et en RCA à l'Institut Pasteur de Bangui en septembre 2010.

L'initiative du RIIP est d'autant plus importante que très peu de pays africains exercent la surveillance des virus grippaux, ce qui complique tous les efforts de lutte engagés sur ce continent.

### DENGUE

L'Institut Pasteur du Cambodge collabore avec le programme national de lutte contre la dengue au Cambodge et effectue la surveillance au laboratoire des syndromes cliniques de dengue sévère chez les patients hospitalisés dans le secteur public sur cinq sites sentinelles. Différentes techniques (sérologiques, moléculaires ou d'isolement viral) sont utilisées pour rechercher des infections par les virus de la dengue ou d'autres arboviroses d'importance médicale en Asie du Sud-Est (virus de l'encéphalite japonaise, virus Langat, Sindbis et chikungunya).

En 2009, bien que la surveillance de la dengue endémique au Cambodge ait montré une circulation habituelle des quatre sérotypes, une veille de l'apparition de nouveaux génotypes viraux a été instaurée.

Une étude prospective et descriptive de la prévalence de la dengue dans des épisodes fébriles est effectuée par l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.

### FIÈVRE JAUNE

Dans le cadre de la surveillance de la fièvre jaune en République centrafricaine, l'Institut Pasteur de Bangui a diagnostiqué plusieurs cas mortels de cette arbovirose confirmés par le centre régional OMS pour la Recherche des arbovirus à l'Institut Pasteur de Dakar. Au total,

29 cas, dont neuf décès, ont été enregistrés en 2009. Des enquêtes entomologiques réalisées conjointement par l'Institut Pasteur de Bangui, le ministère de la Santé et l'OMS autour de ces cas positifs ont montré une forte présence des moustiques vecteurs dont *Aedes africanus* et *Aedes aegypti*. Des campagnes de vaccination ont été organisées en riposte.

### ENTÉROVIRUS ET POLIOVIRUS

Les Instituts Pasteur de Tunis, de Saint-Petersbourg et de Bangui sont fortement impliqués dans la surveillance de certaines maladies cibles de la vaccination. Les activités de surveillance des entérovirus dans le cadre du programme mondial de l'éradication de la poliomyélite ont permis de dresser le profil de circulation de ces virus au Maghreb et en Europe. Des investigations sont souvent réalisées pour caractériser plus finement les souches virales en circulation et pour évaluer l'impact sur la population de la vaccination antipoliomyélitique.

### LEISHMANIOSES

En Tunisie, les données en rapport avec la morbidité due à la leishmaniose à l'échelle nationale durant les vingt dernières années ont été collectées lors d'enquêtes locales dans des services de santé situés dans la zone endémique. Les informations écologiques et les paramètres cliniques sont en cours d'analyse à l'Institut Pasteur de Tunis qui en parallèle développe un modèle spatio-temporel pour prédire l'émergence des épidémies.

## RÉPONSE AUX ÉPIDÉMIES

### ÉPIDÉMIE DE FIÈVRE JAUNE ET DE DENGUE EN CÔTE D'IVOIRE

La Côte d'Ivoire a connu en 2010 une épidémie conjointe de fièvre jaune et de dengue. Le ministère de la Santé et de l'Hygiène publique a mis en place un comité technique d'évaluation des épidémies dont fait partie l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. Les différents cas de fièvre jaune et de dengue ont été confirmés par l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et l'Institut Pasteur de Dakar.

Le ministère ivoirien de la Santé et de l'Hygiène publique a entrepris plusieurs actions afin d'enrayer cette épidémie. Une riposte vaccinale a aussi été mise en place à Grand-Bassam et Bouaké et au niveau de la ville d'Abidjan, cette riposte a consisté en une vaccination ciblée autour des cas confirmés. Par ailleurs, un plan de démoustication (élimination des gîtes larvaires) a été mené avec l'appui des communes.



Centre de vaccination, Institut Pasteur de Bangui.

### L'INSTITUT PASTEUR DE DAKAR DIAGNOSTIQUE LA PREMIÈRE ÉPIDÉMIE DE DENGUE AU CAP-VERT

Les scientifiques de l'Institut Pasteur de Dakar, en collaboration avec l'OMS et le ministère capverdien de la Santé, ont confirmé qu'une épidémie de dengue-3, souche particulièrement virulente et rare en Afrique, a émergé pour la première fois en Afrique de l'Ouest, au Sénégal et au Cap-Vert en particulier. L'investigation initiale a été suivie d'un appui au niveau des laboratoires, du diagnostic et des études entomologiques et épidémiologiques. D'autres volets de la réponse comprennent la lutte antivectorielle et l'enregistrement et l'analyse des tendances. Le maintien des efforts de lutte antivectorielle sur le long terme permettra de contenir l'émergence d'autres arboviroses (chikungunya).

Les Instituts Pasteur de la Guyane et de la Nouvelle-Calédonie sont également intervenus au cours d'épidémies de dengue dans leurs régions respectives.

### PESTE AU PÉROU : MISSION DE L'INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR EN AOÛT 2010

Dans une région côtière du Pérou, une intense circulation de *Yersinia pestis* a entraîné le décès de trois personnes sur un total de 27 cas recensés. Les premières confirmations de cas ont

été réalisées grâce aux tests de détection des antigènes fournis par l'Institut Pasteur de Madagascar. La question du contrôle de la peste est liée à la compréhension du cycle naturel dans la région, des pratiques agricoles et de la pauvreté.

### CHOLÉRA EN HAÏTI

Le Centre national de référence (CNR) des vibrions et du choléra à l'Institut Pasteur à Paris, en collaboration avec l'Institut Pasteur de la Guadeloupe et de l'Institut Pasteur de la Guyane, a été fortement mobilisé sur l'épidémie de choléra en Haïti.

Ce CNR est également intervenu lors de l'épidémie de choléra au Vietnam en collaboration avec l'Institut national d'hygiène et d'épidémiologie de Hanoi.

### LEPTOSPIROSE

Le RIIP se mobilise sur la leptospirose, maladie émergente reconnue par l'OMS, en particulier dans la région Asie-Pacifique. En effet, l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie a réalisé le diagnostic biologique de la leptospirose à Futuna lors des récentes flambées de cas.

# Expertise technique nationale et internationale

Le RIIP abrite un grand nombre de centres de référence nationaux et internationaux sur les maladies infectieuses et la résistance aux agents antimicrobiens. Les centres nationaux de référence agissent en tant qu'observatoires des maladies transmissibles dans les pays où ils sont situés, tandis que les centres collaborateurs de l'OMS assurent une fonction similaire pour le réseau de l'OMS. Les laboratoires de référence nationaux et régionaux sont reconnus par les ministères nationaux de la Santé pour leur compétence en matière de diagnostic de certaines maladies.

## DANS LE RIIP : CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS, CENTRES ET LABORATOIRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE OMS ET LABORATOIRES RÉGIONAUX

	CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS	CENTRES ET LABORATOIRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE OMS	LABORATOIRES RÉGIONAUX DE RÉFÉRENCE
Centre Pasteur du Cameroun		Grippe – fièvre jaune – poliomyélite – rougeole	Bactériologie (OMS) – grippe aviaire (OMS) – infections d'origine alimentaire (OMS) – poliomyélite (OMS)
Institut Pasteur de Bangui	Arbovirus – fièvres hémorragiques – grippe – rage – VIH/sida	Rougeole – rubéole	Poliomyélite (OMS)
Institut Pasteur de Côte d'Ivoire			Grippe aviaire (OMS)
Institut Pasteur de Dakar	Arbovirus – fièvres hémorragiques	Grippe et virus respiratoires – poliomyélite – rougeole – rotavirus	Grippe aviaire (OMS)
Institut Pasteur de Madagascar	Peste	Grippe – grippe aviaire – poliomyélite – rougeole	Grippe aviaire (OMS)
Institut Pasteur du Cambodge		Grippe – grippe aviaire	Test diagnostic rapide du paludisme (OMS) – évaluation test diagnostic de la dengue (OMS)
NIHE (Vietnam)	Santé au travail	Grippe – poliomyélite	
Institut Pasteur de la Guadeloupe		Laboratoire supranational de référence pour la tuberculose	
Institut Pasteur de la Guyane		Arbovirus et virus <i>influenzae</i> * – chimiorésistance du paludisme*	
Institut Cantacuzène (Roumanie)**	Grippe	Grippe – poliomyélite – rougeole – rubéole	Grippe (OMS)
Institut Pasteur hellénique		Grippe – poliomyélite – rougeole – rubéole – grippe aviaire	Leishmanioses – <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg		Poliomyélite	Grippe aviaire – SRAS – poliovirus – rage – papillomavirus – hépatites virales – rougeole – rubéole
Institut scientifique de santé publique (Belgique)		Grippe – rougeole – rubéole – rage – hépatites virales	
Institut Pasteur d'Algérie		Grippe – poliomyélite – prévention antirabique – rougeole – tuberculose	
Institut Pasteur d'Iran	Rage	Arbovirus et fièvres hémorragiques – rage	
Institut Pasteur de Tunis	Leishmanioses	Poliovirus – salmonellose – shigelles – <i>Vibrio cholerae</i>	Poliovirus (OMS) – rougeole (OMS)

\* 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).

## VACCINATION ET AUTRES SERVICES DE SOINS

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

### CENTRES DE VACCINATIONS INTERNATIONALES

Les Instituts Pasteur d'Algérie, de Bangui, du Cambodge, de Dakar, de la Guadeloupe, de Hô Chi Minh-Ville, d'Iran, de Lille, de Nouvelle-Calédonie, de Madagascar, du Maroc, de Saint-Pétersbourg, d'Iran et le Centre Pasteur du Cameroun disposent d'un centre de vaccination qui délivre de nombreux vaccins essentiels.

La vaccination antirabique est disponible au Centre Pasteur du Cameroun et aux Instituts Pasteur d'Algérie, de Bangui, du Cambodge, de Dakar, de la Guyane, de Hô Chi Minh-Ville, d'Iran, de Madagascar, du Maroc et de Tunis. Au total, ce sont environ 200 000 vaccinations antirabiques qui sont effectuées chaque année. Au moment où l'on célèbre les 125 ans de la première vaccination contre la rage, cette maladie continue à faire des ravages un peu partout dans le monde.

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

### PRODUCTION OU SUPERVISION DE LA PRODUCTION DE SÉRUMS ET VACCINS DANS QUELQUES INSTITUTS DU RÉSEAU

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 de Hô 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. L'Institut Cantacuzène supervise la production des vaccins contre la rougeole, la grippe et la tuberculose et le DTCQ. L'Institut Pasteur de Tunis produit des vaccins et sérums pour les besoins du pays (vaccin BCG intradermique, sérums thérapeutiques).

De plus, les instituts du RIIP assurent 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 assurés par les centres et laboratoires de biologie médicale

- (anato-mo-cyto-pathologie, hématologie, biochimie, immuno-sérologie, mycobactériologie, microbiologie, parasitologie, virologie) ;
- des tests de diagnostic pour la dengue, les salmonelles, la méningite bactérienne ;
- des tests de sécurité alimentaire et environnementale ;
- des analyses microbiologiques et physico-chimiques des eaux, des aliments et des produits agricoles, ainsi que des expertises toxicologiques ;
- le soutien aux programmes nationaux et internationaux de santé contre plusieurs pathologies (VIH/sida+, tuberculose, dengue, paludisme, etc.) avec enquêtes épidémiologiques, suivi des programmes de vaccination, génotypages, conduite d'essais cliniques ;
- la santé professionnelle et scolaire ;
- le contrôle des vecteurs ;
- l'éducation à la santé.

## EXEMPLES DES ACTIONS DU CENTRE PASTEUR DU CAMEROUN À YAOUNDÉ (ANNÉE 2009)

- Activités des laboratoires d'analyses médicales : **320 000 examens**, 450 personnes par jour (moyenne sur 200 jours ouvrables), 90 000 personnes et **107 939 prélèvements**.
- Service d'Anatomo-cyto-pathologie : **2 080 analyses histologiques** (biopsies, 66 %, et pièces opératoires, 34 %), 5 240 analyses en cytopathologie.
- Le Centre de vaccinations internationales : **29 700 vaccinations** réalisées, dont 8 300 vaccinations anti-amariles (contre la fièvre jaune).
- Le Centre antirabique : **1 380 consultations** après morsure et 760 vaccinations pour les traitements antirabiques.
- Intradermo-réactions à la tuberculine : **2 130 réalisées**.

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

### DOMAINES D'INTERVENTION

- Arbovirus et fièvres hémorragiques virales (CNR-CCOMS)
- Arbovirus et virus *influenzae* (région Antilles-Guyane) (CNR)
- Bactéries anaérobies et botulisme (CNR)
- *Borrelia* (CNR)
- Charbon (CNR)
- Chimiorésistance du paludisme (région Antilles-Guyane) (CNR)
- Coqueluche et bordetelloses (CNR)

- Corynebactéries toxigènes (CNR)
- Entérovirus (vaccins viraux – poliovirus) (CCOMS)
- *Escherichia coli* et *Shigella* (CNR)
- Fièvres hémorragiques virales (Lyon) (CNR)
- Grippe – virus *influenzae* France-Nord (CNR)
- Hépatites virales B, C et Delta (laboratoire associé à des CNR)
- Leptospirose (CNR-CCOMS-FAO)
- *Listeria* (CNR-CCOMS)
- Méningocoques (CNR-CCOMS)

- Mycologie et antifongiques (CNR)
- Papillomavirus humains (CNR)
- Peste et autres yersiniose (CNR-CCOMS)
- Rage (CNR-CCOMS)
- Résistance aux antibiotiques (CNR)
- Salmonelles (CNR-CCOMS)
- Streptocoques (laboratoire associé à des CNR)
- Vibrions – choléra (CNR)

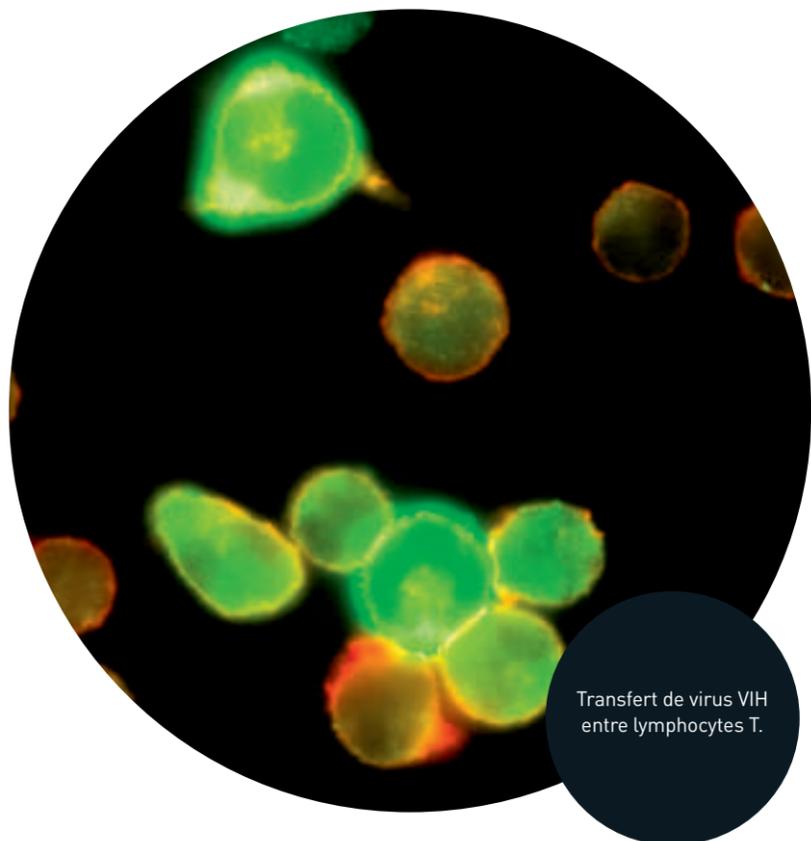
# Recherche sur les maladies infectieuses

Les maladies infectieuses sont la cause principale de la mortalité dans les pays à ressources limitées, en particulier en Afrique. Au-delà des seules conséquences sanitaires, leur impact économique et social est un frein considérable au développement, faisant croître la pauvreté et les inégalités.



## VIH/SIDA

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus dont l'infection induit un déficit immunitaire chronique conduisant au développement du syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Grâce aux efforts de recherche, il existe à présent six classes de molécules antirétrovirales (ARV) efficaces réduisant de plus de 85 % la mortalité des patients qui en bénéficient.



Transfert de virus VIH entre lymphocytes T.

Aujourd'hui, 5,4 millions de patients des pays à revenu faible accèdent aux ARV alors qu'ils étaient moins de 500 000 en 2002<sup>(1)</sup>. Ces progrès sont toutefois encore insuffisants. Dans les pays à ressources limitées, seulement 36 % des patients sont traités, et le sida tue encore 1,8 million de personnes chaque année dans le monde.

### METTRE EN PLACE DES OUTILS IMMUNO-VIROLOGIQUES DE SUIVI DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT

Depuis 2001, l'engagement politique international pour l'accès universel à la prévention, aux soins et aux traitements<sup>(2)</sup> a conduit à des progrès considérables dans la réponse globale à l'épidémie de VIH/sida. Aujourd'hui, huit pays à ressources limitées, dont le Cambodge, ont réussi à atteindre l'objectif de fournir un traitement à 80 % des patients en ayant besoin. « En 2003, le Cambodge comptait quelques centaines de patients traités par des ONG. Fin 2010, ils étaient 40 000 essentiellement pris en charge par le programme national. Cette évolution très rapide doit être accompagnée par la mise en place d'outils immuno-virologiques, financièrement accessibles, permettant le suivi des patients sous traitement. Il s'agit notamment de la numération des lymphocytes T-CD4+, de la charge virale et des tests de résistance aux ARV. Au Cambodge, l'analyse de ces marqueurs virologiques n'est aujourd'hui disponible qu'à l'Institut Pasteur », explique le Dr Éric Nerrienet, virologue à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Grâce à ces outils, l'efficacité des ARV utilisés en première intention de traitement a pu être confirmée à moyen et long terme chez des patients pris en charge par les ONG<sup>(3)</sup>. « Les traitements de seconde ligne sont aussi très efficaces. On obtient 93 % de succès virologique après quatre ans de suivi. À présent, nous anticipons le passage à la troisième ligne en étudiant le profil des patients devenant résistants à ces traitements », poursuit Éric Nerrienet. Cependant, ces travaux sont le plus souvent réalisés sur des cohortes de patients suivis dans des conditions optimales et il est donc essentiel de confirmer ces résultats chez des patients pris en charge par les structures nationales.

### DU CLINIQUE AU FONDAMENTAL... ET VICE VERSA

Ces outils d'évaluation et de surveillance, qui servent la santé publique, permettent également de développer des projets de recherches opérationnelles à l'image de l'étude CAMELIA. Cet essai clinique, soutenu par l'Agence natio-

nale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS) et les National Institutes of Health (NIH), auxquels étaient associés les Instituts Pasteur du Cambodge et à Paris<sup>(4)</sup>, a été mené chez des patients tuberculeux coïnfectés par le VIH, présentant un très faible taux de lymphocytes CD4+. Il a démontré qu'une introduction précoce des ARV, quinze jours après le démarrage des antituberculeux (anti-TB), réduisait de 34 % le risque de décès chez ces patients à un stade avancé de l'infection VIH, ouvrant la voie à une prise en charge optimale de la coïnfection la plus répandue et la plus meurtrière dans les pays en développement<sup>(5)</sup>.

À cet essai sont associés des projets de recherche plus fondamentaux (CAPRI-NK et CAPRI-T) qui s'intéressent à l'immunopathogénèse de syndromes inflammatoires de reconstitution immunitaire (IRIS). Ces IRIS parfois associés à une aggravation de la tuberculose (réaction paradoxale) surviennent chez 20 à 30 % des patients coïnfectés et traités par des anti-TB et par des ARV. « Nous avons montré que le niveau d'activation des cellules NK avant l'initiation des ARV était un marqueur prédictif de la survenue d'une réaction paradoxale : plus il est élevé, plus le risque de survenue d'un syndrome paradoxal l'est aussi », confie le Dr Pean Polidy, immunologiste en charge des projets à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Cette approche associant recherche opérationnelle et fondamentale sur le VIH est également mise en place au Centre Pasteur du Cameroun au travers du projet ANRS 12140-PEDIACAM. Il a pour objectifs d'évaluer la faisabilité, la tolérance et l'efficacité, dans le contexte camerounais, des multithérapies antirétrovirales précoces chez les nourrissons infectés par le VIH. « Cette étude nous permettra d'accompagner le programme national dans la mise en place des recommandations de l'OMS en matière de traitement ARV précoce des nourrissons infectés par le VIH », explique Mathurin Tejiokem, chercheur au Centre Pasteur du Cameroun. « Depuis le démarrage de l'étude en novembre 2007, nous avons montré que l'application des recommandations de l'OMS en matière de prévention de la transmission de la mère à l'enfant du VIH dans le contexte opérationnel d'un pays à ressources limitées est faisable et efficace<sup>(6)</sup>. Les résultats préliminaires sur l'initiation des ARV chez les nourrissons infectés ont été présentés à Casablanca, à la Conférence francophone sur le VIH<sup>(7)</sup>. » Un soutien de la Fondation Total permet d'accompagner le projet PEDIACAM, d'en améliorer les conditions de prise en charge médicale et psychosociale des enfants infectés par le VIH dans les sites où se déroule l'étude.



Institut Pasteur du Cambodge.

### ÉTUDIER LA RÉPONSE À LA VACCINATION DES NOURRISSONS INFECTÉS PAR LE VIH

Le projet PEDIACAM a également pour objectif d'évaluer la réponse immunitaire des nourrissons infectés par le VIH à des vaccins du programme élargi de vaccination (PEV) et ainsi d'étendre l'étude précédemment réalisée dans le cadre d'un projet du RIIP dans le cadre des Actions concertées interpasteuriennes. Cette étude réalisée entre 2004 et 2006 en collaboration avec les Instituts Pasteur de Bangui et à Paris a montré que les enfants infectés par le VIH avaient une moins bonne persistance des anticorps induits en réponse à des vaccins du PEV que les enfants non infectés nés de mères séropositives. Par ailleurs, les enfants non infectés mais nés de mères séropositives avaient des réponses moins importantes que celles des enfants nés de mères séronégatives pour le VIH, laissant penser que l'exposition in utero au VIH influait sur la réponse immunitaire. L'étude ANRS 12207-PRIVAR, associée à PEDIACAM, se concentre spécifiquement sur la réponse au vaccin rougeole des enfants infectés par le VIH. L'objectif est de déterminer si les nouveau-nés infectés par le VIH sont capables de développer et de maintenir une

réponse cellulaire CD4 et CD8 spécifique contre la rougeole et quelles sont les populations de cellules NK mobilisées chez ces enfants lors de la vaccination. Cette évaluation permettra d'identifier d'éventuels indicateurs à des échecs de la vaccination chez ces enfants et de proposer si nécessaire une adaptation du calendrier vaccinal.

#### Bibliographie

- (1) *Toward Universal Access – Progress Report 2010*, OMS ONUSIDA UNICEF.
- (2) Déclaration d'engagement sur le VIH/sida – Assemblée générale des Nations unies, session spéciale VIH/sida, 25-27 juin 2001.
- (3) Pujades-Rodríguez M et al., *Immunovirological outcomes and resistance patterns at 4 years of antiretroviral therapy use in HIV-infected patients in Cambodia – Trop Med Int Health*, 2011 Feb;16(2):205-13.
- (4) ANRS 12186.
- (5) Résultats en cours de publication.
- (6) Tejiokem MC et al., *The impact of different antiretroviral regimens on prevention of HIV mother to child transmission in routine practice in Cameroon* (ANRS 12140-PEDIACAM) – 18<sup>e</sup> conférence internationale AIDS 2010, Vienne, juillet 2010.
- (7) Tejiokem MC et al., *Faisabilité des multithérapies antirétrovirales précoces systématiques chez les nourrissons âgés de moins de 7 mois infectés par le VIH dans un pays à ressources limitées* (ANRS 12140 – PEDIACAM) – 5<sup>e</sup> conférence francophone VIH, Casablanca, mars 2010.

## LA TUBERCULOSE

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse causée par une bactérie, *Mycobacterium tuberculosis*, encore appelée bacille de Koch, transmise par voie aérienne. On dénombre chaque année près de 10 millions de cas dans le monde, et de 1,6 million à 2,3 millions de malades en meurent. Un grand nombre de malades ne sont pas diagnostiqués ou insuffisamment suivis. Et 25 % de la mortalité chez les personnes séropositives pour le VIH sont dus à la tuberculose. La circulation concomitante de souches multirésistantes aux traitements est un phénomène très inquiétant. Les prévisions épidémiologiques sont préoccupantes : l'OMS estime que, d'ici à 2020, près d'un milliard de personnes seront nouvellement infectées et 35 millions de patients mourront.



### SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

Les Instituts Pasteur de Bangui, Côte d'Ivoire, Madagascar, Guadeloupe, Nouvelle-Calédonie, Cambodge, Hô Chi Minh-Ville, Saint-Pétersbourg, Algérie, Maroc et Tunis, ainsi que le Centre Pasteur du Cameroun et l'Institut scientifique de santé publique à Bruxelles, participent aux activités de surveillance et de diagnostic et, pour la plupart, aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Certains instituts, en Côte d'Ivoire et à Madagascar, hébergent les laboratoires régionaux de référence.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

L'Institut Stephan Angeloff, les Instituts Pasteur de Saint-Pétersbourg et de Lille travaillent sur la diversité et la distribution mondiale des souches de *M. tuberculosis*<sup>(1-3)</sup>. L'Institut Pasteur de la Guadeloupe répertorie, dans une base de données accessible sur internet, les résultats d'études de typage moléculaire (cartographie génétique sur 75 000 isolats de 160 pays). Cette expertise permet de contribuer, depuis de nombreuses années, à des collaborations pour des études d'épidémiologie et de phylogénie moléculaire sur tous les continents et notamment dans la région des Caraïbes et d'Amérique du Sud<sup>(4)</sup> (plus de 14 publications en 2009-2010).

### ÉTUDES GÉNÉTIQUES ET MOLÉCULAIRES

L'Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg a montré que la virulence de certaines souches est acquise en raison de la grande circulation de la bactérie dans certaines régions comme la Russie. Des chercheurs de l'Institut Pasteur de Tunis<sup>(5)</sup>, en décryptant l'itinéraire évolutif de souches multirésistantes aux traitements (MDR), ont pu remonter à la souche parentale

Laboratoire Tuberculose, Institut Pasteur de Bangui.

### Découverte de nouveaux gènes impliqués dans le parasitisme des cellules par le bacille

Une collaboration euro-asiatique de scientifiques impliquant tout particulièrement le CNRS, l'Institut Pasteur à Paris, l'Institut Pasteur de Corée et l'université de Toulouse dans le cadre du projet TB-VIR financé par l'Union européenne, vient d'identifier 10 gènes de virulence du bacille de la tuberculose dont l'inactivation atténue son pouvoir pathogène. Cette découverte, publiée dans la revue *PLoS Pathogens*, permettra notamment de proposer des stratégies thérapeutiques inédites et de tester de nouveaux candidats vaccins contre la tuberculose.

### Le Réseau international héberge deux laboratoires supranationaux de référence (SRL) auprès de l'OMS : en Algérie et en Guadeloupe

Les SRL ont pour objectifs d'estimer l'ampleur de la pharmacorésistance dans le monde, de déterminer des tendances, de fournir des données pouvant aider à la prise de décisions politiques, d'évaluer les progrès des programmes de lutte contre la tuberculose, et enfin de renforcer les réseaux de laboratoires. L'Institut Pasteur de la Guadeloupe héberge depuis 2009 le 6<sup>e</sup> SRL de la région Amériques (Nord et Sud).

sensible préépidémique. Cette étude pourrait permettre de mieux comprendre les événements moléculaires séquentiels ayant généré l'émergence de ces souches résistantes. L'Institut Pasteur de Madagascar a étudié la diversité des souches cliniques de *M. tuberculosis* et leur impact sur l'infection<sup>(6)</sup>. Des études menées à l'Institut Pasteur de la Guadeloupe ont permis d'identifier à Trinidad l'existence d'un clone émergent de *M. tuberculosis*. De telles approches ont également permis de génotyper pour la première fois une souche rare de type Beijing qui a été responsable d'une tuberculose mortelle en Colombie.

Ces approches génétiques et moléculaires se poursuivent et se développent dans plusieurs instituts, notamment des études de génétique comparative axées sur des souches MDR au Cambodge, en République centrafricaine et en Côte d'Ivoire.

### AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT

Alors qu'un traitement antibiotique adapté doit être mis en œuvre le plus rapidement possible, le diagnostic de certitude d'une infection à *M. tuberculosis* peut prendre aujourd'hui jusqu'à



deux mois. La recherche de méthodes de diagnostic rapide de la tuberculose représente ainsi un enjeu majeur dans l'amélioration de la prise en charge des patients. Afin de différencier *M. tuberculosis* des autres membres de la famille des mycobactéries, l'Institut Pasteur de la Guadeloupe a mis au point une méthodologie simple basée sur la détection d'une enzyme (nitrate réductase) directement à partir d'échantillons pathologiques. À l'Institut Pasteur de Lille, l'utilisation de la *heparin-binding protein* s'est avérée un outil précieux d'aide au diagnostic de l'infection latente. Cette méthode pourrait aussi être utilisée pour le diagnostic en moins de vingt-quatre heures de la tuberculose active, en particulier extra-pulmonaire.

Les équipes de l'Institut Pasteur de Corée<sup>(7)</sup> ont développé une nouvelle technique de criblage automatisé à grande échelle afin de sélectionner des mutants de haute virulence et d'en analyser les déterminants biochimiques.

Dans le cadre de l'amélioration des traitements, les scientifiques de l'Institut Pasteur de Lille ont validé le concept *ETH-boost*. Il s'agit de développer des molécules qui associées à l'éthionamide (antibiotique) en augmenteraient l'efficacité.

### AUTRES MYCOBACTÉRIES

Le diagnostic de la lèpre liée à *Mycobacterium leprae* est pratiqué dans le cadre de la surveillance et du suivi de cette maladie dans les Instituts Pasteur de la Guadeloupe et de Nouvelle-Calédonie.

### Bibliographie

- (1) Valcheva V et al., *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010, 59:90-9.
- (2) Mokrousov I et al., *Infect Genet Evol.* 2009, 9:1400-5.
- (3) Doherty M et al., *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15:181-187.
- (4) Rosales S et al., *BMC Microbiol.* 2010, 10(1):208.
- (5) Namouchi A et al., *J Infect Dis.* 2010, 201:390-398.
- (6) Minime-Lingoupou F et al., *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, 14(6):782-785.
- (7) Brodin P et al., *PLoS Pathogens.* 2010, 6 (9):e1001100.

### Projet REGPOT2

Projet financé par l'Union européenne associant les Instituts Pasteur d'Algérie, Paris, Guadeloupe, Tunis et l'Institut Angeloff à Sofia. L'objectif est de construire un réseau euroméditerranéen durable pour lutter contre la tuberculose.

## LE PALUDISME

Le paludisme est une maladie infectieuse causée par des parasites appartenant au genre *Plasmodium* et transmise à l'homme par un moustique du genre *Anopheles*. Cette maladie infectieuse est responsable chaque année de près de 300 millions de cas et de 1 million de décès, essentiellement chez des enfants de moins de 5 ans. Elle menace environ 3,3 milliards d'individus dans plus de 100 pays, mais 90 % des cas sont concentrés dans les 19 pays d'Afrique subsaharienne les plus peuplés.



Tube digestif d'*Anopheles gambiae* parasité par *Plasmodium falciparum*.

### Le parasite *P. vivax* infecte des populations humaines résistantes

Une étude multidisciplinaire de l'Institut Pasteur de Madagascar, en collaboration avec le ministère de la Santé malgache et l'Institut Pasteur à Paris, s'est intéressée localement à la comparaison de populations de groupe sanguin Duffy-positives d'origine indonésienne ou asiatique avec les populations Duffy-négatives d'origine africaine.

Les chercheurs ont montré que certains individus développent un paludisme malgré leur groupe sanguin Duffy-négatif, censé les protéger de l'infection contre *P. vivax*. Ces résultats alertent sur la possible progression du parasite *P. vivax* dans des régions du monde où il est actuellement absent.

Menard D et al. 2010. *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in duffy-negative malagasy people. PNAS, 107, 13.

Face au problème majeur de l'apparition de souches de *Plasmodium* résistantes aux traitements antipaludéens, les travaux du RIIP se concentrent sur les capacités de diagnostic avec l'évaluation de nouveaux outils de diagnostic, la résistance aux traitements et l'immuno-vaccinologie.

### LA RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS ANTIPALUDÉENS

L'analyse des marqueurs de résistance aux traitements a fait l'objet de nombreuses publications des Instituts Pasteur au Cambodge, à Madagascar, au Niger et en Guyane. L'objectif de ces recherches est de quantifier et de contenir le risque de dissémination des souches résistantes aux traitements.

Plusieurs études faisant un état des lieux ou abordant de nouvelles avancées sur les mécanismes d'émergence et de diffusion des résistances aux antipaludéens ont été publiées en 2009-2010. Ainsi, l'émergence de la résistance à l'artémisine au Cambodge et en Thaïlande a été analysée et rapportée dans le *New England Journal of Medicine*, et d'autres publications font le point sur le développement de la résistance au Cambodge et à Madagascar. Des études comparatives *in vivo* et *in vitro* à Madagascar ont permis de mieux appréhender la dynamique et la distribution des mutants résistants à la chloroquine. En Côte d'Ivoire, une étude a permis de valider l'efficacité d'une nouvelle combinaison thérapeutique associant artémisine et naphtoquine comme traitement du paludisme.

La compréhension des bases moléculaires de la résistance, notamment aux artémisines, ainsi que les génotypes et les phénotypes associés sont des pistes de recherche activement poursuivies.

### ÉVALUATION DE NOUVEAUX OUTILS DE DIAGNOSTIC DU PALUDISME

L'évaluation, au Cambodge, au Sénégal, à Madagascar, au Niger et en Guyane, de tests de diagnostic rapide a mis en évidence des limites dans les capacités de détection lors de leur utilisation sur le terrain. Au Cambodge, une puce à ADN (FlexiChip) a été évaluée dont les capacités d'analyse à haut débit sont comparables aux méthodes de séquençage. De nouvelles techniques de détection innovantes et performantes comme le pyroséquençage ont été développées au Cambodge et à Madagascar ; elles permettent de détecter des variants parasitaires rares.

### IMMUNO-VACCINOLOGIE DU PALUDISME

Les volets concernant l'immuno-vaccinologie ont été développés à Dakar, grâce aux sites de suivi longitudinal des villages de Dielmo et Ndiop et au recrutement de patients atteints de paludismes urbains et hospitaliers (voir encadré). Les réponses immunitaires contre un candidat vaccin ont été validées, identifiant ainsi un épitope associé à la protection. À Ndiop, une approche prospective efficace permet d'évaluer l'impact de différentes méthodes d'intervention visant à réduire l'exposition et l'infection au stade précoce à partir de cohortes réduites.



Recherche de larves de moustiques, Guyane.

### Un nouveau test fonctionnel pour évaluer le degré de protection contre *P. falciparum*

Des chercheurs de l'Institut Pasteur de Dakar, de l'IRD et de l'Institut Pasteur à Paris ont mis au point un nouveau test permettant d'évaluer *in vitro* l'efficacité des anticorps induits naturellement ou après vaccination contre les cibles majeures que sont les antigènes de surface des mérozoïtes. Ce test fonctionnel corrèle avec l'immunité clinique.

Joos C et al. 2010. *Clinical protection from falciparum malaria correlates with neutrophil respiratory bursts induced by merozoites opsonized with human serum antibodies. PLoS ONE, 5, e9871.*

### Le paludisme sévère urbain : faible transmission et fort polymorphisme parasitaire

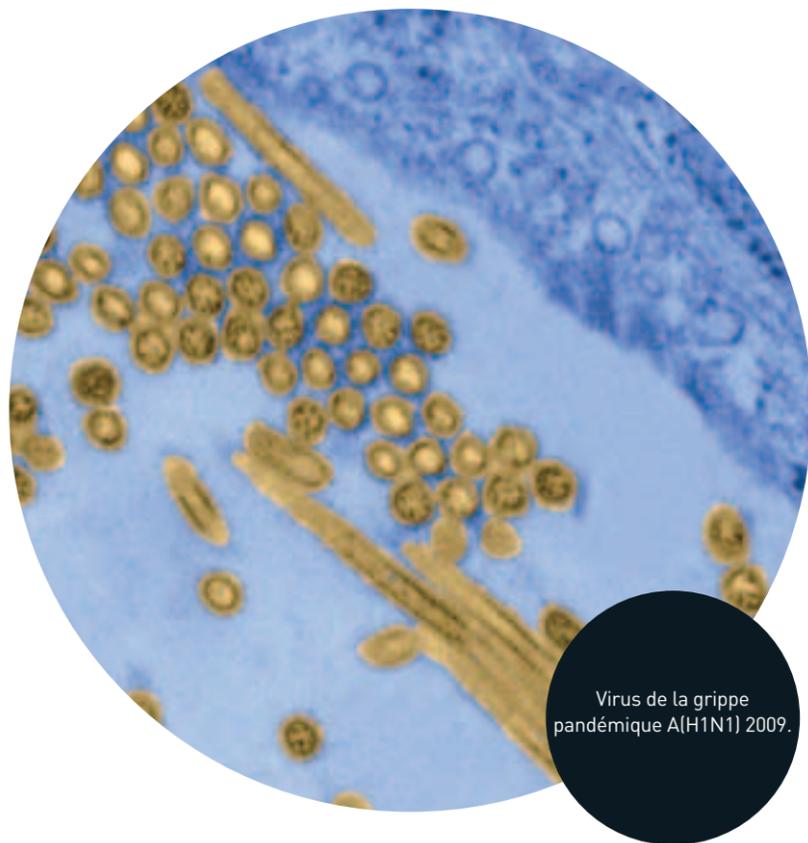
Le paludisme sévère à Dakar touche majoritairement les adultes. Il est associé à une infection par un pool d'isolats de *P. falciparum* avec un grand degré de variabilité, contrairement aux cas de paludisme bénin. Il existe une multisélection des parasites par les traitements, ce qui soulève le problème de l'automédication inadaptée impliquant un allongement des délais de prise en charge et aggravant l'issue de la maladie.

Bob NS et al. 2010. *Parasite polymorphism and severe malaria in Dakar (Senegal): a west african urban area. PLoS ONE, 5, e9817.*



## LA GRIPPE

La grippe est une infection virale aiguë provoquée par trois types de virus *influenzae* (A, B, et C) qui circulent dans toutes les régions du monde<sup>(1)</sup>. Ces virus sont capables d'infecter les oiseaux et certains mammifères dont le porc et l'homme. La grippe se manifeste généralement sous forme d'épidémies saisonnières, mais des pandémies grippales peuvent survenir plusieurs fois par siècle lors de l'émergence de nouvelles souches virales. C'est le cas de la grippe « espagnole », la plus meurtrière connue à ce jour, qui a sévi entre 1918 et 1919 ou, plus récemment, de la grippe due au virus A(H1N1)pdm apparue au Mexique au printemps 2009.



Virus de la grippe pandémique A(H1N1) 2009.

### AMPLEUR DU PROBLÈME

La grippe est reconnue comme un problème de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. Chaque année, elle est responsable d'hospitalisations et d'un nombre élevé de décès parmi les populations à risque (enfants, personnes âgées ou malades chroniques). Selon les dernières estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les virus grippaux sont responsables d'environ 3 à 5 millions de cas graves entraînant chaque année près de 500 000 décès<sup>(1)</sup>.

L'année 2009 a été marquée par la pandémie de grippe A(H1N1)pdm, un virus présentant une recombinaison génétique jamais décrite auparavant. Plusieurs membres du RIIP reconnus centres collaborateurs ou laboratoires nationaux de référence et reconnus par l'OMS pour la grippe ont été directement impliqués dans le diagnostic de ce nouveau virus. Les différents programmes de surveillance sentinelle des virus respiratoires mis en place ont constitué un appui précieux dans le suivi épidémiologique de cette pandémie.

### LES GRANDS PROJETS INTERNATIONAUX DU RIIP SUR LES VIRUS DE LA GRIPPE

La recherche sur la grippe couvre différents aspects de l'infection par les virus grippaux dans le cadre de projets multidisciplinaires innovants, entretenant les liens entre biologistes, cliniciens, épidémiologistes et chercheurs en sciences fondamentales du RIIP.

- Le projet SISEA<sup>(2)</sup> – Surveillance and Investigation of Epidemic situations in Southeast Asia – (2006-2011) vise à développer les capacités de surveillance et de réponse à l'émergence de nouveaux agents pathogènes à potentiel épidémique en Asie du Sud-Est, en portant une attention particulière aux infections respiratoires et aux encéphalites aiguës. Il est financé par l'Agence française de développement (AFD) et associe les Instituts Pasteur du Cambodge, Shanghai, Hô Chi Minh-Ville, Nha Trang, ainsi que l'Institut national d'hygiène et d'épidémiologie (NIHE) de Hanoi et le National Center for Laboratory and Epidemiology (NCLE) du Laos.
- Le programme Soutien, formation et renforcement des capacités (2006-2011) 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, et de mener des études épidémiologiques sur ces maladies. Pour atteindre ces objectifs, ce pro-

gramme met en place des réseaux de surveillance ainsi que des formations adaptées qui permettront d'assurer un soutien aux investigations en cas d'épidémie. Il est financé par le département américain de la Santé (DHHS)/APSR et associe les Instituts Pasteur du Cambodge, Hô Chi Minh-Ville, Nha Trang, Laos, Bangui, Côte d'Ivoire, Dakar, Madagascar, le NIHE de Hanoi ainsi que le Centre Pasteur du Cameroun.

- Le programme Renforcement d'un réseau de surveillance de la grippe en Afrique (2006-2012) concerne la détection et la caractérisation des virus de la grippe ainsi que le renforcement des laboratoires. Cela par l'harmonisation et la standardisation des systèmes existants pour une meilleure intégration et exploitation des données recueillies en réseau ; ainsi que le renforcement de la dimension recherche à travers une amélioration du diagnostic de la grippe et des autres viroses respiratoires. Il est financé par le ministère français de la Santé (EPRUS) et associe les Instituts Pasteur de Bangui, Côte d'Ivoire, Dakar, Madagascar, ainsi que le Centre Pasteur du Cameroun et le CERMES au Niger. Ce programme fonctionne en complément du projet financé par le département américain de la Santé. Par ailleurs, le projet subventionne la mise en place d'une étude transversale (SURGIRA) de typage et séquençage de souches de la grippe circulant en Afrique subsaharienne pour mieux comprendre les voies de transmission et l'apparition de résistance sur ce continent.

- Une étude cas-témoins multicentrique (2010-2012) permettra de caractériser les facteurs associés aux formes graves de la grippe dans les pays en développement où le fardeau des coinfections virales, bactériennes et parasitaires est important. Cofinancée par l'Institut de microbiologie et des maladies infectieuses (IMMI) et l'Ins-



titut Pasteur, elle est réalisée en Asie et en Afrique chez les patients infectés par un virus grippal. Cette étude est issue d'une collaboration interdisciplinaire entre les Instituts Pasteur du Cambodge, Dakar, Madagascar, Paris, ainsi que le Centre Pasteur du Cameroun.

- Le projet RIVERS<sup>(3)</sup> – Resistance of Influenza Viruses in Environmental Reservoirs and Systems – (2006-2010) vise à étudier le rôle de l'environnement dans la survie du virus de la grippe aviaire A(H5N1) hautement pathogène et dans la réémergence de la maladie. Il est financé par la Commission européenne et associe des Instituts Pasteur d'Europe et d'Asie (Cambodge, Shanghai, Lille, Paris) ainsi que l'Institut Cantacuzène en Roumanie, l'Institut Stephan Angeloff en Bulgarie, le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD), l'Interdisciplinary Centre for

Mathematical and Computational Modelling (Varsovie, Pologne), et l'Institut de virologie de Wuhan (Chine).

- Le site RESPARI – Research-driven rESPonse to Acute Respiratory Infection – rassemble les actions menées dans le RIIP en région Asie-Pacifique concernant les infections respiratoires<sup>(4)</sup>.

#### Bibliographie

- (1) Source OMS.
- (2) Projet SISEA, [www.pasteur-international.org/ip/easysite/pasteur-international/activites-scientifiques/projets/tous-les-projets/sisea](http://www.pasteur-international.org/ip/easysite/pasteur-international/activites-scientifiques/projets/tous-les-projets/sisea)
- (3) Projet RIVERS, [www.manuquerra.eu/rivers/](http://www.manuquerra.eu/rivers/)
- (4) Programme RESPARI, [www.hkupasteur.hku.hk/respari/](http://www.hkupasteur.hku.hk/respari/)
- (5) Garcia et al, Optimization and evaluation of an influenza A (H5) pseudotyped lentiviral particle-based serological assay. J Clin Virol. 2010 Jan;47(1):29-33.

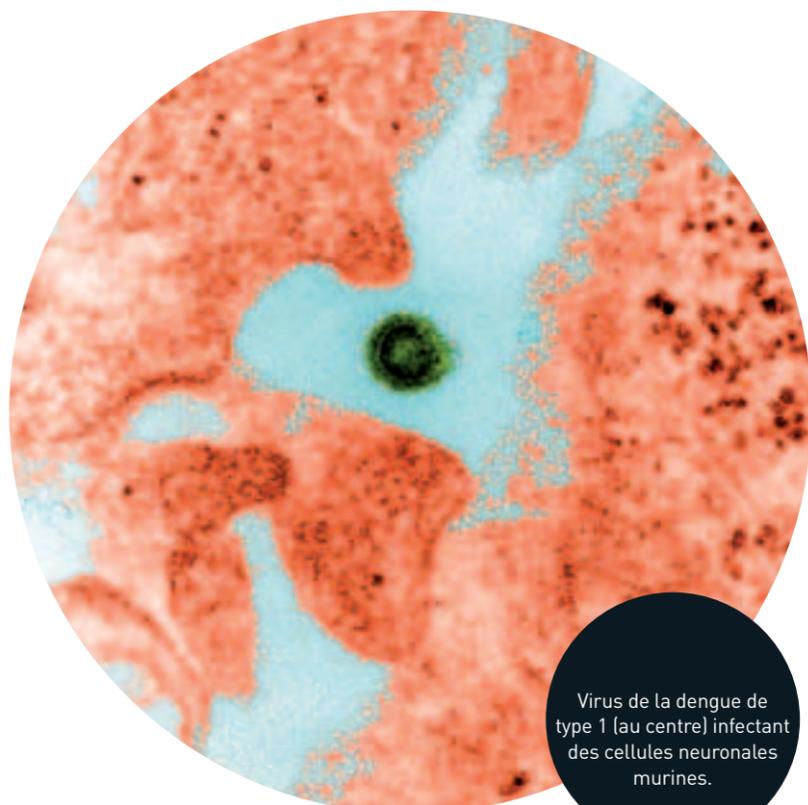
### Avancées dans le diagnostic de la grippe

Le virus de la grippe aviaire A(H5N1) est un pathogène très virulent pouvant être transmis à l'homme par aérosol (≈ 60 % de mortalité). Cela implique qu'il soit manipulé dans un laboratoire de biosécurité de niveau 3 (BSL3, échelle de 1 à 4) avec des procédures très contraignantes. Le centre de recherche Université de Hong Kong-Pasteur a développé un nouveau test diagnostique. Il est aussi sensible que le test de référence actuel dit de « microneutralisation » et présente l'avantage considérable de ne pas utiliser de virus A(H5N1). Il permet donc de faire le diagnostic de la grippe aviaire dans un laboratoire de biosécurité de niveau 2<sup>(5)</sup>.

Lors de la pandémie A(H1N1)pdm en 2009, le RIIP a facilité la distribution d'outils de diagnostic, mis au point à l'Institut Pasteur à Paris (laboratoire de Génétique moléculaire des virus ARN/CNR grippe Nord), pour l'identification rapide de ce nouveau virus.

## LA DENGUE

La dengue est une maladie virale transmise par la piqûre de moustiques, principalement *Aedes aegypti*, infectés par l'un des quatre virus de la dengue (DENV-1 à -4) qui appartiennent au genre flavivirus. Le moustique-tigre *Aedes albopictus*, espèce agressive en forte expansion à travers le monde, même en zone non tropicale, peut également transmettre le virus de la dengue. Les symptômes de la maladie sont, dans la plupart des cas, similaires à ceux de la grippe. Au niveau mondial, 50 millions de personnes sont infectées chaque année, dont 500 000, en majorité des enfants, font des formes hémorragiques. La mort du patient survient dans au moins 2,5 % de ces cas graves<sup>(1)</sup>. Il n'existe à l'heure actuelle ni vaccin commercialisé ni traitement antiviral spécifique de la dengue.



Virus de la dengue de type 1 (au centre) infectant des cellules neuronales murines.

### LE RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR : UN INSTRUMENT UNIQUE DE SURVEILLANCE DE LA DENGUE SUR PLUSIEURS CONTINENTS

L'expansion mondiale de la dengue observée depuis plusieurs dizaines d'années est extrêmement inquiétante. Alors qu'en 1970, seuls neuf pays avaient connu des épidémies de dengue hémorragique, en 1995, ce chiffre avait plus que quadruplé<sup>(1)</sup>, affectant principalement l'Asie du Sud-Est et le continent sud-américain. Aujourd'hui, la dengue est désormais endémique dans plus d'une centaine de pays, et on estime que deux personnes sur cinq dans le monde sont exposées. On attribue cette propagation inexorable de la dengue à l'extension de l'aire géographique de distribution des quatre types de virus et de leur moustique vecteur couplée à l'urbanisation croissante des zones tropicales favorables à la prolifération de ces insectes.

Face à cette menace sanitaire toujours plus pressante, le Réseau international des Instituts Pasteur est fortement mobilisé dans son rôle de surveillance sanitaire et épidémiologique. Fin 2009, les autorités de santé du Cap-Vert, qui n'avait jamais subi de flambée épidémique de dengue, rapportent plus de 17 000 cas. L'équipe de l'Institut Pasteur de Dakar en tant que centre de référence régional a confirmé par l'analyse des premiers échantillons qu'il s'agissait du sérotype 3 de la dengue, identifié pour la première fois en Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire) un an plus tôt. Par ailleurs, une mission conjointe avec le bureau régional de l'OMS a permis d'apporter une assistance rapide dans les domaines du diagnostic, de l'entomologie, de l'épidémiologie et de mettre en œuvre des activités de lutte antivectorielle<sup>(2)</sup>.

En 2009, une équipe de l'Institut Pasteur de la Guyane a publié un article sur une épidémie de dengue ayant eu lieu trois ans plus tôt à Maripasoula, ville située à l'intérieur des terres guyanaises le long du fleuve Maroni<sup>(3)</sup>. Selon Philippe Dussart, responsable du CNR arbovirus et virus *influenzae* pour la région Antilles-Guyane : « Cette étude est tout à fait originale car, traditionnellement, les épidémies de dengue sont observées sur le littoral et proviennent des échanges de personnes avec les Antilles. Or, une étude épidémiologique a démontré pour la première fois la présence de cas autochtones sur le Maroni. Dans un second temps, nous avons clairement démontré en analysant les souches virales circulant à Maripasoula que cette introduction de dengue provenait du Surinam limitrophe. »



Moustiquaire imprégnée.

### « TOUS ENSEMBLE, POUR ESSAYER DE COMPRENDRE CE QUI DÉTERMINE LA GRAVITÉ DE LA MALADIE »

Le Réseau international des Instituts Pasteur constitue ainsi un instrument unique d'observation et d'étude de la dengue sur tous les continents et peut potentiellement contribuer de façon majeure aux avancées de la recherche en matière de traitement ou de prévention de la maladie. Cette idée sous-tend la création du réseau GLODEN (Global Network for Dengue Research) qui devrait fédérer 12 équipes de recherche travaillant sur la dengue venant de sept instituts du réseau. Anavaj Sakuntabhai, de l'unité de Pathogénie virale de l'Institut Pasteur à Paris explique : « La fréquence des cas sévères de dengue est plus élevée en Asie du Sud-Est. Cela vient-il de facteurs de l'hôte, du virus, du vecteur et de l'environnement ? En travaillant tous ensemble, nous allons pouvoir comparer ces paramètres entre les continents pour essayer de comprendre ce qui détermine la gravité de la maladie. »

Le projet européen DENFRAME<sup>(4)</sup>, associant les Instituts Pasteur de la Guyane, du Cambodge, de Hô Chi Minh-Ville, et à Paris, a permis d'étudier les patients asymptomatiques. À partir de prélèvements sanguins des membres d'un même foyer dans lequel un cas de dengue est déclaré, les chercheurs ont, pour la première fois, obtenu des échantillons de personnes infectées de

manière asymptomatique. Ils souhaitent ainsi comparer des critères immunologiques ou génétiques de l'hôte mais également analyser les mutations du virus observées chez chaque personne pour analyser quelles interactions interviennent dans la progression vers une forme sévère ou non de la maladie. « Personne n'a jamais fait cela auparavant, poursuit A. Sakuntabhai, l'étude des personnes asymptomatiques mais aussi de celles exposées au virus mais non infectées peut apporter des renseignements précieux sur les mécanismes de protection qu'un vaccin efficace devra induire. »

En parallèle, l'amélioration des techniques de diagnostic de l'infection est une nécessité. Une équipe du centre de recherche Université de Hong Kong-Pasteur a été la première à développer, pour les quatre sérotypes de dengue, un système de production stable de pseudo-particules virales non infectieuses appelées VLP (Virus-Like Particles)<sup>(5)</sup>. Sur la base de ces VLP, un projet de recherche associant des équipes des Instituts à Hong Kong, en Nouvelle-Calédonie et à Paris est en cours et a pour objectif de mettre en place un test de diagnostic de la dengue spécifique de chacun des sérotypes et à évaluer le potentiel des VLP dans le développement de test de type séroneutralisation pour les virus de la dengue. Ces applications plus rapides, moins contraignantes et moins coûteuses que les techniques actuelles serviront à améliorer le sérodiagnostic des patients mais aussi les études épidémiologiques de circulation de la dengue.

#### Bibliographie

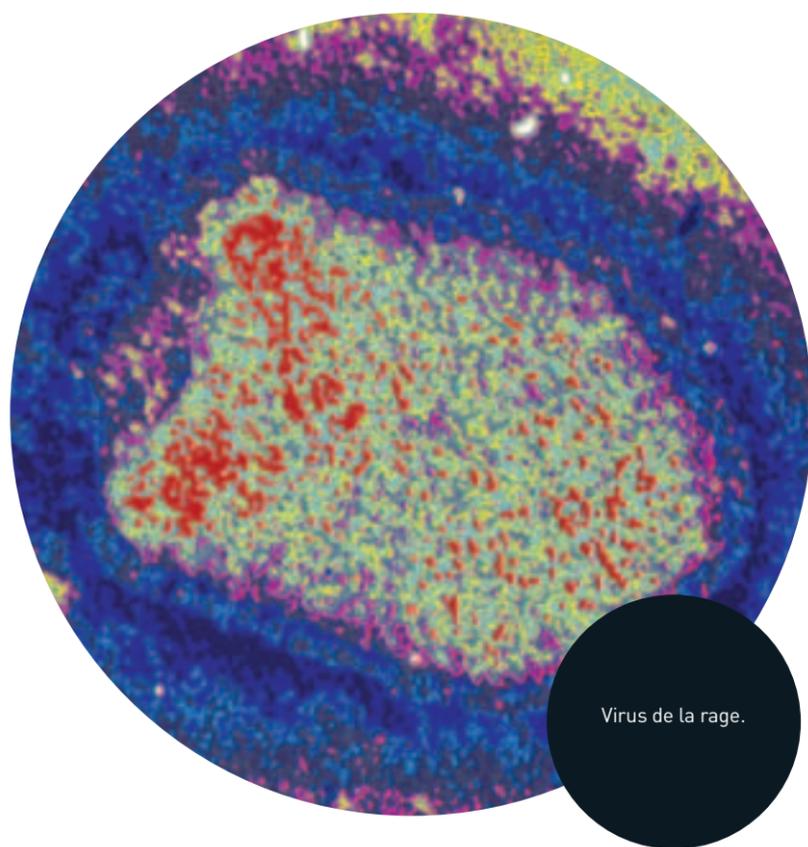
- (1) Source OMS.
- (2) WHO, WER No. 45, 2009, 84, 469-476.
- (3) Meynard JB et al, Eur J Public Health 2009 Apr;19(2):183-8.
- (4) Projet européen DENFRAME (2005-2009) www.denframe.org - résultats en cours de publication.
- (5) Wang PG et al, Efficient assembly and secretion of recombinant subviral particles of the four dengue serotypes using native prM and E proteins., PLoS ONE 2009 Dec 15;4(12).

#### *Aedes aegypti*.



## LA RAGE

La rage est une infection virale du système nerveux et mortelle. Responsable de 99 % des cas mortels chez l'homme, le chien est le principal vecteur de la maladie qui est également véhiculée par la faune sauvage (chauve-souris, loup, renard...). Malgré l'existence d'un vaccin préventif efficace découvert par Louis Pasteur depuis plus de cent vingt-cinq ans, 55 000 personnes n'ayant pas reçu de traitement postexposition meurent chaque année de la rage dans le monde, dont 95 % sont originaires d'Asie et d'Afrique. Par ailleurs, 14 millions de personnes reçoivent chaque année un traitement postexposition après contact avec un animal potentiellement porteur du virus<sup>(1)</sup>.



Virus de la rage.

### L'INCIDENCE DE LA RAGE EST LARGEMENT SOUS-ESTIMÉE

Si dans les pays industrialisés, comme la France, des stratégies de contrôle efficaces ont permis la quasi-éradication du réservoir animal autochtone de la rage<sup>(2)</sup>, dans les pays à faible revenu, cette infection encore largement répandue compte au rang des maladies négligées.

De par l'implication historique de l'Institut Pasteur et l'implantation des instituts dans les pays de forte endémie, le Réseau international des Instituts Pasteur reste un acteur global majeur de la surveillance et du contrôle de la rage. Chaque année, au sein du réseau, plus de 200 000 vaccinations après morsures sont effectuées sur des patients à risque<sup>(3)</sup>. Par ailleurs, de nombreuses équipes sont impliquées dans des travaux de développement et de mise en œuvre de programmes de contrôle, en particulier ciblés sur la rage canine.

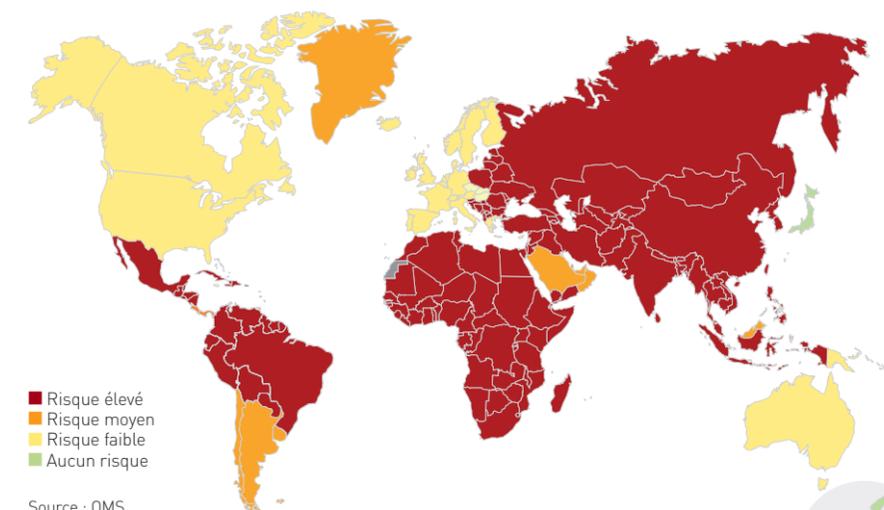
Si la rage ne constitue pas une priorité de santé publique dans de nombreux pays, c'est que, en l'absence de données épidémiologiques fiables, son incidence est largement sous-estimée. Les équipes de Philippe Buchy au Cambodge et de Hervé Bourhy à Paris ont mis en place un modèle mathématique permettant, à partir du recueil de données épidémiologiques dans une région déterminée, d'extrapoler l'incidence au niveau national. Ce modèle a révélé une incidence au Cambodge de 5,8 cas pour 100 000 habitants (15 fois supérieure aux chiffres officiels), plaçant la rage devant la dengue et le paludisme en termes de mortalité<sup>(4)</sup>.

### AMÉLIORER LES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC ET DE CONTRÔLE

L'amélioration de la surveillance épidémiologique passe également par l'utilisation d'outils diagnostiques fiables et adaptés au terrain. Un projet de recherche associant les Instituts Pasteur du Cambodge, de Madagascar et à Paris a permis de mettre au point et de valider, sur différents sites, une technique diagnostique très sensible à partir d'une biopsie de peau à la base du cou ou d'échantillons de salive<sup>(5)</sup>. Par ailleurs, une technique de détection très large basée sur des puces à ADN a été développée avec l'Institut Pasteur de Dakar<sup>(6)</sup>. Cette technique permet non seulement le diagnostic de la rage mais aussi l'identification de nouveaux virus appartenant à la même famille des rhabdovirus.



### RÉPARTITION DU RISQUE DE RAGE À L'ÉCHELLE MONDIALE



Source : OMS.

Les stratégies d'intervention contre la rage canine ne peuvent être efficaces sans une compréhension précise des mécanismes de dissémination et de maintien du virus dans un environnement donné. Une étude menée au Maghreb avec les Instituts Pasteur du Maroc et d'Algérie, dans le cadre du projet européen RABMEDCONTROL (voir encadré), a permis de montrer le peu de passage du virus de la rage au travers des frontières administratives entre les pays mais en revanche sa forte diffusion nationale le long des grands axes routiers<sup>(7)</sup>. L'intervention humaine, par le transport des

chiens infectés, est ainsi un facteur prépondérant de la propagation de la rage en Afrique du Nord qui doit être intégré dans le développement des politiques de lutte contre la rage.

La rage apparaît comme une maladie souvent négligée, dont le coût humain et financier est loin d'être négligeable. L'augmentation du nombre de cas mortels de rage dans certains pays d'Afrique ou d'Asie, les difficultés d'accès et le coût des traitements postexposition rendent nécessaire le renforcement des programmes de lutte contre la rage.

#### Bibliographie

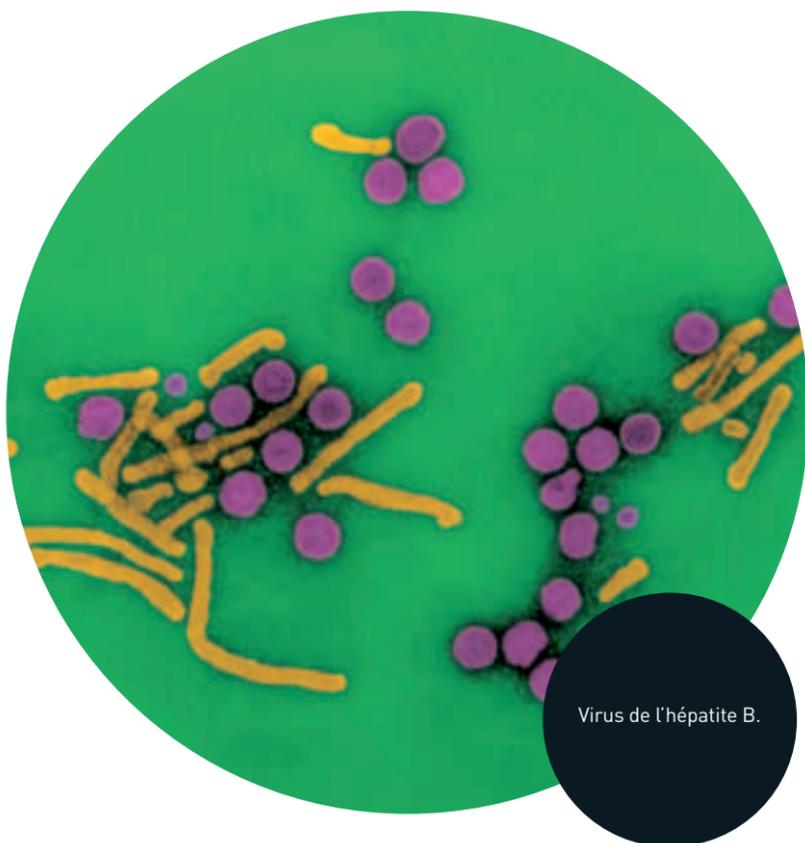
- (1) Source OMS.
- (2) InVS - BEH (14 septembre 2010).
- (3) Bourhy H et al, Rabies, still neglected after 125 years of vaccination, *PLoS Negl Trop Dis* 4(11).
- (4) Sowath L et al, Rabies situation in Cambodia, *PLoS Negl Trop Dis* 3(9).
- (5) Dacheux L et al, A reliable diagnosis of Human rabies based on analysis of skin biopsy specimens, *Clinical Infectious Diseases (CID)* 2008;47.
- (6) Dacheux L et al, Application of Broad-Spectrum Resequencing Microarray for Genotyping Rhabdoviruses, *J Virol* 2010 Sep; 84(18).
- (7) Talbi C et al, Phylodynamics and human-mediated dispersal of a zoonotic virus, *PLoS Pathog* 6(10).
- (8) Touihri L et al, Evaluation of Mass Vaccination Campaign Coverage Against Rabies in Dogs in Tunisia. *Zoonoses Public. Health* 2009, Dec 23.

### Chokri Bahloul, coordinateur scientifique du projet RABMEDCONTROL, laboratoire d'Immunopathologie, vaccinologie et génétique moléculaire, Institut Pasteur de Tunis

« Ce projet européen qui s'est terminé en 2009 avait pour objectif d'identifier en Algérie, en Égypte, au Maroc et en Tunisie, pays de forte endémie du virus de la rage, des facteurs écologiques et épidémiologiques clés influençant la dynamique de la maladie. Nous avons adopté une approche multidisciplinaire couvrant à la fois des études épidémiologiques descriptives de la rage dans le pourtour méditerranéen, l'analyse de la circulation du virus chez les chauves-souris, l'étude moléculaire des souches circulantes ou encore l'impact du facteur humain dans la propagation du virus et la lutte contre la maladie. En Tunisie, nos travaux ont permis de mettre en évidence des disparités entre le nord du pays où la couverture vaccinale est très bonne et le Sud. Dans cette région, au moment de notre étude, seuls 31 % des chiens étaient vaccinés, ce qui laisse ainsi un réservoir suffisant au maintien du virus<sup>(8)</sup>. Depuis la publication de nos travaux, les autorités ont accru les efforts pour faire diminuer le nombre de cas de rage. Nous poursuivons à présent l'analyse des données épidémiologiques collectées dans le projet afin de pouvoir émettre des recommandations pour une meilleure sensibilisation de la population aux facteurs de transmission et à la vaccination des chiens. »

## LES HÉPATITES VIRALES

Les virus des hépatites, qui sont à l'origine d'infections et d'inflammations aiguës et/ou chroniques du foie, représentent un des problèmes de santé publique les plus préoccupants au monde, en particulier concernant les virus des hépatites B et C. L'OMS estime qu'environ 2 milliards de personnes ont été contaminées par le virus de l'hépatite B, dont plus de 350 millions le sont encore sous forme chronique et que 130 à 170 millions de personnes sont des porteurs chroniques de l'hépatite C. Ces deux virus, de nature très différente, sont responsables de 57 % des cas de cirrhose, 78 % des cancers primitifs du foie et tuent 1 million de personnes chaque année. Selon les experts, la charge de mortalité mondiale due aux hépatites aiguës B et C, ainsi qu'au cancer et à la cirrhose déjà élevée (environ 2,7 % de l'ensemble de décès), est appelée à augmenter au cours des deux prochaines décennies<sup>(1)</sup>.



Virus de l'hépatite B.

### REPÉRER LES PATIENTS À HAUT RISQUE ET AMÉLIORER LEUR PRISE EN CHARGE

Devant l'ampleur de ce fléau de santé publique, de nombreuses équipes du réseau sont mobilisées, en particulier dans la recherche de marqueurs des cancers du foie (carcinomes hépato-cellulaires) chez les patients infectés par un virus de l'hépatite. En Chine, qui concentre les plus grandes populations au monde de personnes infectées par le virus de l'hépatite B, l'Institut Pasteur de Shanghai, en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris, travaille sur l'identification de ces marqueurs chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B ayant développé un cancer du foie. Ce projet, débuté en 2009 et financé par la Fondation Total, s'intéresse également à la comparaison des quasi-espèces virales retrouvées dans les cellules tumorales ou saines de ces patients. « L'existence d'une signature des quasi-espèces virales dans les cellules cancéreuses n'a jamais vraiment été regardée. Or, il apparaît de plus en plus clairement que, bien qu'ayant une étiologie virale, le développement des cancers du foie est fortement influencé par de nombreux facteurs de l'hôte mais aussi du virus. En associant l'ensemble de ces données aux paramètres de suivi virologique des patients, on peut espérer repérer ceux à haut risque et améliorer leur prise en charge », explique Ke Lan, virologue à l'Institut Pasteur de Shanghai.

### CARACTÉRISER DE NOUVEAUX MARQUEURS PRÉDICTIFS D'ÉVALUATION VERS LE CANCER CHEZ LES PATIENTS

De même, un projet est en cours sur le rôle des virus des hépatites dans le développement des carcinomes hépato-cellulaires en Europe de l'Est, impliquant l'Institut Cantacuzène et les Instituts Pasteur de Saint-Petersbourg et à Paris. L'objectif est de corrélater la variabilité virale à une génétique particulière des tumeurs pour tenter d'expliquer les différences cliniques qui sont observées au niveau des populations. Ce projet a permis de mettre en évidence, pour la première fois en Europe, une mutation particulière de la p53 (une protéine suppresseur de tumeur) qui jusqu'à présent n'avait été observée qu'en Afrique et en Asie. Au Maghreb, un programme transversal de recherche entre les Instituts Pasteur d'Algérie, du Maroc, de Tunisie et à Paris s'intéresse à l'épidémiologie moléculaire des carcinomes hépato-cellulaires. Les résultats de cette colla-

boration ont permis de mettre en évidence des facteurs de risques liés au sexe, à des mutations spécifiques de certains gènes ou à l'hérédité<sup>(2)(3)</sup>.

Enfin, en Afrique équatoriale, un programme va être mis en place qui associe le Centre Pasteur du Cameroun et les Instituts Pasteur de Bangui et à Paris. Il a pour objectif de caractériser des biomarqueurs des cancers hépatiques chez les patients africains. « Nous voulons détecter, directement dans le sang des patients, non pas une protéine mais de l'ADN nu ou des microARN relargués par la tumeur. L'analyse de ces marqueurs devrait nous permettre de mettre en évidence des mutations caractéristiques des cancers du foie mais également des altérations chromosomiques. Nous espérons ainsi pouvoir détecter très tôt, chez des patients infectés chroniques par un virus de l'hépatite, la survenue de cancer du foie et leur proposer un suivi plus rapproché », indique Richard Njouom, virologue médical au Centre Pasteur du Cameroun. À ce jour, l'alpha-fœtoprotéine est le seul marqueur tumoral connu du cancer du foie. Cette protéine bien que très spécifique est peu sensible puisque toutes les tumeurs n'en sécrètent pas. Il est donc nécessaire de trouver de nouveaux marqueurs permettant d'intervenir le plus précocement possible, ce que devraient permettre les techniques moléculaires utilisées dans ces projets de recherche.

### RECHERCHE SUR LES MÉCANISMES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

Des chercheurs des Instituts Pasteur de Saint-Petersbourg et d'Iran ont travaillé avec l'unité Hépacivirus de l'Institut Pasteur à Paris sur la compréhension des mécanismes de l'entrée et du transport du virus de l'hépatite C dans les hépatocytes. Ces travaux ont permis de montrer qu'une enzyme, la lipoprotéine lipase, intervenait dans la liaison du virus aux cellules cibles et était capable d'inhiber l'infection<sup>(4)</sup>. Ils ont également mis en évidence l'importance des microtubules dans l'initiation de l'infection et le transport du virus à l'intérieur de la cellule, notamment via un mécanisme original d'interaction avec les protéines de la capsid<sup>(5)</sup>.

Des travaux issus d'un programme transversal de recherche financé par l'Institut Pasteur et associant les Instituts Pasteur hellénique, du Cambodge, de Dakar, de Saint-Petersbourg et à Paris ont montré que des mutations spécifiques dans le gène codant la protéine de capsid du virus de l'hépatite C généraient chez les



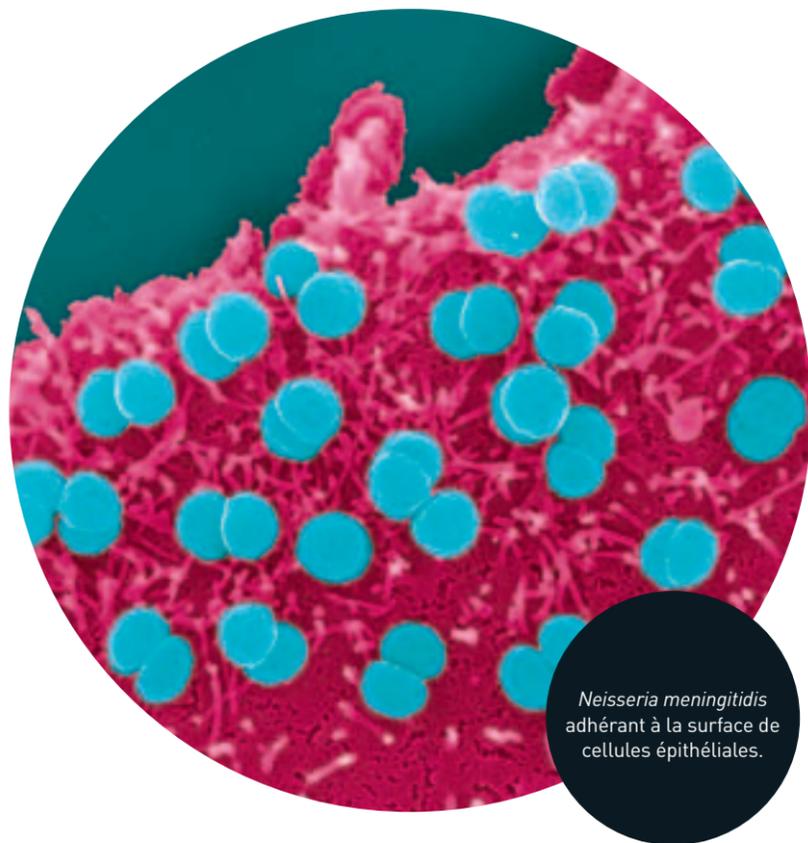
patients infectés un profil sérologique inhabituel<sup>(6)</sup>. En effet, l'article publié dans *PLoS ONE* montre, chez trois patients cambodgiens, l'absence des anticorps anticapsid habituellement observés chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite C. On détecte en revanche chez ces patients un taux élevé d'anticorps dirigés contre la protéine codée par un cadre de lecture décalé au sein du gène de la capsid. Cette protéine particulière n'avait jamais été détectée jusqu'alors au cours de l'infection chez l'homme. Par ailleurs, les chercheurs ont montré que des mutations synonymes retrouvées chez ces patients au niveau de l'ARN induisent les modifications de la structure du génome viral qui pourraient favoriser la production de la protéine alternative. L'étude de pathologies chez ce type de patients apporterait les informations nouvelles concernant les rôles respectifs de la protéine de capsid et la protéine codée par une phase de lecture alternée et les éléments nouveaux pour le diagnostic de l'infection.

#### Bibliographie

- (1) 63<sup>e</sup> assemblée mondiale de la santé – Rapport du secrétariat sur les hépatites virales – OMS (25 mars 2010).
- (2) Ezzikouri S et al, *MDM2 SNP309T>G polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma: a case-control analysis in a Moroccan population*, *Cancer Detect Prev*. 2009;32(5-6):380-5.
- (3) Ezzikouri S et al, *Single nucleotide polymorphism in DNMT3B promoter and its association with hepatocellular carcinoma in a Moroccan population*, *Infect Genet Evol*. 2009 Sep;9(5):877-81.
- (4) Andreo U et al, *Lipoprotein lipase mediates hepatitis C virus (HCV) cell entry and inhibits HCV infection*, *Cell Microbiol*. 2007 Oct;9(10):2445-56.
- (5) Roshvand F, *Initiation of hepatitis C virus infection requires the dynamic microtubule network: role of the viral nucleocapsid protein*, *J Biol Chem*. 2009 May 15;284(20):13778-91.
- (6) Budkowska A et al, *Synonymous mutations in the core gene are linked to unusual serological profile in hepatitis C virus infection*, *PLoS ONE*. 2011 Jan 6;6(1):e15871.

## LES MÉNINGITES BACTÉRIENNES

Hors épisode épidémique, 1,2 million de cas de méningite bactérienne sont observés en moyenne chaque année dans le monde, dont 135 000 s'avèrent mortels<sup>(1)</sup>. Bien que la méningite bactérienne soit diagnostiquée sur tous les continents, elle représente surtout une menace pour la zone appelée « ceinture africaine de la méningite » qui s'étend de l'Éthiopie à la Gambie. Dans ces pays, la maladie est observée sous forme endémique toute l'année avec des pics épidémiques saisonniers, d'intensité variable selon les années. Le méningocoque, le pneumocoque et *Haemophilus* sont les trois principaux agents pathogènes responsables des méningites bactériennes aiguës, chacun d'eux regroupant de nombreux « sous-types ».



*Neisseria meningitidis* adhérant à la surface de cellules épithéliales.

### MIEUX LUTTER CONTRE LES MÉNINGITES EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE

Suite au constat dans les années 2000 d'un déficit flagrant des capacités de diagnostic des méningites par les laboratoires des pays de la ceinture africaine, un programme de renforcement de leur capacité a débuté en 2007. Financé par le ministère français des Affaires étrangères et européennes dans le cadre du Fonds de solidarité prioritaire (FSP), ce programme est coordonné par l'Institut Pasteur en partenariat avec les pays suivants : Niger, Mali, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire et Centrafrique. Ce projet a permis de renforcer la surveillance épidémiologique des méningites et les capacités de recherche en biologie moléculaire en transférant les techniques nécessaires vers les laboratoires de référence des pays partenaires qui sont pour la majorité des instituts membres du RIIP.

Les victimes des méningites bactériennes sont majoritairement des enfants de moins de 5 ans, les nourrissons âgés de 4 à 18 mois étant particulièrement vulnérables. La méningite à *Haemophilus* laisse 15 à 35 % des enfants qui lui survivent avec des déficits permanents dans l'audition, des retards de langage, des atteintes visuelles ou anomalies motrices<sup>(2)</sup>. Insuffisamment documentée en Afrique, l'actualisation des connaissances dans ce domaine s'avère nécessaire afin de contribuer à une meilleure prise en charge efficace de ces handicaps. Une étude est actuellement conduite par le CERMES pour mieux identifier la nature et la fréquence de ces séquelles postméningitiques au Niger.

### IMPACT DE LA VACCINATION

Jusqu'à présent, la réponse aux épidémies de méningite en Afrique reposait sur des vaccins antiméningococciques polysidiques qui ont montré leurs limites. Aussi, l'introduction du nouveau vaccin conjugué MenAfriVac représente un pas déterminant dans cette lutte puisqu'il cible spécifiquement le méningocoque du sérotype A, principal responsable des épidémies majeures observées. Parallèlement aux campagnes de vaccination massives débutées en 2010 au Burkina Faso, Mali et Niger, le projet coordonné par la London School of Hygiene and Tropical Medicine et financé par le Wellcome Trust et la fondation Bill and Melinda Gates associe sept pays de la ceinture de la méningite. Ce projet a pour objectif d'étudier la propagation de la méningite à méningocoque en Afrique et de documenter l'im-



CERMES, Niger.

pact du vaccin MenAfriVac dans la transmission de l'infection. Responsable des études de portage sur le terrain pour une période de trois ans, le CERMES en est l'un des acteurs majeurs.

### CHANGEMENT RAPIDE DES SOUCHES BACTÉRIENNES CIRCULANTES

Désormais, la principale crainte est d'observer un changement rapide des souches bactériennes circulantes dans ces pays, en diminuant la part du type A, seul ciblé par MenAfriVac, au profit d'autres « sous-types » jusqu'à présent minoritaires.

### TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE

Dans ce nouveau contexte, une surveillance basée sur le test de diagnostic rapide (TDR) mis au point grâce à une collaboration entre le

CERMES et l'Institut Pasteur pour dépister les principales méningites à méningocoques représente un outil de terrain particulièrement important et adapté<sup>(3)(4)</sup>. Ce test simple, peu coûteux et réalisable au lit du malade, se présente sous forme de bandelettes. En permettant une identification rapide de l'agent étiologique dans des zones reculées où les laboratoires ne maîtrisent pas encore les techniques de diagnostic moléculaire, il renforcerait les capacités de surveillance et ferait gagner un temps précieux dans la prise en charge du malade.

Une recherche de financement est actuellement en cours pour soutenir le développement des tests manquants et leur évaluation sur le terrain dans le cadre d'une étude multisite postvaccination afin d'obtenir un kit de diagnostic rapide complet et efficace qui pourra détecter la majorité des souches circulantes de méningites bactériennes dans le monde.

### Bibliographie

- (1) WHO, 2000.
- (2) WHO, Aide-mémoire n° 294, 2010.
- (3) Chanteau S, Darteville S, Mahamane AE, Djibo S, Boisier P, et al. (2006). *New rapid diagnostic tests for Neisseria meningitidis serogroups A, W135, C, and Y. PLoS Med* 3(9): 1579-1586.
- (4) P. Boisier, A. Elhaj Mahamane, A. Amadou, Hamidou, F. Sidikou, S. Djibo, F. Nato and S. Chanteau (2009). *Field evaluation of rapid diagnostic tests for meningococcal meningitis in Niger. Tropical Medicine and International Health* 14(1): 111-117.

## LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Les infections dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques sont en constante augmentation au niveau mondial, en milieu communautaire comme dans les établissements de soins. Ces infections, aux conséquences souvent plus graves que celles causées par des bactéries dites sensibles, nécessitent des traitements de seconde ligne généralement plus onéreux et un suivi médical plus soutenu et donc plus coûteux. En 2007, les infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques représentaient en Europe un coût annuel total estimé à près de 1,5 milliard d'euros (en considérant les surcoûts directs et ceux liés aux jours d'hospitalisation supplémentaires, aux soins ambulatoires et à la diminution de productivité : congés maladies, décès)<sup>(1)</sup>.



En raison de sa propagation mondiale et de la vitesse de son développement, la résistance aux antibiotiques est actuellement un des sujets les plus préoccupants en santé publique. Alors qu'aucune classe nouvelle d'antibiotiques n'est attendue dans les prochaines années, elle menace l'efficacité de nombreux médicaments utilisés aujourd'hui, ce qui remet en cause les progrès importants accomplis dans la lutte contre les agents infectieux.

### UN PROBLÈME DANS LES PAYS À FAIBLE REVENU

Dans les pays à faible revenu, l'utilisation des antibiotiques est souvent anarchique, ce qui joue un rôle central dans l'apparition et l'amplification des résistances bactériennes. En effet, l'utilisation des médicaments y est peu réglementée, et l'obtention des antibiotiques peut se faire sans prescription médicale. La qualité des antibiotiques est inconstante en raison du grand nombre de médicaments contrefaits en circulation. De plus, l'observance du traitement par les patients reste souvent mauvaise. Par ailleurs, le manque d'hygiène, la précarité et l'augmentation du nombre de personnes immunodéprimées, suite à l'infection par le VIH, favorisent les dynamiques de transmission des résistances, en mettant les populations de ces pays en contact permanent avec des germes dont une partie est résistante. Une étude prospective menée en Afrique sur des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) a montré la capacité inquiétante de cette espèce bactérienne particulièrement virulente à pouvoir diffuser sur une large zone géographique ainsi que le rôle potentiel de l'Afrique comme réservoir initial, responsable de diffusions sporadiques vers d'autres continents<sup>(2)</sup>. *Instituts Pasteur de Madagascar, de Dakar et du Maroc, Centre Pasteur du Cameroun et CERMES.*

Une autre étude internationale a confirmé le rôle important des entérobactéries dans la dissémination des résistances aux antibiotiques, notamment à cause de leur présence dans la lumière intestinale, lieu privilégié d'échanges d'information génétique entre bactéries de genres différents. *Centre Pasteur du Cameroun, Instituts Pasteur de Dakar, du Maroc, d'Algérie, de Côte d'Ivoire, de Madagascar, du Cambodge, de Hô Chi Minh-Ville et Institut national d'hygiène et d'épidémiologie de Hanoi.*

La contamination par des salmonelles, premières causes d'infections alimentaires chez l'homme, lors de la consommation familiale de poulets au Sénégal et à Madagascar, a également été évaluée. L'analyse de la flore présente sur la peau du

cou de milliers de poulets au moment de leur abattage a permis de montrer que des salmonelles résistantes pouvaient être dispersées, lors de contaminations croisées, au sein des foyers domestiques où elles étaient ensuite ingérées. *Instituts Pasteur de Dakar et Madagascar, Centre Pasteur du Cameroun, AFSSA et LERQAP.*

Enfin, une étude internationale coordonnée par l'Institut Pasteur vient de détecter une salmonelle, devenue multirésistante en dix ans, qui se propage via des volailles contaminées en Afrique et au Moyen-Orient<sup>(3)</sup>. L'émergence de cette bactérie, détectée par les systèmes de surveillance des pays du Nord chez des voyageurs et des migrants, souligne à la fois la nécessité d'établir de tels réseaux dans les pays du Sud et le rôle fondamental des instituts du RIIP comme sentinelles de ces phénomènes émergents.

#### Bibliographie

- (1) ECDC/EMA Joint Technical Report, *The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents.* 2009.
- (2) S Breurec, Fall C, Pouillot R, Brisse S, Diene-Farr F, Djibo S, Etienne J, Fonkua MC, Perrier-Gros-Claude JD, Ramarokoto CE, Randrianirina F, Thiberge JM, Zriouil SB, the Working Group on *Staphylococcus aureus* infections, Garin B, Laurent F. *Clinical Microbiology and Infection* 2010.
- (3) S Le Hello, RS Hendriksen, B Doublet, I Fisher, EM Nielsen, JM Whichard, B Bouchrif, K Fashae, SA Granier, N Jourdan-Da Silva, A Cloeckaert, EJ Threlfall, FJ Angulo, FM Aarestrup, J Wain, and FX Weill. *International spread of an epidemic clone of Salmonella enterica serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin.* *Journal of Infectious Diseases.* 2011.



### Programme d'étude des résistances aux antibiotiques dans différentes parties du monde : Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries: an international cohort study (ChARLI)

Actuellement, les réseaux de surveillance de la résistance bactérienne se focalisent principalement sur les pays industrialisés. Pourtant, la surveillance dans les pays à faible revenu, principaux foyers de genèse et dissémination des résistances, représente un enjeu crucial pour contenir leurs développements.

En décembre 2010, la Principauté de Monaco et l'Institut Pasteur ont signé une convention de partenariat pour combattre les infections infantiles résistantes aux antibiotiques dans les pays à faible revenu.

L'objectif principal de ce projet est d'évaluer l'incidence et les conséquences médico-économiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les infections sévères du nouveau-né et de l'enfant, acquises en milieu de soins et en communauté. Le projet reposera sur la mise en place et le suivi d'une cohorte pédiatrique internationale au sein du RIIP, en s'appuyant notamment sur l'expertise du réseau en la matière, sa très bonne implantation géographique et ses collaborations efficaces tissées au niveau local.

[www.charlproject.org](http://www.charlproject.org)

## LES LEISHMANIOSES

La leishmaniose est une maladie chronique à manifestation cutanée et/ou viscérale due à des protozoaires du genre *Leishmania*. Elle se transmet par la piqûre de petits insectes, les phlébotomes.

### AMPLEUR DU PROBLÈME

La leishmaniose peut être contractée dans de nombreux pays tropicaux et subtropicaux ainsi que sur le pourtour du bassin méditerranéen. Elle est endémique dans 88 pays dont 72 sont des pays en voie de développement. La leishmaniose est une maladie liée à la pauvreté. Environ 350 millions de personnes vivant dans les zones d'endémie sont menacées. On estime que 12 millions de personnes sont actuellement infectées, avec environ 1 million à 2 millions de nouveaux cas évalués chaque année.

### L'ÉTUDE DE LA LEISHMANIOSE DANS LE RIIP

Parmi les instituts du RIIP, au moins 9 sont situés dans des pays endémiques : le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, l'Italie, la Grèce, l'Iran, le Brésil, la Guyane et la France.

Le projet européen Leishdrug, financé dans le cadre du 7<sup>e</sup> programme cadre de l'Union européenne, est un exemple de projet collaboratif sur la leishmaniose dans le réseau. Il implique 13 équipes dont quatre des instituts du RIIP (Institut Pasteur à Paris, de Corée, de Tunis et de Montevideo).

Il a pour objectif principal d'exploiter des voies enzymatiques spécifiques du parasite pour le développement de médicaments antileishmanioses et ainsi surmonter les limitations actuelles dans la thérapie de la maladie. La force principale du consortium se trouve dans les expertises complémentaires des groupes impliqués, basées sur l'imagerie, la biologie de la cellule, la biochimie, la génomique, la protéomique, le développement de médicaments et la biologie structurale et également dans l'évaluation *in vivo* de l'activité de nouveaux composés ([www.leishdrug.org](http://www.leishdrug.org)).

Les autres sujets de recherche sur la leishmaniose dans le RIIP sont :

- l'étude des déterminants clés de l'infection ;
- l'étude des réservoirs animaux, en particulier les rongeurs sauvages ;
- l'étude de la transmission et des facteurs de virulence dans l'interaction hôte-pathogène ;



Phlébotome.

- l'épidémiologie des leishmanioses incluant le diagnostic, la génétique des populations et l'évaluation des risques ;
- l'étude de l'effet du changement climatique et de son impact sur l'infection dans le bassin de la Méditerranée ;
- l'étude de nouvelles stratégies antiparasitaires incluant le test de produits d'origine naturelle et l'étude de la résistance aux traitements avec des essais thérapeutiques précliniques et cliniques ;
- le développement d'un vaccin.

Un réseau de chercheurs impliqués sur les leishmanioses est en cours de création (LeishRIIP Network) pour une meilleure interaction entre les différents groupes du RIIP travaillant sur cette pathologie (<http://www.pasteur.fr/infosci/conf/leishriip-TMP/index.html>).

### COÏNFECTON LEISHMANIOSE-VIH

La leishmaniose viscérale est une infection opportuniste importante parfois associée au VIH. L'infection par le VIH augmente le risque de développer des leishmanioses viscérales par 100 à 2320 fois. En Europe du Sud, une hausse observée de 70 % des cas de leishmaniose viscérale chez les adultes est associée à l'infection par le VIH.

#### Bibliographie

- Ben-Othman R *et al.*, *Mol Immunol* 2009, 46(16):3438-44.
- Ben Salah A. *et al.*, *PLoS Neg Trop Dis* 2009, 3(5) e432.
- Ben Hadj Ahmed S. *et al.*, *J. Med Entomol.* 2010, 47(1):74-9.
- Meddeb-Garnouai A. *et al.*, *Vaccine* 2010 28(7):1881-6.

## LES MALADIES DIARRHÉIQUES

Les diarrhées représentent, dans les pays à faible revenu, la troisième cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans (18 %), juste derrière les infections respiratoires (19 %), mais devant le paludisme (8 %). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les infections gastro-intestinales provoquant la diarrhée tuent encore environ 2,2 millions de personnes par an, principalement par l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés ou par la transmission interhumaine en raison d'une hygiène inappropriée.

### LUTTE CONTRE LES MALADIES DIARRHÉIQUES INFANTILES À BANGUI...

Au complexe pédiatrique de Bangui, les diarrhées sévères représentent 13 % des hospitalisations et sont à l'origine de 5,4 % des décès d'enfants. L'Institut Pasteur de Bangui, le complexe pédiatrique de Bangui et le centre de santé-dispensaire Saint-Joseph de Ouango, en collaboration avec l'Institut Pasteur, collaborent sur un programme de recherche sur les diarrhées infantiles graves en pays en développement avec pour objectif :

- d'améliorer la prise en charge des diarrhées graves de l'enfant en les diagnostiquant de façon plus précoce et en adaptant la prise en charge médicale aux conditions locales de travail ;
- de développer et d'approfondir les connaissances épidémiologiques ;
- de répondre à des questions fondamentales concernant la physiopathologie, l'immunité, la réponse de l'hôte infecté, et la prévention vaccinale dans les zones endémo-épidémiques.

La première phase du projet à Bangui verra la mise à niveau opérationnelle des infrastructures, des équipements et des connaissances. Une seconde phase prévoit le lancement d'une étude épidémiologique cas-témoins nécessaire au développement, à l'implantation et à l'orientation d'un programme à caractère épidémiologique et opérationnel, qui servira de base pour orienter des recherches fondamentales.

Ce projet en République centrafricaine bénéficie du soutien financier de la Fondation Total, engagée depuis plusieurs années aux côtés de l'Institut Pasteur dans la lutte contre les maladies diarrhéiques infantiles au travers d'un projet similaire en cours à Madagascar.

### ... ET À MADAGASCAR

Ce projet de terrain dans lequel collaborent les Instituts Pasteur de Madagascar et à Paris vise à mettre en place une infrastructure intégrée de soins et de recherches, avec la construction d'un dispensaire situé à Moramanga. Ce site est un centre de diagnostic, de soins et de prévention,



mais également, une structure avancée de recherche sur les complications aiguës et chroniques des diarrhées graves.

#### Bibliographie

Randrianasolo L., *BMC Public Health* 2010 21:10-31.



### Fondation Total

Après une première convention de mécénat en 2005, la Fondation Total a renouvelé son engagement auprès de l'Institut Pasteur dans la lutte contre les maladies infectieuses en prolongeant son soutien. Ce nouvel accord, signé le 15 juin 2010, marque pour la Fondation Total et l'Institut Pasteur la volonté commune de poursuivre un partenariat de qualité au service de la lutte contre les maladies infectieuses. La Fondation Total participera au financement des programmes de recherche, comprenant notamment des programmes transversaux impliquant plusieurs équipes de l'Institut Pasteur, ainsi que des travaux de groupes des jeunes chercheurs.



# Enseignement international et formation

Le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) a pour mission de contribuer au renforcement des capacités scientifiques et des ressources humaines dans le monde. Pour cela, le RIIP développe des programmes de formation en partenariat avec les universités et les acteurs locaux. Destinés en priorité au personnel du réseau, ces programmes sont également ouverts aux chercheurs, techniciens ou étudiants d'autres institutions. L'Institut Pasteur propose également des bourses internationales qui permettent chaque année à plus de 100 scientifiques du RIIP de compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à Paris, dans un institut du RIIP ou dans une autre institution de recherche.



# L'enseignement, une priorité pour le RIIP

Les formations destinées au personnel local des instituts du RIIP ainsi qu'aux chercheurs, techniciens et étudiants extérieurs, contribuent à enrichir des profils aux compétences reconnues par toutes les structures régionales, nationales et internationales.

En 2009 et 2010, 31 cours en français et en anglais ont été dispensés dans les différents instituts du RIIP en protéomique, génomique, bio-informatique, biostatistiques, épidémiologie, génétique, biologie moléculaire, nouvelles stratégies vaccinales, etc.



## COURS INTERNATIONAUX DU RIIP

- Un appel d'offres par an pour une quinzaine de cours.
- Les cours sont dispensés tous les ans ou tous les deux ans.
- Financement de chaque cours sur le budget commun du RIIP et de l'Institut Pasteur à hauteur maximale de 30 K€ par cours (bourses du RIIP incluses).

## THÈMES

- Paludisme, imagerie cellulaire, immunologie, biosécurité, virologie, épidémiologie, surveillance...

## EXEMPLES

- Atelier Paludisme – Institut Pasteur de Madagascar.
- HKU-Pasteur Cell Biology Course, Virology Course and Immunology Course and Hong Kong University-Pasteur Research centre.
- Global Foodborne Infectious Network (GFN) Courses sur la surveillance des salmonelles – Centre Pasteur du Cameroun, Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg, Institut Pasteur de Madagascar et Institut Pasteur de Tunis en partenariat avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis.

loses – Centre Pasteur du Cameroun, Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg, Institut Pasteur de Madagascar et Institut Pasteur de Tunis en partenariat avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis.

- Bioinformatics and Comparative Genome Analyses – Maghreb, Asie et Amérique latine.

## COURS RÉGIONAUX

### AFRIQUE

Programme ouest-africain d'Antibiologie – Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.

### AMÉRIQUES

Macromolecular Crystallography: Introduction and Applications – Institut Pasteur de Montevideo.

### ASIE-PACIFIQUE

Pasteur Immunology Course – centre de recherche Université de Hong Kong-Pasteur. Pasteur-Areva Anti-Viral Immunity Course – Institut Pasteur de Shanghai.

### MAGHREB-IRAN

Analyse de données avec le logiciel STATA – Institut Pasteur de Tunis.

Cours Immunophysiologie des infections – Institut Pasteur d'Algérie.

## Quelques formations plus spécifiques

### Maladies infectieuses (recherche et santé publique)

- Pertussis and Diagnostic Techniques (molecular and classical) – Institut Pasteur d'Iran.
- Avian Flu Training – Institut Pasteur du Cambodge.
- New Development in Rabies Epidemiology, Diagnosis and Control – Institut Pasteur de Hô Chi Minh-Ville.
- Surveillance virologique dans le cadre du programme d'Éradication de la poliomyélite – Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg en partenariat avec l'OMS.

### Biosécurité, hygiène, assurance-qualité

- Bio-safety and BSL3 level pathogenic agents – Institut Pasteur de Shanghai.
- Atelier régional sur la biosécurité P2/P3 – Institut Pasteur du Cambodge.

### Bio-informatique

- Advanced Course on Bioinformatics and Comparative Genome Analysis – Fiocruz, Brésil.
- Bioinformatics and Comparative Genome Analysis – Institut Pasteur de Tunis.



## AUTRES FORMATIONS

### Cours AmSud-Pasteur en Amérique latine

Le partenariat AmSud-Pasteur organise des enseignements régionaux en Argentine, au Brésil, au Chili, au Paraguay et en Uruguay. En 2009 et 2010, huit cours AmSud-Pasteur ont été dispensés.

### Formations financées dans le cadre de projets

- Formations des personnels locaux : démarche qualité, techniques de laboratoire, bonnes pratiques de recherche clinique (essai clinique CAMELIA : Cambodian Early vs. Late Introduction of Antiretroviral drugs et projet; SISEA : Surveillance and Investigation of Endemic Situations in South-East Asia).
- Atelier théorique et pratique – mise en place d'une cellule d'intervention, diagnostic, plan d'alerte, communication avec la Cellule d'intervention biologique d'urgence – prévu pour les chercheurs du RIIP qui travaillent sur la grippe.
- Atelier régional de virologie au Cambodge.

### Formations initiale et continue dans le RIIP : renforcement des capacités

De nombreux instituts du RIIP sont laboratoires d'accueil des étudiants des universités tant nationales qu'internationales, notamment en licence, master, thèse de doctorat. Ils assurent également l'encadrement de stagiaires nationaux et étrangers dans le cadre de la formation continue de médecins en spécialisation et des techniciens de laboratoire. Des chercheurs des instituts du RIIP participent à la formation des spécialistes par des cours et des séminaires dans les enseignements de 3<sup>e</sup> cycle.

### Exemples

École de formation de techniciens médico-sanitaires, option analyses médicales du Centre Pasteur du Cameroun.

- Construction d'un centre d'enseignement et d'une résidence de stagiaires, financés par des mécènes, l'Institut Pasteur et le CERMES au Niger.
- L'Institut Pasteur de Bangui a organisé en 2010 un 1<sup>er</sup> atelier de rédaction et d'édition de publications scientifiques pour ses chercheurs.
- L'Institut Pasteur de Montevideo organise un programme de cours pour la communauté scientifique latino-américaine qui inclut des cours théoriques et pratiques sur les nouvelles technologies.

## ENSEIGNEMENT À DISTANCE

### PARTENARIAT AVEC L'AGENCE UNIVERSITAIRE DE LA FRANCOPHONIE (AUF)

Le Comité pour la coopération scientifique et technique avec le Vietnam (CCSTVN), le bureau Asie-Pacifique de l'Agence universitaire de la francophonie (AUF) et l'Institut Pasteur à Paris ont signé le 7 octobre 2008 une convention pour définir les termes de leur coopération sur un cycle de visioconférences.

### Quelques visioconférences

- Résistance des bactéries aux antibiotiques.
  - Le choléra : aspects épidémiologiques.
  - La rage : aspects cliniques et épidémiologiques.
- >> <http://cstvn.free.fr/html/visioconferences.html>

### Formation continue en biologie médicale

Cette formation continue interactive par internet existe en hématologie, parasitologie, mycologie et cytologie pathologique avec un programme multilingue e-MEDICINimage. Le financement est assuré dans le cadre de la formation continue de l'Institut Pasteur à Paris pour les expatriés et il existe des possibilités de financement par les instituts pour les chercheurs locaux.

>> [www.e-hematimage.eu](http://www.e-hematimage.eu)

## ACCUEIL D'ÉTUDIANTS DU MONDE ENTIER À L'INSTITUT PASTEUR À PARIS

Le centre d'enseignement de l'Institut Pasteur à Paris organise chaque année 29 cours théoriques et pratiques de haut niveau ancrés dans la recherche scientifique qui sont suivis par des étudiants et chercheurs du monde entier (500 étudiants par an de plus de 48 nationalités). Financée par des bourses d'études du programme Calmette et Yersin de l'Institut Pasteur à Paris, la session 2010-2011 a rassemblé 38 étudiants du RIIP et sept étudiants d'AmSud-Pasteur.

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

### Le master spécialisé de santé publique Pasteur-CNAM

Certaines formations permettent aux étudiants qui le désirent d'acquérir un master spécialisé de santé publique dans la spécialisation « risque infectieux » au sein de l'École Pasteur-CNAM de santé publique.

>> <http://ecole-pasteur.cnam.fr/>

### Le programme doctoral international Pasteur-Paris Université

Un programme international pour l'accueil de doctorants à l'Institut Pasteur en sciences du vivant et en biomédecine.

>> <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/en/teaching/pasteur-paris-university-international-doctoral-program>



## Soutien aux scientifiques

### BOURSES DE LA FONDATION PIERRE LEDOUX-JEUNESSE INTERNATIONALE

Bourses de recherche biomédicale destinées à des étudiants de nationalité française, provenant d'universités et d'écoles (biologistes, médecins, pharmaciens, vétérinaires ou jeunes chercheurs), pour effectuer un stage dans les laboratoires du Réseau international des Instituts Pasteur. Les candidats doivent avoir moins de 35 ans, et la durée des stages varie de trois à douze mois. Il y a deux appels d'offres par an.

### PROGRAMME CALMETTE ET YERSIN DE L'INSTITUT PASTEUR

#### Bourses d'études

Bourses financées par la Division International de l'Institut Pasteur, pour promouvoir et faciliter la participation du personnel scientifique (étudiants, chercheurs, ingénieurs et techniciens titulaires) du RIIP :

- aux enseignements dispensés par l'Institut Pasteur à Paris;
- aux ateliers de formation organisés dans un institut membre du RIIP;

- à tout autre cours reconnu par la Division International.

La formation doit être cohérente avec le sujet de recherche du candidat et doit compléter la formation initiale de ce dernier afin de renforcer ses compétences dans son domaine de recherche.

#### Bourses de stages

Destinées aux personnels des instituts du RIIP – chercheurs, techniciens ou étudiants – pour effectuer un stage dans un laboratoire du réseau ou dans une autre institution de recherche.

La Division International lance chaque année deux appels à candidature pour des bourses de stages.

#### Bourses doctorales

Bourses doctorales d'une durée de trois ans financées par l'Institut Pasteur pour permettre à un étudiant de réaliser son stage de doctorat dans un institut du RIIP (hors Paris).

**Objectif :** promouvoir et faciliter la réalisation de stages de doctorat de chercheurs français et étrangers dans un laboratoire du RIIP.

Le stage peut porter sur n'importe quelle thématique développée dans les laboratoires des instituts membres du RIIP, qu'il s'agisse de recherches sur les maladies infectieuses (phy-

### Programme Calmette et Yersin-Bourses d'études et de stages

En 2009 et 2010, la Division International a attribué 64 bourses d'études pour des formations et 44 bourses pour des stages, réalisés en France et dans le RIIP.

siopathologie infectieuse, immunologie, microbiologie, épidémiologie, virologie, parasitologie) ou d'activités de santé publique (surveillance, résistance).

Dans le cadre de la création du programme doctoral du RIIP en 2010, la première bourse doctorale financée par la Division International de l'Institut Pasteur a été attribuée par le comité de sélection à un étudiant français qui effectue, à l'Institut Pasteur de Shanghai et en partenariat avec l'Institute for Glycomics à Griffith University (Australie), une thèse de trois ans ayant pour sujet *Drug Discovery: Virology, Systems Biology, Biochemistry*.

### BOURSES DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR

#### Bourses de stages dans le cadre d'une thèse

Ces bourses, financées par le RIIP, ont pour but de promouvoir et faciliter la réalisation de stages d'étudiants, dans le cadre de leur thèse, dans un institut du RIIP ou dans une autre institution de recherche. Il peut s'agir de thèses en cotutelle (Nord/Sud) et de thèses sans cotutelle.

#### Bourses de congrès

Ces bourses, financées par le RIIP, ont pour but de faciliter la participation de jeunes scientifiques du RIIP à des congrès internationaux.

#### BOURSES AMSUD-PASTEUR

AmSud-Pasteur est un réseau impliquant 62 institutions-laboratoires de recherche en Amérique latine.



#### Pour les cours à l'Institut Pasteur à Paris

- Dix bourses par an.
- Deux appels d'offres par an.
- Deux étudiants par pays (Argentine, Brésil, Chili, Uruguay et Paraguay).

#### Pour les échanges régionaux

Douze bourses AmSud-Pasteur en 2009-2010 pour les échanges régionaux.

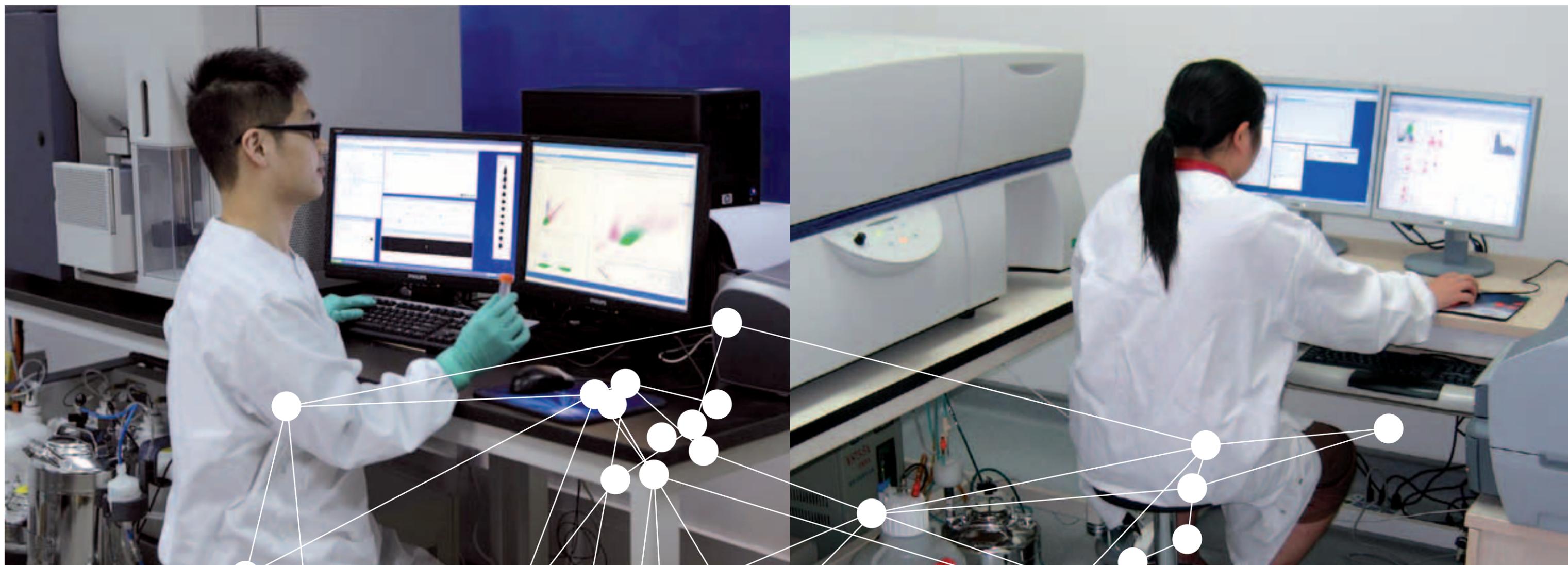
2009  
8 bourses (5 thèses et 3 congrès).

2010  
13 bourses (9 thèses et 4 congrès).



# Plates-formes techniques

Afin de poursuivre ses recherches de haut niveau, le RIIP s'est doté de plates-formes de haute technologie nécessaires à l'étude des micro-organismes et au développement des projets à l'échelle internationale. Ces plates-formes représentent un ensemble d'équipements et de technologies de pointe nécessaires à la réalisation de projets de recherche, notamment dans le domaine des maladies infectieuses.



# Installations de biosécurité de niveau 3 (BSL3) dans le RIIP



## AUTRES PLATES-FORMES TECHNIQUES DANS LE RIIP

De nombreux instituts disposent d'équipements permettant de mettre en œuvre les techniques de biologie cellulaire et moléculaire.

- **Cytométrie en flux** (Algérie, Bulgarie, Cameroun, Canada, Hong Kong, Guyane, Montevideo, Shanghai, Tunis).
- **PCR classique et temps réel** (Bangui, Bulgarie, Cameroun, CERMES, Grèce, Guadeloupe, Guyane, Madagascar, Montevideo, Nouvelle-Calédonie).
- **Purification de protéines recombinantes** (Algérie, Montevideo).

De plus, de nombreux instituts disposent de biobanques (banques cellulaires, collections de virus, de micro-organismes et de cultures cellulaires) et d'outils épidémiologiques (cohorte, sites sentinelles, partenariats hospitaliers).

## AUTRES PLATES-FORMES TECHNIQUES DISPONIBLES

- **Centre Pasteur du Cameroun** : chromatographie en phase liquide, chromatographie ionique.
- **CERMES** : immuno-chromatographie, cultures cellulaires.
- **Institut Pasteur de Madagascar** : anatomopathologie, fabrication de bandelettes réactives pour diagnostic rapide.
- **Institut Armand Frappier** : microscopie confocale et imagerie numérique et microscopie électronique, centre de biologie expérimentale ; spectrométrie de masse ; analyse protéomique ;

consultation en biostatistique ; plate-forme robotique de criblage à haut débit ; laboratoire d'histocompatibilité.

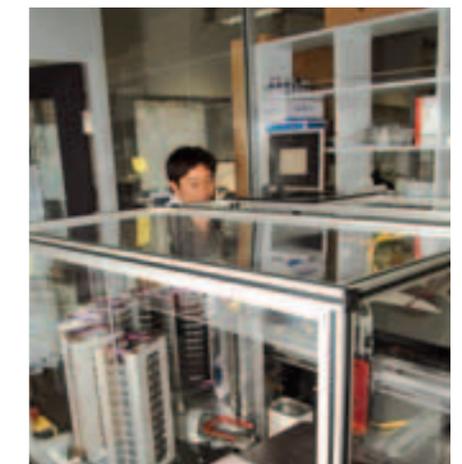
- **Institut Pasteur de la Guadeloupe** : analyses pesticides et métaux lourds.
- **Institut Pasteur de la Guyane** : équipements permettant de mettre en œuvre les techniques de biologie moléculaire d'immunologie, d'identification et de dosage de substances chimiques ; séquenceur ; chromatographie en phase liquide ; chromatographe en phase gazeuse, spectromètre de masse.
- **Institut Pasteur de Montevideo** : bio-informatique, cristallographie protéique, biophysique et production, biochimie analytique, protéomique, génomique, spectrométrie de masse, puces à ADN, microscopie confocale, microscopie en épifluorescence.
- **Institut Pasteur du Cambodge** : automate pour culture des mycobactéries, système Gen-Probe pour identification des mycobactéries.
- **Institut Pasteur de Corée** : biophysique cellulaire ; diagnostics par microfluidique ; imagerie dynamique avec imagerie multi-D ultrarapide et exploitation d'imagerie ; criblage et pharmacologie par microscopie confocale automatisée ; robotique, développement de médicaments et génomique chimique, programmes de criblage visuel haut débit.
- **Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie** : plate-forme technique pour la dengue (automate).
- **Institut Pasteur de Shanghai** : imagerie scientifique et de virologie (protéomique et génomique) ; micro-injection dans des oocytes de grenouille ; radio-isotope, échanges d'ions.

- **Institut Pasteur-Fondation Cenci Bolognini** : transcriptomique, bio-informatique.
- **Institut Pasteur hellénique** : imagerie, puces à ADN et puces pour l'épidémiologie moléculaire, production de protéines recombinantes, diagnostic moléculaire.
- **Institut Pasteur de Lille** : transcriptomique, génomique, bio-informatique, puces à ADN.
- **Institut scientifique de santé publique, Bruxelles** : plate-forme chromatographique et spectrométrie de masse.
- **Institut Stephan Angeloff, Bulgarie** : microscopie électronique, confocale à balayage laser et à fluorescence ; chromatographie en phase liquide.
- **Institut Pasteur de Tunis** : analyses protéomiques, séquenceurs, microscopie électronique, chromatographie en phase liquide, irradiateur, unités de Métrologie, de biofermentation et de séquençage génétique.

### Construction de laboratoires BSL3 et BSL2 à l'Institut Pasteur de Bangui

« L'Institut Pasteur de Bangui\* en République centrafricaine, situé au cœur de l'Afrique centrale caractérisée par un écosystème équatorial et intertropical particulier, est une structure privilégiée pour la veille microbiologique. Le concept récent de maladie émergente et l'apparition de nouvelles souches résistantes ont conduit cet institut à consacrer une place importante à la veille microbiologique dans ses axes de recherche. C'est pourquoi, grâce à l'appui du ministère de la Santé français et de l'Institut Pasteur à Paris, l'Institut Pasteur de Bangui construit deux nouveaux laboratoires de sécurité niveau 2 (bactériologie) et niveau 3 (virologie) pour renforcer ses capacités de diagnostic et permettre de développer sur place et en collaboration avec d'autres équipes de l'Institut Pasteur et du RIIP des projets de recherche autour de la surveillance microbiologique dans cette région du monde. » (Interview de Mirdad Kazanji, directeur de l'Institut Pasteur de Bangui.)

\* En 2011, l'Institut Pasteur de Bangui fêtera ses cinquante ans d'existence en République centrafricaine. Ce laboratoire BSL3 sera inauguré en juin 2011.



# Hygiène, qualité, environnement et développement durable

L'étude de la dynamique de transmission des agents infectieux à partir de l'environnement implique le suivi sur le terrain des populations d'agents pathogènes, des vecteurs et des réservoirs potentiels (animaux, aliments, sols, eaux, sédiments). Par ailleurs, la compréhension de cette dynamique est essentielle afin de mettre en place des stratégies d'alerte et de lutte efficaces contre les maladies infectieuses. Au sein du RIIP, ces études se font grâce à l'implantation de laboratoires spécialisés dans l'hygiène et l'environnement.

## HYGIÈNE, QUALITÉ ET ENVIRONNEMENT : UNE PRÉOCCUPATION PARTAGÉE

Le service d'Hygiène et environnement du Centre Pasteur du Cameroun pratique plus de 10000 analyses par an en microbiologie (eaux, aliments, produits cosmétiques) et physico-chimie (eaux, aliments, expertises toxicologiques). Plusieurs projets sur la surveillance de la légionellose; les flores pathogènes présentes sur les poulets de chair au stade de l'abattage dans 11 villes situées sur quatre continents, à Cayenne et en Nouvelle-Calédonie; l'étude FRAT (Fortification Rapid Assessment Tool) dans le cadre du Programme national de fortification alimentaire; l'évaluation de l'exposition aux métaux lourds par la voie alimentaire à Yaoundé et l'atelier de formation sur les « Études de l'alimentation totale en Afrique subsaharienne » sont liés à ce service.

L'Institut Pasteur du Cambodge est impliqué dans la surveillance de la légionellose dans les eaux de distribution et les tours de refroidissement en zone tropicale avec pour objectif d'établir l'état actuel et l'étude de la faisabilité d'une mise en place d'une stratégie de surveillance au niveau national. Une autre étude porte sur la dimension socioculturelle de l'hygiène dans les soins de santé au Cambodge. En effet, la fréquence des infections du personnel hospitalier par des pathogènes sanguins est élevée dans les régions du Sud-Est asiatique. Cette étude a permis de reconsidérer l'importance de l'hygiène avec la prise de mesures pour améliorer les pratiques du contrôle des infections dans un milieu médical cambodgien.

L'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire classe au rang de ses priorités les recherches et actions liées à la maîtrise et à l'amélioration de l'environnement avec un accent particulier sur la sécurité alimentaire, les différents écosystèmes, notamment l'écosystème lagunaire. Les questions d'importance demeurent les conditions de persistance et d'émergence des agents infectieux pathogènes pour l'homme dans l'environnement, la biologie des populations microbiennes et l'écologie microbienne. Les approches utilisées sont l'approche écologique et l'approche biodiversité microbienne. Deux programmes sont mis en œuvre par l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et portent sur les pathogènes responsables des maladies liées à l'alimentation et à l'environnement.

L'Institut Pasteur de Dakar est équipé d'un laboratoire de sécurité alimentaire et d'hygiène de l'environnement (LSAHE) ayant depuis 2009 l'accréditation COFRAC selon la norme 17025.

Ce laboratoire est affilié à l'Agence sénégalaise de sécurité sanitaire des aliments et est considéré par la direction des industries de transformation de la pêche comme le laboratoire référent pour la détection des toxines marines. Le LSAHE reste un laboratoire de bactériologie, mais l'activité d'analyse d'eaux a cédé le pas sur les analyses alimentaires. Le LSAHE est associé à deux projets dans le cadre des Actions concertées interpasteuriennes, l'une sur l'évaluation quantitative des risques liés aux salmonelles et à *Campylobacter* par consommation familiale de poulets dans deux sites pilotes – Dakar (Sénégal) et Antananarivo (Madagascar) – et l'autre sur la légionellose qui associe également le Cameroun et le Cambodge. L'Institut Pasteur de Dakar travaille également sur la caractérisation de souches de *Vibrio parahaemolyticus* isolées dans les produits de la pêche et dans l'environnement marin au Sénégal.

L'Institut Pasteur de la Guadeloupe est équipé d'un laboratoire d'hygiène de l'environnement et de l'agroalimentaire qui développe les analyses des pesticides et des métaux. L'institut contribue ainsi à contrôler la qualité de l'environnement en assurant l'analyse des eaux de consommation et de baignades (qualité bactériologique et qualité physico-chimique, risque microbiologique) et la surveillance des sujets industriels et des effluents de station d'épuration. (charge organique et agents pathogènes).

Le laboratoire Hygiène et environnement (LHE) de l'Institut Pasteur de la Guyane exerce des activités de service et d'expertise en santé publique : analyses microbiologiques et chimiques des eaux et les analyses microbiologiques des aliments. La principale activité du laboratoire concerne le contrôle sanitaire des eaux. S'y ajoutent l'hygiène des aliments en industries agroalimentaires et de restauration, l'hygiène hospitalière ainsi que les analyses d'eaux résiduaires. Enfin, le LHE exerce une activité originale pour le RIIP, la microbiologie « spatiale » réalisée au profit de la société Ariane Espace.

Depuis 2008, le LHE est accrédité par le Comité français d'accréditation (COFRAC) dans le domaine de la microbiologie de l'eau et la physico-chimie des eaux. Cette accréditation a permis au laboratoire d'être agréé par la Direction générale de la santé pour le contrôle sanitaire des eaux. Le personnel du LHE assure une permanence 24 heures/24 et peut intervenir en cas de pollution des eaux, ou pour prendre en charge un pli ou un colis suspect, en collaboration avec les autres unités de l'Institut Pasteur de la Guyane.



Institut Pasteur de Madagascar.

L'Institut Pasteur de Tunis possède un laboratoire de contrôle des eaux et des denrées alimentaires qui est centre de référence national OMS pour les salmonelloses, les shigelles et le *Vibrio cholerae*.

## LE DÉVELOPPEMENT DURABLE : UNE DÉMARCHE VOLONTAIRE DE RESPONSABILITÉ SOCIÉTALE

Le développement durable répond aux besoins du présent sans compromettre la capacité des générations futures à répondre aux leurs. Il intègre la nécessité d'allier la satisfaction des besoins et notamment la satisfaction des besoins essentiels des plus démunis à qui il convient d'accorder la plus grande priorité, et la préservation de l'environnement. L'Institut Pasteur, que ce soit dans ses activités parisiennes ou dans ses relations à l'international, vise à intégrer les principes du développement durable par plusieurs approches :

- a) sur son site parisien via la démarche Campus vert qui tend notamment à renforcer les mesures destinées à réduire l'impact de ses activités sur l'environnement;
- b) à l'international via les collaborations initiées dans le RIIP pour l'optimisation de la gestion locale des déchets dangereux. Un guide *Pour une gestion durable et responsable des déchets d'activités de soins et de laboratoire* a été édité, il vise à

fournir aux instituts du RIIP et à leurs partenaires une aide à la définition et à la mise en place d'une stratégie de gestion durable des déchets d'activité de soins et de laboratoires adaptée aux politiques et conditions locales. Ce guide a été conçu comme un outil simple et pratique et apporte les informations et critères de décisions nécessaires à la mise en place d'une stratégie réaliste et respectueuse des hommes et de l'environnement.

Une mission, qui s'inscrit dans l'accompagnement des instituts du RIIP pour la gestion de leurs déchets, a été effectuée en mai 2010 à l'Institut Pasteur du Cambodge, ce pays étant le site pilote. La réglementation au Cambodge n'existe pas à l'heure actuelle, elle est en cours d'élaboration au niveau des ministères de l'Environnement et de la Santé. La gestion des déchets à l'Institut Pasteur du Cambodge sera effectuée suivant les mêmes principes que ceux en vigueur à Paris.

L'Institut Pasteur adhère, depuis 2010, au Pacte mondial des Nations unies et à ses 10 principes relatifs aux droits de l'homme, droits du travail, protection de l'environnement et lutte contre la corruption. Et enfin, dans le cadre d'une démarche volontaire, l'Institut Pasteur a également fait évaluer, selon la méthode d'évaluation AFAQ 26000 (AFNOR Certification), son degré de maturité en matière de responsabilité sociétale. Cette évaluation a permis une mise en exergue des points forts et des points sensibles de l'Institut Pasteur en la matière.

# remerciements...

Nous souhaitons adresser nos remerciements particuliers à un grand nombre de collaborateurs pour leur aide à la rédaction, à la relecture et à la réalisation de ce rapport 2010 du Réseau international des Instituts Pasteur.

## RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR

Tous les directeurs des instituts ainsi que les correspondants communication, Benoit Garin (Institut Pasteur de Madagascar), Chokry Bahloul (Institut Pasteur de Tunisie), Philippe Dussart (Institut Pasteur de la Guyane), Mathurin Tejiokem (Centre Pasteur du Cameroun), Eric Nerrienet (Institut Pasteur du Cambodge), Ke Lan (Institut Pasteur de Shanghai), Richard Njouom (Centre Pasteur du Cameroun).

Tous les collaborateurs et les populations des pays du RIIP.

## INSTITUT PASTEUR

- Hervé Bourhy, Agata Budkowska, Nathalie Desnoyès, Marc Grandadam, Nathalie Pardigon, Pascal Pineau, Anavaj Sakuntabhai, François-Xavier Weill, Yu Wei.

- La Division International : Guillaume Castel, Eliane Coëffier, Magali Herrant, Marc Jouan, Aurélien Lambert, Ronald Perraut, Olivier Rescanière, Jérôme Salomon, Maud Seguy, Kathleen Victoir.

- Tous nos collaborateurs à l'Institut Pasteur.

## ET AUSSI

L'agence de traduction id2m et l'agence Avantgarde.

# ... et partenaires

## MINISTÈRES ET AGENCES EN FRANCE ET À L'INTERNATIONAL

- Agence française pour le développement (AFD)
- American Centers for Disease Control (CDC)
- Department of Health and Social Services (DHSS)/ASPR
- Friends of the Global Fund
- Mexican National Council for Science and Technology (CONACYT)
- Ministère français des Affaires étrangères et européennes (MAEE)
- Ministère français de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR)
- Ministère français de la Santé
- Ministères des pays des instituts du RIIP
- Medical Research Council (MRC)
- National Institute of Infectious Diseases (NIID), Japan
- Japanese Research Institution for Science and Technology (RIKEN)
- Union pour la Méditerranée (UPM)
- U.S. Agency for International Development (USAID)

Numerous French national research institutions – CEA, CIRAD, CNES, CNRS, IFREMER, INRA, INRIA, INSERM, InVS, IRD, IRES, IMMI – and agencies – ANR, ANRS, AIRD

## ORGANISATIONS INTERNATIONALES

- Organisation mondiale de la santé (OMS)
- Union européenne (UE)
- National Health Institutes (NIH)
- European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)
- Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI)

## FONDACTIONS, ASSOCIATIONS ET ORGANISATIONS NON GOUVERNEMENTALES

- Agence universitaire de la francophonie (AUF)
- Agence de médecine préventive (AMP)
- Bill & Melinda Gates Foundation
- Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)
- Fondation BNP Paribas
- Fondation EDF
- Fondation de France
- Fondation Mérieux
- Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale
- Fondation Sanofi Espoir
- Fondation Total

- Médecins sans frontières (MSF)
- Medical Research Council (MRC)
- Multilateral Initiative on Malaria (MIM)
- Rockefeller Foundation
- Wellcome Trust

## SECTEUR PRIVÉ

- Air France
- Areva
- AXA
- EDF
- Institut Mérieux
- Sanofi-Pasteur
- Veolia

# liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AFD</b>	Agence française de développement
<b>ANRS</b>	Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales
<b>BCG</b>	Bacille Calmette-Guérin (vaccin contre la tuberculose)
<b>BSL</b>	Biosafety Laboratory Level 2 (BSL2) or Level 3 (BSL3)/Laboratoire de biosécurité niveau 2 (BSL2) ou 3 (BSL3)
<b>CERMES</b>	Centre de recherche médicale et sanitaire (Niamey, Niger)
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>ChARLI</b>	Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries: an international cohort study
<b>CIBU</b>	Cellule d'intervention biologique d'urgence (Institut Pasteur)
<b>CIRAD</b>	Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement
<b>CNR</b>	Centre national de référence
<b>DHHS</b>	Department of Health and Human Services – Département américain de la Santé
<b>EPI</b>	Programme étendu de vaccination des Nations unies
<b>FACS</b>	Fluorescence Activated Cell Sorting
<b>FAO</b>	Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
<b>FIOCRUZ</b>	Fondation Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro, Brésil)
<b>FSP</b>	Fonds de solidarité prioritaire
<b>GLODEN</b>	Global Network for Dengue Research
<b>HPLC</b>	Appareil à chromatographie en phase liquide
<b>IMMI</b>	Institut de microbiologie et des maladies infectieuses
<b>INSERM</b>	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>NCLE</b>	National Center for Laboratory and Epidemiology (Vientiane, Laos)
<b>NIH</b>	National Institutes of Health (Bethesda, États-Unis)
<b>NIHE</b>	Institut national d'hygiène et d'épidémiologie (Hanoi, Vietnam)
<b>OIE</b>	Organisation mondiale de la santé animale
<b>ONG</b>	Organisations non gouvernementales
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PCR-(RT)</b>	Amplification en chaîne par polymérase (en temps réel)
<b>PDVI</b>	Initiative pour un vaccin pédiatrique contre la dengue
<b>PTR</b>	Programme transversal de recherche
<b>RIIP</b>	Réseau international des Instituts Pasteur
<b>RIKEN</b>	Japanese Research Institution for Science and Technology
<b>SRL</b>	Laboratoires supranationaux de référence
<b>TDR</b>	Test de diagnostic rapide
<b>TDR</b>	Programme spécial des Nations unies de recherche et de formation concernant les maladies tropicales

Division International, Institut Pasteur • **Conception et réalisation** : avantgarde – tél. : 01 45 74 61 61  
 • **Impression** : Galaxy Imprimeurs – tél. : 02 43 47 03 30 • **Crédits photos** : Institut Pasteur • Réseau international des Instituts Pasteur  
 • William Beaucardet : couverture, 2<sup>e</sup> de couverture, Alice Dautry (p.02), Françoise Barré-Sinoussi (p.03) et pipette (p.29).



Ce rapport a été imprimé sur du papier recyclé.

Juin 2011



**Division International, Institut Pasteur**

25-28, rue du Docteur-Roux – 75724 Paris Cedex 15  
Tél. : +33 (0)1 40 61 36 92 – Fax : +33 (0)1 45 68 89 52  
**reseau@pasteur.fr**