

# RIIP

Réseau  
International  
des Instituts Pasteur

2012  
RAPPORT



32  
instituts  
dans le monde



## Sommaire

- 01** ÉDITOS
- 04** UN RÉSEAU MONDIAL
- 06** FAITS MARQUANTS
- 12** RENCONTRE AVEC LES CHERCHEURS DU RÉSEAU
- 52** GROUPES À 4 ANS
- 54** PROGRAMME INTERNATIONAL DE FORMATION
- 60** REMERCIEMENTS ET PARTENAIRES

# Une communauté internationale mobilisée pour les plus vulnérables

●● ALICE DAUTRY DIRECTRICE GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR



**L**e Réseau International des Instituts Pasteur rassemble 32 instituts dans le monde. Au-delà des structures, il s'agit d'une vaste communauté humaine et scientifique mobilisée dans des projets internationaux communs de recherche et de santé publique. Au sein de ce vaste réseau, l'Institut Pasteur anime de nombreuses et étroites collaborations scientifiques entre les instituts du Réseau International des Instituts Pasteur. Il assure également la direction scientifique et administrative de 14 d'entre eux. Cette relation privilégiée permet l'élaboration d'une programmation scientifique du réseau international, qui implique également de nombreux partenaires extérieurs.

Le renforcement et l'animation du Réseau International des Instituts Pasteur se font autour de trois axes principaux : le recrutement et la formation de chercheurs ; le renforcement des moyens et équipements techniques autour de projets majeurs ; le développement de collaborations internationales. Le Réseau International des Instituts Pasteur a fait le choix de nouer des liens étroits avec de grands partenaires internationaux. La recherche, en vue de lutter contre les maladies, passe en effet par la mise en place d'actions communes, avec des acteurs diversifiés, régionaux et internationaux. Seule la coalition des compétences, ainsi que des moyens humains et financiers diversifiés, permettra de relever les défis de santé publique des prochaines années. L'association Pasteur International Network, qui a pour objectif de faciliter le développement de projets impliquant plusieurs membres du réseau international et d'autres partenaires, a débuté ses activités. En outre, de nombreuses collaborations internationales ont été nouées, avec l'OMS en 2012 par

exemple, afin d'aider les pays à renforcer leurs capacités de surveillance, de détection et de réponse en application du Règlement sanitaire international.

Afin que le progrès scientifique puisse bénéficier au plus grand nombre, le réseau des Instituts Pasteur apporte un soin tout particulier à la formation scientifique et technique. Certains instituts ont ainsi commencé à utiliser la plate-forme de e-learning, créée pour la formation des personnels. Afin de permettre aux chercheurs originaires des pays les moins avancés de travailler dans leur pays d'origine, en leur garantissant les moyens d'effectuer leurs recherches dans de bonnes conditions, un nouveau programme a été conçu en 2012. Il permet de constituer des groupes de recherche indépendants, soutenus pour un projet de quatre ans, dirigés par des chercheurs retournant dans leur pays ou région d'origine. Deux chercheurs ont ainsi été sélectionnés en 2012 pour diriger un groupe en Afrique.

●● *Seule la coalition des compétences, ainsi que des moyens humains et financiers diversifiés, permettra de relever les défis de santé publique des prochaines années.* ●●

Il convient également de noter que le Prix Dedonder-Clayton récompense la qualité des travaux scientifiques de jeunes chercheurs talentueux de pays en voie de développement dans le domaine de la recherche sur le VIH/sida et les maladies infectieuses. Il a été remis pour la première fois en 2012 à deux chercheurs du Centre Pasteur du Cameroun et de l'Institut Pasteur du Cambodge. Concernant le renforcement des moyens, je voudrais souligner que, depuis plusieurs années, les Instituts Pasteur se sont modernisés et se sont dotés de meilleurs moyens techniques et technologiques. Ainsi, des laboratoires de sécurité P3 ont été construits au Cambodge, en République centrafricaine et en Côte d'Ivoire.

Animé par l'éthique et le respect des valeurs pasteurienne, le Réseau International des Instituts Pasteur, avec ses nombreuses collaborations, 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, ainsi que pour la formation des techniciens, ingénieurs et doctorants dans chacune des régions où il est implanté. Le Réseau International des Instituts Pasteur constitue ainsi un outil de collaboration unique et, plus largement, un vecteur de progrès bénéficiant au plus grand nombre.

# Des scientifiques aux avant-postes

●● FRANÇOISE BARRÉ-SINOSSI PRÉSIDENTE D'HONNEUR DU RIIP ET PRIX NOBEL DE MÉDECINE EN 2008



tifiques, biologistes, médecins et personnels soignants. Ce bénéfice peut s'étendre au-delà de leur pays d'implantation par le biais de formations régionales ou de collaborations engagées avec d'autres instituts du réseau. Par sa nature même et l'application de ses valeurs de solidarité, le RIIP est un outil formidable de promotion des coopérations Sud-Sud.

●● *Par sa nature même et l'application de ses valeurs de solidarité, le RIIP est un outil formidable de promotion des coopérations Sud-Sud.* ●●

**N**ous venons de célébrer, au mois de mai dernier, le 30<sup>e</sup> anniversaire de l'identification du virus du sida. Une des leçons que nous a enseignée ce qui s'est avéré être une des pandémies les plus mortelles de notre histoire moderne est à quel point nous sommes vulnérables face à l'émergence ou la réémergence de pathologies infectieuses. Nous le savons aujourd'hui, et les années qui viennent de s'écouler nous l'ont largement démontré, les agents pathogènes peuvent frapper n'importe où, à tout moment. Du fait de la faiblesse de leurs systèmes de santé, les pays les plus défavorisés paient le plus lourd tribut aux maladies infectieuses. Les grandes maladies de la pauvreté que sont le paludisme, la tuberculose et le VIH, ou encore les hépatites virales, y font toujours des millions de victimes chaque année. C'est justement une mission essentielle du Réseau International des Instituts Pasteur que d'accompagner ces pays dans la réponse aux problèmes sanitaires qui les frappent et de les préparer à faire face à l'urgence de nouvelles menaces.

Les acteurs du RIIP sont aux avant-postes pour détecter les épidémies, alerter les autorités de santé et apporter une réponse adaptée pour enrayer leur développement. Au travers des interventions de santé publique et des programmes de recherche qui sont développés en partenariat avec les autorités nationales et les structures sanitaires locales, les instituts du réseau participent au renforcement des capacités et au transfert de technologies auprès de jeunes scien-

La recherche est d'autant plus importante que l'expérience nous a démontré à maintes reprises l'impact bénéfique de cette activité sur la structuration des services de santé. En participant à des recherches cliniques qui imposent une forte exigence de qualité et de standardisation, ces services acquièrent une expertise et mettent en place une organisation et des méthodes de travail qui répondent aux normes internationales. *In fine*, ces programmes de recherche permettent l'amélioration directe et au long cours du dépistage, des soins et de la prise en charge globale des patients.

À ce titre, n'oublions pas que la société civile peut être acteur à part entière de la santé publique. Elle a joué un rôle majeur dès les premières années de l'épidémie de sida. Loin de se cantonner à un rôle social ou politique, les associations de lutte contre le VIH sont devenues au fil des années de véritables acteurs de la santé publique et de la recherche. Dans de nombreux pays à ressources limitées, des représentants de la société civile s'organisent en appui aux services publics, participent à l'éducation, à la prévention, au dépistage et aux soins communautaires de l'infection VIH et d'autres infections et accompagnent la prise en charge thérapeutique des patients. Le renforcement des liens entre les instituts du réseau et les communautés ou les associations locales, quelles que soient les pathologies, ne peut qu'être bénéfique à tous et en premier lieu aux patients.

# Pasteuriens dans le monde : les **NOUVEAUX VISAGES** du RIIP

●● **MARC JOUAN** SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR



**D**epuis 2010, le réseau international a connu une série importante de développements : l'ouverture d'un nouvel Institut Pasteur au Laos, l'inauguration du nouvel Institut Pasteur de Shanghai, la signature d'un accord-cadre avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un positionnement affirmé dans les problématiques de santé internationale et le développement de nouveaux programmes internationaux de recherche sur les maladies infectieuses...

Au cœur de ces développements, une priorité : répondre aux défis posés par les maladies infectieuses. Cette réponse intègre la prise en compte d'environnements en pleine mutation : croissance démographique, urbanisation grandissante, changements économiques, bouleversements écologique et politique. Le choix de renforcer les capacités locales de diagnostic, la mise en place ou l'appui à des programmes de surveillance répond aux attentes du Règlement sanitaire international. Souvent méconnu, le rôle du laboratoire devient essentiel non seulement dans la prise en charge médicale mais également dans l'optimisation des réseaux de surveillance.

●● *L'assise du réseau réside dans la pérennité des structures et l'engagement des chercheurs.* ●●

Les équipes du réseau international ont été ainsi mobilisées lors d'alertes épidémiques liées aux virus aviaires de la grippe (Cambodge), aux entérovirus (Vietnam, Cambodge), à la peste en Amérique du Sud...

Cette mobilisation n'est possible qu'avec l'implication de partenaires internationaux. L'AFD soutient un projet nouveau sur l'évaluation des risques en santé induits par les bouleversements des écosystèmes secondaires aux évolutions économiques en Asie du sud-est. Les ministères français des Affaires étrangères et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le département américain de Santé s'appuient sur le réseau international afin de faire face aux enjeux de la mondialisation des maladies infectieuses.

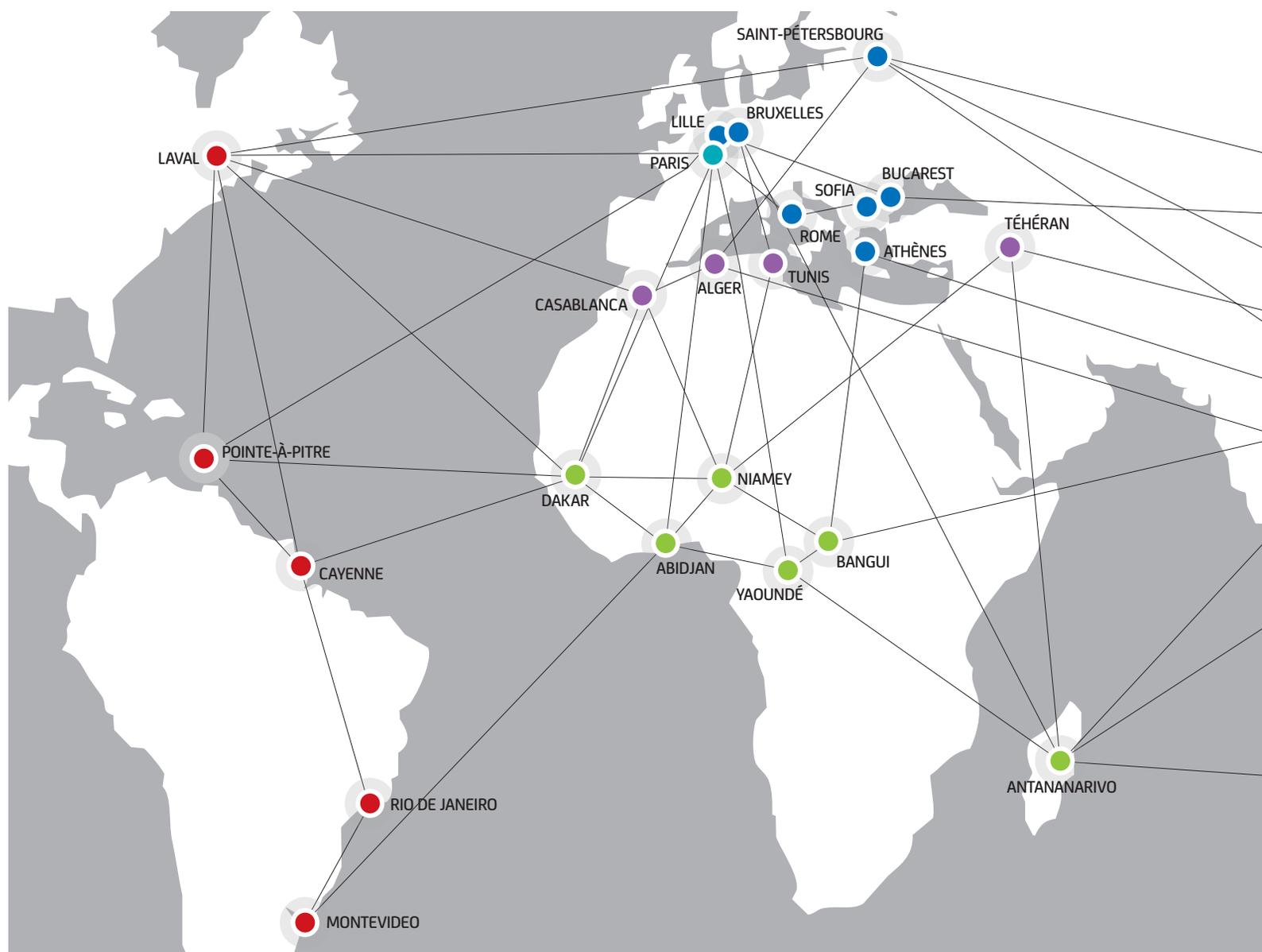
Le Réseau International des Instituts Pasteur a fait de la recherche l'un des axes prioritaires de la réponse aux maladies infectieuses. Cette recherche, étroitement liée aux besoins de santé des pays, concerne des enjeux de santé internationale, liés à la pauvreté (sida, tuberculose et paludisme) ou les grandes causes de mortalité et de morbidité pédiatriques. De nombreuses équipes en Afrique et en Asie travaillent également à l'identification de pathogènes émergents, des anthroponoses et des maladies à transmission vectorielle, ainsi qu'à la compréhension des facteurs de risques de ces émergences. Enfin, l'étude des résistances aux anti-infectieux et la lutte contre les maladies infectieuses négligées dans les pays du Sud (rage, arboviroses, hépatites virales, leishmanioses, ulcère de Buruli...) constituent les autres axes de recherche actuellement développés.

Trente-deux instituts, vingt-cinq pays, des environnements multiples. L'assise du réseau réside dans la pérennité des structures et l'engagement des chercheurs. Le renforcement des ressources humaines est l'une des priorités du réseau. Il s'adresse autant aux jeunes scientifiques qui souhaitent développer une recherche au cœur des zones d'endémie qu'à ceux désireux de venir partager, dans leur pays d'origine, leur connaissance après une première expérience internationale.

Dans ce rapport sont mis à l'honneur celles et ceux qui font le réseau international. Ces portraits de chercheurs, femmes et hommes, illustrent une recherche qui évolue dans des contextes de grande diversité mais se retrouve dans une mission commune : celle d'une aventure humaine qui les prolonge et est l'essence même du réseau international.

# Un réseau mondial

Le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) est un partenariat de 32 instituts de recherche et de santé publique répartis sur les cinq continents, né de la vision de Louis Pasteur de participer à la lutte contre les maladies infectieuses par une activité de recherche de grande qualité.



## Europe

- **FRANCE - PARIS**  
INSTITUT PASTEUR
- **BELGIQUE**  
INSTITUT SCIENTIFIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE<sup>(1)</sup>
- **BULGARIE**  
INSTITUT STEPHAN ANGELOFF
- **FRANCE**  
INSTITUT PASTEUR DE LILLE
- **GRÈCE**  
INSTITUT PASTEUR HELLÉNIQUE
- **ITALIE**  
INSTITUT PASTEUR – FONDATION CENCI BOLOGNETTI
- **ROUMANIE**  
INSTITUT CANTACUZÈNE
- **RUSSIE**  
INSTITUT PASTEUR DE SAINT-PÉTERSBOURG

## Amériques

- **BRÉSIL**  
FONDATION OSWALDO CRUZ<sup>(1)</sup>
- **CANADA**  
INRS-INSTITUT ARMAND-FRAPPIER
- **GUADELOUPE**  
INSTITUT PASTEUR DE LA GUADELOUPE
- **GUYANE**  
INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE
- **URUGUAY**  
INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO

## Afrique

- **CAMEROUN**  
CENTRE PASTEUR DU CAMEROUN
- **CÔTE D'IVOIRE**  
INSTITUT PASTEUR DE CÔTE D'IVOIRE
- **MADAGASCAR**  
INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR
- **NIGER**  
CERMES<sup>(3)</sup>
- **RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE**  
INSTITUT PASTEUR DE BANGUI
- **SÉNÉGAL**  
INSTITUT PASTEUR DE DAKAR

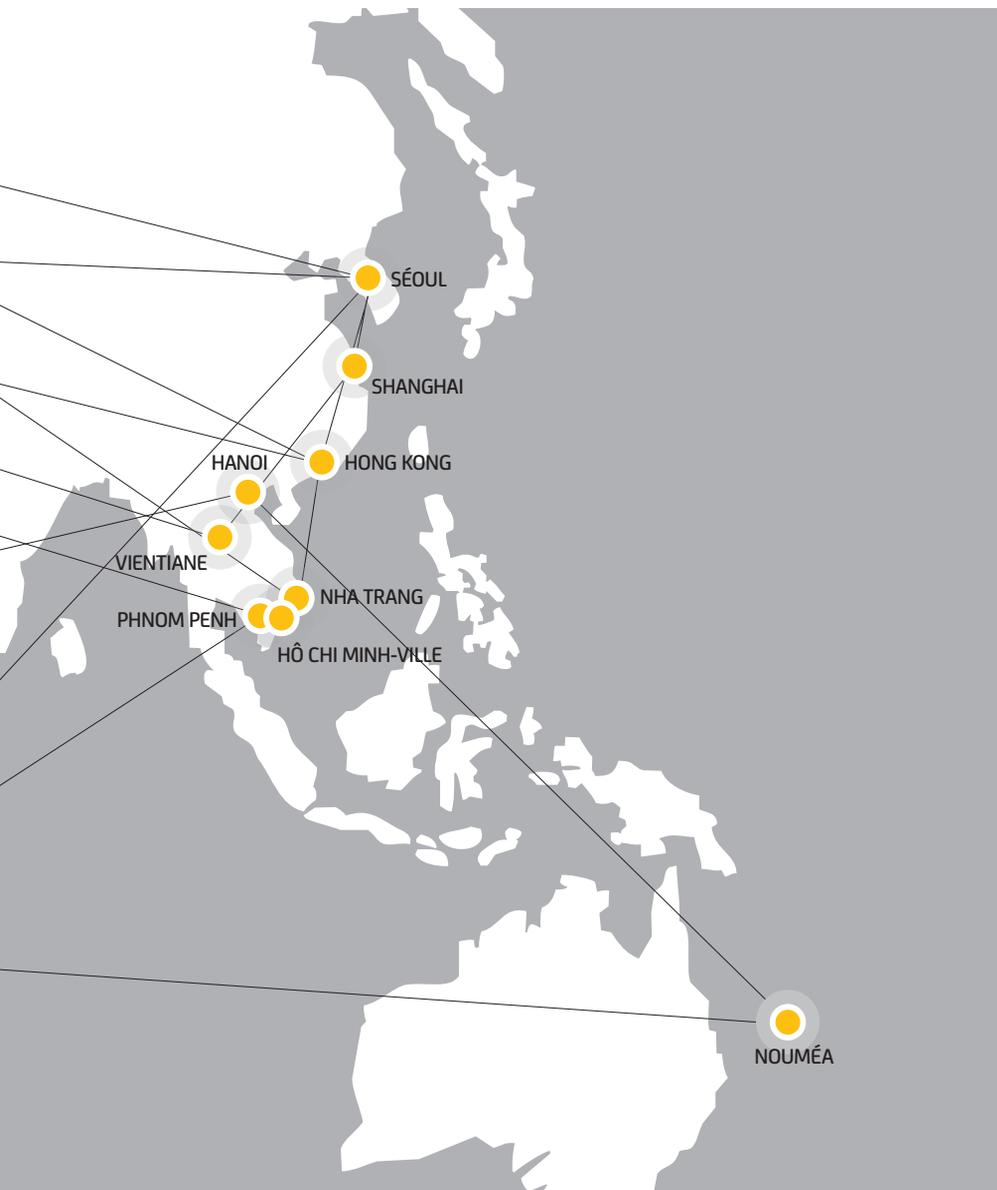
## MATI<sup>(2)</sup>

- **ALGÉRIE**  
INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE
- **IRAN**  
INSTITUT PASTEUR D'IRAN
- **MAROC**  
INSTITUT PASTEUR DU MAROC
- **TUNISIE**  
INSTITUT PASTEUR DE TUNIS

## Asie

- **CAMBODGE**  
INSTITUT PASTEUR DU CAMBODGE
- **CHINE**  
INSTITUT PASTEUR DE SHANGHAI  
ACADÉMIE DES SCIENCES DE CHINE  
CENTRE DE RECHERCHE UNIVERSITÉ DE HONG KONG-PASTEUR
- **CORÉE**  
INSTITUT PASTEUR DE CORÉE
- **LAOS**  
INSTITUT PASTEUR DU LAOS
- **NOUVELLE-CALÉDONIE**  
INSTITUT PASTEUR DE NOUVELLE-CALÉDONIE
- **VIETNAM**  
INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE ET D'ÉPIDÉMIOLOGIE (HANOÏ)  
INSTITUT PASTEUR DE HÔ CHI MINH-VILLE  
INSTITUT PASTEUR DE NHA TRANG

1. Institution correspondante.
2. Maroc, Algérie, Tunisie, Iran.
3. Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES)



32  
instituts  
dans le monde



# Faits marquants

Le Réseau International des Instituts Pasteur rassemble 32 instituts. Au-delà des structures, il s'agit d'une vaste communauté humaine et scientifique mobilisée dans des projets internationaux de recherche et de santé publique. Sur les cinq continents, les années 2011 et 2012 ont affiché une actualité scientifique riche, marquée par de nombreux événements et coopérations.

## INAUGURATIONS

### Laos : 32<sup>e</sup> institut du RIIP 1

L'Institut Pasteur du Laos a été inauguré en janvier 2012, à Vientiane. Dirigé par Paul Brey, ce centre a pour principale mission de prévenir les risques de pandémie au Laos et en Asie du Sud-Est, région particulièrement touchée par les maladies comme le chikungunya, l'encéphalite japonaise ou encore la dengue et le paludisme. Avec ses 1 600 m<sup>2</sup> de laboratoires et ses 60 collaborateurs, il vient accroître les capacités de recherche du pays et son autonomie en termes de diagnostic et de prévention. En novembre 2012, cet institut a reçu le président de la République, François Hollande, en visite officielle au Laos.

### Bangui : deux laboratoires de haute sécurité

Le 1<sup>er</sup> juillet 2011, deux laboratoires de haute sécurité BSL2 et BSL3 financés par le ministère français du Travail, de l'Emploi et de la Santé ont été inaugurés à l'Institut Pasteur de Bangui, en présence de la directrice générale de l'Institut Pasteur, Alice Dautry, et d'ambassadeurs et représentants d'institutions nationales et internationales. Mirdad Kazanji, directeur de

l'Institut Pasteur de Bangui, indique : « Ces deux laboratoires de biosécurité de niveaux 2 et 3 renforceront nos capacités de diagnostic et autoriseront des recherches approfondies dans le domaine des maladies virales et bactériennes émergentes et sur le VIH/sida. »

### Institut Pasteur de Shanghai : création d'un incubateur 3

L'Institut Pasteur de Shanghai a développé en mars 2011 un incubateur et accélérateur d'entreprises de biotechnologie : Advance BioChina. Il pourra accueillir jusqu'à 25 entreprises du monde entier, qui pourront se développer au cours des cinq prochaines années. Institut de recherche à but non lucratif, l'Institut Pasteur de Shanghai a été fondé en 2004 par l'Académie des sciences de Chine, le gouvernement municipal de Shanghai et l'Institut Pasteur. Son directeur général, Ralf Altmeyer, a précisé que les entreprises incubées « bénéficieront de [leur] savoir-faire et de [leur] expertise en Chine, ainsi que de [leurs] plates-formes technologiques ». L'Institut Pasteur de Shanghai – Académie des Sciences de Chine (IPS-CAS) a inauguré ses nouveaux locaux dans le centre de Shanghai, en présence du président de la République française Monsieur François Hollande, le 26 avril 2013.



### Nouvelle-Calédonie : premier laboratoire de haute sécurité biologique

Le laboratoire de haute sécurité biologique BSL2 de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie a été inauguré le 22 février 2012. Ce laboratoire permet de prendre en charge le diagnostic des virus respiratoires, la recherche sur les arbovirus (dengue et chikungunya) et l'étude de la résistance aux antituberculeux. Il soutient la coopération régionale entre l'IP de Nouvelle-Calédonie et la Communauté du Pacifique qui anime le Réseau océanien de surveillance de la santé publique et le réseau LabNet.

### Centre Pasteur du Cameroun : rénovation des laboratoires de virologie

Suite à la rénovation des laboratoires de virologie, le Centre Pasteur du Cameroun a été inauguré, le 26 janvier 2012, par le ministre de la Santé publique, André Mama Fouda, et par Françoise Barré-Sinoussi. Ces travaux ont bénéficié d'un financement de la Fondation Total dans le cadre de la mise en œuvre de l'accord de synthèse de mécénat entre Total Cameroun et le Centre Pasteur du Cameroun.

## ANNIVERSAIRES

### L'Institut Pasteur de Bangui fête ses 50 ans

Le 25 février 2011, l'Institut Pasteur de Bangui a célébré ses cinquante ans d'existence en République centrafricaine. Cet anniversaire lui a donné l'occasion de se placer sur le devant de la scène scientifique nationale et internationale afin de rendre visibles l'ensemble de ses activités de recherche, de formation et de santé publique au bénéfice de la population centrafricaine.

### La Côte d'Ivoire souffle ses 40 bougies

Créé en 1972, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire a fêté ses 40 ans avec l'inauguration d'un nouveau laboratoire de sécurité de niveau 3 pour la tuberculose multirésistante. Cette maladie est un problème majeur dans le pays en raison notamment de la coinfection avec le virus du sida. Pour Mireille Dosso, directrice de l'institut, « ce nouvel outil permettra un meilleur diagnostic de la tuberculose, notamment chez les enfants ». Malgré la crise politique, économique et sociale qui a sévèrement touché le pays, le dynamisme de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire ne s'est pas démenti.

### Institut Pasteur de Hô Chi Minh-Ville : 120 ans déjà!

L'Institut Pasteur de Hô Chi Minh-Ville au Vietnam, créé par Albert Calmette en 1891, a célébré le 18 novembre 2011 son 120<sup>e</sup> anniversaire en présence de la ministre de la Santé, Nguyen Thi Kim Tien, et de représentants de nombreuses institutions scientifiques françaises et internationales. Le colloque scientifique associé à cette cérémonie dédié aux pathologies émergentes a confirmé le rôle actif de l'Institut Pasteur de Hô Chi Minh-Ville dans la surveillance et la recherche sur les maladies infectieuses au Vietnam et en Asie du Sud-Est.

### Montevideo : du haut de ses 5 ans

L'Institut Pasteur de Montevideo, créé en 2006, a célébré le mardi 6 décembre 2011 son 5<sup>e</sup> anniversaire. Son directeur, Luis Barbeito, a commenté les avancées technologiques et scientifiques de l'institut depuis sa création et présenté ses futurs projets phares. L'IP Montevideo est composé de neuf plates-formes technologiques, deux laboratoires et cinq groupes de jeunes scientifiques. C'est le premier institut du RIIP présent dans un pays hispanophone.



## ●● SIGNATURES D'ACCORDS

### Risques épidémiques : accord de collaboration avec l'OMS

L'Institut Pasteur et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont signé en septembre 2012 un accord de collaboration visant à soutenir les pays dans leur gestion des risques de propagation des épidémies. Le programme devrait ainsi permettre de renforcer leurs capacités de surveillance, d'alerte et de détection, via l'application des principes du Règlement sanitaire international de l'OMS.

L'accord prévoit également la mise en place de programmes de formation aux techniques de laboratoire et à l'épidémiologie de terrain, ainsi que la surveillance et le contrôle des vecteurs et des réservoirs, domaines sur lesquels l'Institut Pasteur et le réseau à l'international apporteront leur expertise technique.

### Accord avec le Cirad 7

Le 10 octobre 2012, l'Institut Pasteur et le Cirad (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement) ont signé un accord-cadre pour renforcer leur coopération scientifique internationale.

## ●● INTERVENTIONS

### Chikungunya en Nouvelle-Calédonie

En février 2011, les autorités sanitaires de Nouvelle-Calédonie ont annoncé le premier cas autochtone de chikungunya. Près d'une trentaine de cas a ensuite été confirmée biologiquement par l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. Cet institut, en association avec le Centre national de référence des arbovirus et la plate-forme Génotypage des pathogènes (PF8) de l'Institut Pasteur à Paris, a procédé à l'analyse moléculaire du virus issu de ce premier cas autochtone. Les résultats obtenus ont permis de préciser que cette souche virale de chikungunya appartenait au linéage asiatique, contrairement à celle qui a circulé dans l'océan Indien et qui appartenait au linéage d'Afrique de l'Est, centrale et du Sud. Ce résultat confirme l'origine asiatique du virus présent actuellement en Nouvelle-Calédonie.

### Méningites bactériennes en Afrique subsaharienne

Une épidémie de méningites bactériennes a affecté le Bénin, le Burkina Faso, le Tchad, la Côte d'Ivoire et le Ghana entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 11 mars 2012 (6 685 cas de méningites dont 639 décès). L'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire a participé activement à la confirmation des cas. Avec l'appui de l'Agence de médecine préventive (AMP) et son labomobile, des missions ont été effectuées dans les foyers épidémiques afin de rendre le diagnostic bactériologique, d'aider au diagnostic moléculaire par le CNR à Paris et de renforcer les capacités des techniciens sur place. La confirmation de la cause étiologique, *N. meningitidis* W135, a conduit à la commande de vaccins tétravalents et à la riposte vaccinale dans cette zone centre-nord à risque.



8



9



10

## ●● FORMATIONS

### La formation à l'honneur au Niger 10

Le Cermes, Centre de recherche médicale et sanitaire (Niamey, Niger), a inauguré en 2012 le centre Pierre et Anne-Marie Moussa dédié à la formation et à l'accueil des stagiaires. Ce centre va permettre de soutenir le développement de la recherche et de l'enseignement en Afrique. Un cours dédié aux problématiques « santé et environnement » y a été organisé. Dans le processus d'amélioration des soins de santé et de la riposte aux épidémies, la formation des jeunes et des professionnels de la santé est un atout capital pour le Niger et les pays de la région. La fondation Areva a également soutenu la réalisation d'un enseignement dans le cadre de la lutte contre le paludisme.

### Dengue et West Nile sous surveillance en Méditerranée

Depuis 2006, le réseau EpiSouth fédère la surveillance sanitaire dans la région méditerranéenne. Depuis 2010, l'implication de l'Institut Pasteur et de la Turkish Public Health Institution a permis la mise en place d'un réseau méditerranéen de laboratoires pour la détection des risques infectieux, notamment liés au virus West Nile, à celui de la dengue et aux risques de biosécurité. En juillet 2012, la première formation « Dengue et biosécurité » a été organisée à Paris avec la participation de 17 pays du pourtour méditerranéen.

### Forte présence des pays du «Sud» à la formation du réseau GFN

L'Institut Pasteur de Madagascar a organisé le troisième cours régional de la zone océan Indien sur la surveillance des infections d'origine alimentaire, « Global Food-borne Infections Network (GFN) », sous l'égide de l'OMS et de la Division International de l'Institut Pasteur à Paris. Ce cours a regroupé 24 participants

provenant des structures de santé des Comores, de Maurice et des Seychelles, mais également de Madagascar et de République centrafricaine.

### L'épidémiologie s'invite à Dakar

Un atelier de formation à l'utilisation du logiciel R s'est tenu à l'Institut Pasteur de Dakar du 7 au 11 mai 2012. Organisé et animé par Vincent Richard de l'Unité d'épidémiologie des maladies infectieuses et financé par le Réseau International des Instituts Pasteur, cet atelier a réuni 11 scientifiques du RIIP (IP Madagascar, IP Algérie, IP Côte d'Ivoire, IP Dakar et CERMES) ainsi que des scientifiques sénégalais de l'université Cheikh Anta Diop, du CHU de Fann, du programme national de lutte contre les infections nosocomiales et de l'Institut de santé et développement. Cet atelier a permis aux différents participants d'acquérir une autonomie dans la programmation avec le logiciel R. Au sein des instituts du RIIP représentés, l'atelier se prolonge par la mise en place de formations par visioconférence destinées aux scientifiques de ces instituts avec l'aide des personnels déjà formés.

### Hô Chi Minh-Ville accueille un atelier international en recherche clinique

Du 17 au 21 septembre 2012, l'atelier international sur les « méthodes épidémiologiques pour la recherche en santé » s'est tenu au centre d'enseignement de l'Institut Pasteur de Hô Chi Minh-Ville (Vietnam). Objectif : transmettre les connaissances pratiques et basiques pour l'élaboration et l'application de plans d'étude dans le domaine de la recherche clinique sur les maladies infectieuses. Cet atelier a regroupé 34 étudiants de la région Asie-Pacifique incluant le Cambodge, la Chine, la Nouvelle-Calédonie, l'Indonésie, le Laos, le Myanmar, les Philippines, la Thaïlande et le Vietnam travaillant dans des ONG internationales, des ministères de la santé, des universités et à l'Institut Pasteur d'Hô Chi Minh-Ville.



## ● PROJETS

### Maladie pieds-mains-bouche au Cambodge : une collaboration internationale gagnante!

Les pays asiatiques ont constaté en 2012 une progression constante des infections par l'entérovirus 71 (EV71), agent causal majeur de la maladie pieds-mains-bouche, notamment en Chine et au Vietnam. Les premiers cas sont apparus au Cambodge en avril 2012. Les liens scientifiques étroits entre les Instituts Pasteur du Cambodge et de Shanghai ont permis d'assurer une réponse rapide et efficace à ce nouveau défi. Les génomes entiers séquencés rapidement grâce à une collaboration internationale (Instituts Pasteur du Cambodge, de Shanghai et Paris et université de Hong Kong) sont presque identiques au génotype C4 des virus isolés en Chine et au Vietnam. Les chercheurs du RIIP se mobilisent désormais pour identifier les facteurs de risque associés à la sévérité de cette épidémie. Dans un environnement international compétitif, ce succès collectif démontre de nouveau la solidité du RIIP et sa forte intégration dans le tissu médical et scientifique régional.

### La Guyane s'engage dans un plan d'élimination du paludisme

Encouragées par la baisse de l'incidence du paludisme dans le pays au cours de la dernière décennie, les équipes de l'Institut Pasteur de la Guyane sont fortement impliquées, aussi bien pour la surveillance que pour la recherche, en parasitologie (étude des résistances aux antipaludiques et dynamique des populations parasitaires) et en entomologie médicale (étude des moustiques vecteurs et de leur résistance aux insecticides). En 2012, une convention a été signée entre l'Institut Pasteur et le service de santé des armées pour mener un ambitieux programme de recherche sur le parasite *Plasmodium vivax*.

### Paludisme : la lutte sur tous les fronts en Afrique

Depuis 2002, le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme soutient de nombreux programmes auprès des pays les plus touchés. En 2012, plusieurs projets soumis par le Réseau International des Instituts Pasteur et visant à combattre le paludisme ont été sélectionnés pour être financés par l'initiative 5 %, dispositif de contribution indirecte de la France au Fonds mondial mis en place par le ministère des Affaires étrangères français. L'Institut Pasteur de Madagascar pourra ainsi coordonner une vaste étude multidisciplinaire en Afrique, en collaboration notamment avec le Centre Pasteur du Cameroun, le Cermes (Niger) et l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. Les projets du Cermes (surveillance des résistances aux antipaludiques en Afrique), de l'Institut Pasteur du Laos (entomologie médicale) et de l'Institut Pasteur du Cambodge (étude des réservoirs du parasite) ont également été retenus.

## ● RÉUNIONS

### Le 45<sup>e</sup> conseil des directeurs du RIIP (Corée) : la biotechnologie à l'honneur 9 11

Le 45<sup>e</sup> conseil des directeurs a réuni les directeurs des Instituts du RIIP les 24-26 septembre 2012 à l'Institut Pasteur de Corée. À cette occasion, une journée complète a été consacrée à un colloque scientifique international intitulé « Besoins médicaux non satisfaits et innovations technologiques ».

### Institut Pasteur de Montevideo : acte II 13

L'Institut Pasteur de Montevideo a organisé la deuxième réunion régionale Amériques « Alliance pour la recherche moléculaire sur les maladies infectieuses » du 28 au 31 octobre 2012.

<http://pasteur-network-meeting.org/Montevideo2012/>



## STRonGer, tout un programme pour renforcer la Guyane! 12

STRonGer\* est la dénomination d'un programme scientifique dont l'objectif est de renforcer, à court terme et de manière significative, les capacités de recherche médicale en Guyane afin de mieux répondre aux risques sanitaires d'origine infectieuse encourus par la population guyanaise. STRonGer est le premier projet potentiel de recherche du 7<sup>e</sup> programme-cadre de recherche et développement de l'Europe à être coordonné par l'Institut Pasteur de la Guyane. La réunion de démarrage des 13 et 14 décembre 2011 en Guyane a rassemblé l'ensemble des partenaires guyanais et européens.

\* Strengthening Transdisciplinary Research on Infectious and Emerging Diseases in French Guiana: linking fieldwork, benchside and bedside.

## La surveillance des maladies respiratoires et émergentes à Phnom Penh

La réunion régionale du RIIP en Asie-Pacifique a été organisée à Phnom Penh (Cambodge) à la fin du mois de mai 2011. À cette occasion, un symposium international sur « la surveillance et la recherche dans le domaine des maladies respiratoires et autres maladies infectieuses émergentes » s'est tenu du 29 au 31 mai 2011. Ce symposium est le point d'orgue de plusieurs projets régionaux et représente plus particulièrement la conclusion du projet Sisea (Surveillance and Investigation of Epidemics in Southeast Asia) soutenu par l'AFD. <http://pasteur-network-meeting.org/KH2011/>

## Le 44<sup>e</sup> conseil des directeurs du RIIP (Paris) met en avant les jeunes chercheurs 8 14

Le 44<sup>e</sup> conseil des directeurs a réuni les directeurs des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur les 8-10 novembre 2011 à l'Institut Pasteur à Paris. À cette occasion, une journée complète a été consacrée à un colloque scientifique international des jeunes chercheurs du RIIP, intitulé « Défis en santé mondiale : opportunités pour le Réseau International des Instituts Pasteur ». Ce colloque a

rassemblé plus de 270 scientifiques et a permis de nombreux échanges. Plusieurs prix ont été décernés pour la meilleure présentation orale, l'un à Camilo Arias-Goeta (Institut Pasteur) travaillant sur la transmission du chikungunya, un autre à Christine Matte (INRS-Institut Armand Frappier) sur les mécanismes d'infection des macrophages par *Leishmania major* et Serge Sadeuh-Mba (Centre Pasteur du Cameroun) sur la transmission des entérovirus. Un prix a été décerné pour le meilleur poster à Sima Drini (IP Tunis) sur les réponses immunes aux protéines de *Leishmania*.

<http://pasteur-network-meeting.org/Paris2011>

## Association Pasteur International Network

L'association Pasteur International Network, créée en 2011, est née de la volonté des instituts du réseau de renforcer les opportunités de partenariats scientifiques. Fondée sous le régime d'association loi 1901 et hébergée sur le campus de l'Institut Pasteur à Paris, elle a pour objet d'aider à la mise en place des projets scientifiques. Sa première action a permis de développer un nouveau partenariat en lien avec le gouvernement du Gabon dans le domaine de la lutte contre la tuberculose en Afrique et en Asie.

## HAL-RIIP

HAL (Hyper Articles en Ligne) est une archive bibliographique pluridisciplinaire ouverte en ligne. Le RIIP possède son propre portail nommé HAL-RIIP: <http://hal-riip.archives-ouvertes.fr/>. L'ensemble des publications auxquelles les chercheurs du RIIP ont participé sont consultables en ligne par auteur, institut ou thématique et offre ainsi une vision globale de l'avancée des recherches menées dans le réseau.

# Rencontre avec





# les chercheurs du RIIP



Aux quatre coins du monde, des chercheurs se mobilisent pour répondre aux défis posés par les maladies infectieuses. Du diagnostic individuel à l'optimisation de la surveillance, les femmes et les hommes du RIIP sont de véritables acteurs de l'amélioration de la santé publique.



RECHERCHE



FORMATION



SANTÉ PUBLIQUE



AFRIQUE	<b>14</b>
ASIE-PACIFIQUE	<b>26</b>
AMÉRIQUES	<b>35</b>
EUROPE	<b>40</b>
MATI	<b>46</b>

# « Travailler dans une approche multidisciplinaire »



**SARA EYANGO** DIRIGE L'UNITÉ MYCOBACTÉRIOLOGIE

Pour élucider le mode de transmission de l'ulcère de Buruli, une maladie cutanée invalidante qui sévit dans les zones rurales, des travaux de recherche, de la formation et des actions de santé publique sont mis en œuvre.



RECHERCHE



FORMATION



SANTÉ PUBLIQUE



## Quelle est l'importance de l'ulcère de Buruli en termes de santé publique au Cameroun ?

Chaque année, depuis 2002, on recense en moyenne 350 cas pris en charge. Le poids de cette infection est relativement important. En effet, des simulations épidémiologiques réalisées par le programme national de lutte contre l'ulcère de Buruli ont montré que 3,5 millions de personnes sont à risque. L'incidence annuelle se situerait autour de 3 500 cas par an. Le bassin de la rivière Nyong dans le centre du Cameroun a été décrit depuis plusieurs décennies comme une zone d'endémie de *M. ulcerans*, mais récemment nous avons identifié une nouvelle zone, le district de Bankim<sup>(1)</sup>. Cela montre l'expansion géographique du bacille. Depuis 2005, un traitement par antibiothérapie est disponible et permet de guérir 80 % des cas détectés à un stade précoce. Malheureusement, il n'existe pas encore de test diagnostique de terrain, d'autant que l'infection n'est pas douloureuse pour les patients dans ses premiers stades et peut être confondue facilement avec d'autres pathologies moins graves. En plus, au Cameroun, l'ul-

cère de Buruli sévit dans des zones rurales où de nombreuses croyances l'associent à de la sorcellerie ; on voit donc fréquemment des patients arriver dans les systèmes de soins à des stades avancés de l'infection.

## Comment la mycobactérie se transmet-elle ?

Le mode de transmission n'est pas encore totalement élucidé, et c'est d'ailleurs ce que nous tentons de mettre au jour. Cette transmission se fait soit par contact direct de la mycobactérie avec une lésion de la peau, soit par la piqûre d'un insecte, la punaise aquatique étant aujourd'hui suspectée d'être à la fois le réservoir et le vecteur de la bactérie. Nous avons récemment montré que les bacilles sont bien présents dans la salive des punaises et que le taux de colonisation par *M. ulcerans* dans les glandes salivaires varie selon les espèces, en étroite relation avec les variations saisonnières<sup>(2)</sup>. Des travaux sur l'ulcère de Buruli dans la région de Nyong dans le bassin de Bankim avec pour objectif d'identifier quels étaient les facteurs de risque associés à cette maladie en comparant les habitudes de personnes qui avaient ou non la maladie ont confirmé que l'utilisation de vêtements longs pour les travaux champêtres, un soin correct des blessures et, de manière surprenante, l'utilisation de moustiquaires pour dormir étaient associés à une protection contre la maladie<sup>(3)(4)</sup>. Nous poursuivons à présent ce travail dans une approche multidisciplinaire associant des épidémiologistes à Paris, l'IRD pour l'étude des chaînes trophiques et l'université d'Angers pour la microbiologie environnementale. Notre objectif est d'identifier tous les animaux vivants dans ces environ-

●● Notre laboratoire a bénéficié d'un financement de la Fondation Sanofi Espoir et est devenu la première jeune équipe Institut Pasteur - IRD. ●●

●● *En tant que laboratoire national de référence, nous avons fait un travail important au cours des deux dernières années pour améliorer la plate-forme technique.* ●●

nements aquatiques et la manière dont ils interagissent pour percer le mystère de la transmission ou identifier des réservoirs du bacille.

#### **Associez-vous de la formation à ces travaux de recherche ?**

Oui, mais aussi des actions de santé publique. L'identification de facteurs de protection nous a permis d'organiser des journées de sensibilisation sur les sites endémiques sur le thème « Hygiène et éducation, les nouvelles armes contre l'ulcère de Buruli » avec l'appui du ministère de la Santé, du service d'action culturelle de l'ambassade de France et la collaboration du programme national de lutte contre le paludisme.

Par ailleurs, nous mettons l'expérience acquise sur la microbiologie de *M. ulcerans* au profit de la formation d'un personnel technique qualifié, en organisant tous les deux ans, grâce au soutien financier du Réseau International des Instituts Pasteur et de l'OMS, une session de formation sur le diagnostic clinique. La dernière session en 2011 a réuni plus de 30 participants techniciens, scientifiques et biologistes de 13 pays africains dans lesquels l'ulcère de Buruli est une maladie endémique.

#### **Vous travaillez également sur la tuberculose ?**

Oui, plus de 24 000 cas sont déclarés par an, notamment en association avec l'infection VIH. En tant que laboratoire national de référence, nous avons fait un travail important au cours des deux dernières années pour améliorer la plate-forme technique. Aujourd'hui, nous avons toutes les techniques de diagnostic recommandées par l'OMS.



## L'ulcère de Buruli

C'est une maladie tropicale négligée résultant de l'infection par *Mycobacterium ulcerans*, un micro-organisme qui appartient à la famille des bactéries responsables de la tuberculose et de la lèpre. L'infection entraîne une destruction de la peau et des tissus mous provoquant des ulcérations étendues, en général sur les jambes ou sur les bras. Faute d'un traitement précoce, les patients souffrent d'incapacités sur le long terme, comme des restrictions des mouvements articulaires, et de préjudices esthétiques très visibles. Le diagnostic et le traitement précoces sont essentiels pour éviter de telles incapacités. L'ulcère de Buruli est signalé dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales du monde, mais la plupart des cas surviennent dans des communautés rurales de l'Afrique subsaharienne. Près de la moitié des personnes affectées en Afrique sont des enfants de moins de 15 ans.

(Source OMS)



Au niveau recherche, nous nous intéressons à l'évolution de la diversité génétique des souches de *Mycobacterium tuberculosis*. Nous venons de publier une étude qui met en évidence la disparition progressive de *M. africanum*<sup>(5)</sup>, responsable de la majorité des tuberculoses en Afrique subsaharienne, au profit d'une expansion de la famille « Cameroun » que nous avons décrite précédemment<sup>(6)</sup>. Ces souches échappent-elles mieux à la vaccination ? L'infection VIH favorise-t-elle l'émergence de cette famille ? Il serait utile de comprendre pourquoi et comment la famille « Cameroun » est avantaagée pour le développement de nouvelles approches vaccinales.

- (1) Marion E et al, *Geographic expansion of Buruli ulcer disease, Cameroon. Emerg Infect Dis.* 2011 Mar;17(3):551-3.
- (2) Marion E et al, *Seasonal and regional dynamics of M. ulcerans transmission in environmental context: deciphering the role of water bugs as hosts and vectors. PLoS Negl Trop Dis.* 2010 Jul 6;4(7):e731.
- (3) Landier J et al, *Adequate wound care and use of bed nets as protective factors against Buruli Ulcer: results from a case control study in Cameroon. PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Nov;5(11):e1392.
- (4) R. Pouillot, G. Matias, C. Mbondji, F. Portaels, N. Valin, F. Ngos, A. Ndjikap, L. Marsollier, A. Fontanet and S. Eyangoh. 2007. *Risk factors for Buruli ulcer: a case control study in Cameroon. PLoS Neglected Disease.* 1(3):e101.
- (5) Koro Koro F, Kamdem Simo Y, Fotso Piam F, Noeske Jurgen, Gutierrez Cristina, Christopher Kuabane, Eyangoh S. *Population dynamics of tuberculosis bacilli in Cameroon as assessed by spoligotyping. Journal of clinical Microbiology.* 2013. 51(1):299-304.
- (6) S. Ngo Niobe-Eyangoh, C. Kuaban, P. Sorlin, P. Cunin, J. Thonnon, C.Sola, N. Rastogi, V. Vincent and C. Gutierrez. *Genetic Biodiversity of Mycobacterium tuberculosis complex strains from patients with pulmonary tuberculosis in Cameroon.* 2003. *J. Clin. Microbiol.* 41(6): 2547-2553.

## ●●● ChARLI : Infections résistantes aux antibiotiques chez des enfants de pays à faible revenu : une cohorte internationale

Les pays à faible revenu concentrent plus de 90 % des 8 millions de décès survenant chaque année dans le monde chez les enfants de moins de 5 ans. Ces décès sont majoritairement liés à des maladies infectieuses. La période néonatale (0-28 jours) est particulièrement à risque puisqu'elle concentre 40 % de ces décès. Le contexte des pays à faible revenu est extrêmement propice à l'émergence et à la diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques (antibiotiques en libre circulation et de qualité incertaine, conditions de vie précaires, etc.). La résistance aux antibiotiques pourrait ainsi contribuer à augmenter significativement la mortalité associée aux infections bactériennes. Des exemples récents d'émergence et de diffusion rapide de souches bactériennes résistantes à presque tous les antibiotiques actuellement disponibles renforcent la vraisemblance de cette menace.

Même si de nombreux documents institutionnels proclament l'existence du problème de la résistance aux antibiotiques

dans les pays à faible revenu, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer avec précision le poids de ce problème en santé publique, en particulier au regard d'autres maladies infectieuses considérées comme des enjeux prioritaires dans ces pays.

L'ambition du programme ChARLI est d'évaluer, dans les pays à faible revenu, l'importance et les conséquences des infections sévères de la période néonatale et de la petite enfance dues à des bactéries résistantes. Les informations recueillies contribueront à élaborer les priorités de santé publique et à guider l'élaboration et la mise en œuvre des mesures nécessaires au contrôle de la résistance aux antibiotiques dans ces pays.

Pour cela, une cohorte pédiatrique internationale a été initiée à partir du RIIP. Mise en place à la fois en milieu rural et en milieu urbain, elle s'appuie sur des collaborations avec les professionnels de santé exerçant dans les hôpitaux, les centres

de santé ou en communauté. Pour chaque zone géographique définie et caractérisée sur le plan démographique, les femmes enceintes sont informées et sollicitées pour participer au programme. La cohorte inclut ainsi les nouveau-nés des mères recrutées. Les enfants sont suivis de façon active jusqu'à leur 2<sup>e</sup> anniversaire avec une prise en charge systématique des infections contractées tout au long de cette période.

Soutenue par la Coopération internationale monégasque, la phase pilote du programme ChARLI a débuté à Madagascar en septembre 2012. Cette phase pilote, durant laquelle 1 000 enfants seront suivis pendant les six premiers mois de vie, est nécessaire pour familiariser les professionnels de santé impliqués dans le projet, travailler conjointement avec ces derniers à l'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés et donner une première estimation de l'incidence de l'antibiorésistance. Le projet pourra ensuite être étendu à d'autres pays.

# « En alerte constante pour apporter une réponse rapide »



**AMADOU ALPHA SALL** DIRECTEUR SCIENTIFIQUE ET CHEF DE LABORATOIRE  
AU SEIN DE L'UNITÉ ARBOVIRUS ET VIRUS DE FIÈVRES HÉMORRAGIQUES

Face au risque d'émergence de la fièvre jaune, cette unité joue le rôle de laboratoire régional de référence. Une expertise essentielle pour permettre des décisions de santé publique adaptées.



RECHERCHE



FORMATION



SANTÉ PUBLIQUE



## Comment relever le défi de santé publique lié à la fièvre jaune?

Les fièvres hémorragiques et les arbovirus sont un problème majeur de santé publique en Afrique. Face à ces maladies, nous devons être en alerte constante pour surveiller leurs émergences et y remédier rapidement. Depuis 2003, le bureau régional de l'OMS a mis en place un réseau de 20 laboratoires pour appuyer la surveillance de la fièvre jaune. Notre unité joue le rôle de laboratoire régional de référence. Chaque fois qu'un cas positif est détecté, nous recevons des échantillons pour procéder à des analyses complémentaires et vérifier la réalité de l'épidémie pour permettre à l'OMS de prendre les mesures adaptées. Nous sommes le seul laboratoire à jouer ce rôle sur tout le continent africain. Cette activité est d'autant plus importante que le vaccin anti-amaril est en quantité très limitée au niveau mondial et que son utilisation est strictement gérée.

## Comment gérer le risque d'émergence?

Par exemple, lorsqu'il y a apparition de cas de fièvre jaune dans une région frontalière, faut-il ou non déclencher une campagne de vaccination dans le pays voisin? Depuis deux ans, nous avons mis au point avec plusieurs autres experts un protocole à l'aide duquel nous regardons un certain nombre de paramètres tels que le niveau d'immunité des populations ou des indicateurs entomologiques pour estimer ce risque d'émergence et proposer différents scénarios de réponse de santé publique.

## Cela peut s'appliquer aussi à d'autres virus?

Bien sûr! Afin de systématiser cette approche d'analyse du risque et mieux comprendre les facteurs d'émergence des virus, nous avons initié



●● *Ce que j'apprécie le plus dans mon travail, c'est d'avoir eu l'opportunité de travailler dans un environnement international et multiculturel.* ●●



en 2009 un projet de recherche sur la modélisation et l'évaluation des risques d'émergence de la dengue selvatique et du chikungunya dans la région de Kédougou au Sénégal. Ce projet multidisciplinaire (entomologie, virologie, climatologie, primatologie) a pour objectif de comprendre comment le virus, circulant dans la nature entre des animaux sauvages et des moustiques, s'introduit, diffuse et crée des épidémies en milieu domestique dans les populations humaines. Pour cela, on intègre à la fois des données de santé – en analysant grâce à un réseau d'hôpitaux et de centres de santé tous les cas de fièvres à l'exclusion du paludisme –, des données entomologiques avec l'analyse des vecteurs et leur bioécologie et des données sur la circulation des arbovirus dans cette région chez les primates. La compréhension de ces mécanismes est capitale car les zoonoses vont, à l'instar de la grippe aviaire ou le SRAS, être de plus en plus présentes dans le futur.

#### Sur quels autres axes de recherche travaillez-vous ?

Une autre partie de notre activité de recherche vise au développement, à l'évaluation et à l'optimisation des outils de diagnostic. Il existe peu de kits commerciaux pour le diagnostic des arbovirus. Nous essayons donc de développer des tests qui soient utilisables au plus près des malades ou plus performants que ceux qui existent.

Dans le cadre du projet européen VHF-diagnostics<sup>(1)</sup> dont nous faisons partie avec l'équipe de Jean-Claude Manuquerra à l'Institut Pasteur à Paris,

nous avons développé des tests sous forme de bandelettes capables de diagnostiquer les sept principales fièvres hémorragiques. Ces tests simples doivent servir d'outils de première ligne pour donner l'alerte lors d'une épidémie. Une plate-forme mobile a également été développée dans le cadre du projet dans le but de réaliser un diagnostic plus poussé et une prise en charge des cas pour enrayer la chaîne de transmission. Elle est aujourd'hui opérationnelle et a été utilisée lors d'importantes épidémies dans plusieurs pays africains. Les bandelettes sont en phase d'évaluation multicentrique dans cinq pays africains au niveau du terrain.

#### L'objectif est aussi de comprendre les mécanismes d'émergence et de maintien du virus dans la nature...

Effectivement, et pour cela nous avons également besoin de savoir comment ils évoluent dans l'espace et dans le temps. En analysant l'évolution moléculaire et la phylogénie de virus pris dans des contextes épidémiologiques différents, on arrive à reconstruire leur « histoire » pour comprendre comment ils ont circulé. Ont-ils réémergé à partir d'un foyer local ? Ont-ils été introduits dans un pays une seule ou plusieurs fois ? Nous avons récemment montré qu'au Sénégal six lignées différentes de fièvre jaune circulaient et que certaines étaient plus promptes à être transmises d'une année sur l'autre<sup>(2)</sup>. Nos données montrent également que le Sénégal et la Mauritanie ont fait l'objet au cours du siècle dernier de cinq introductions différentes pour la fièvre de la vallée du Rift, toutes en provenance de l'Afrique de l'Est<sup>(3)</sup>, ou que les épidémies de dengue qui ont eu lieu au Sénégal et au Cap-Vert en 2009 sont dues à des souches qui venaient d'Asie.

●● Notre expertise est essentielle pour permettre des décisions de santé publique éclairées. ●●

#### Vous vous intéressez aussi aux paramètres qui influencent sa transmission ?

Il est également indispensable de comprendre les interactions entre le virus et le vecteur. En effet, chez l'hôte vertébré, les arbovirus et virus de fièvres hémorragiques ont une durée de vie de l'ordre de quelques jours. Ils passent la majeure partie de leur cycle dans leur vecteur *in natura*, ce n'est pas parce qu'un moustique est retrouvé associé à un virus qu'il est capable de le transmettre de manière efficace en tant que vecteur. Nous nous intéressons aux différents paramètres qui peuvent influencer cette transmission. Nous venons à ce sujet de publier des résultats sur le virus Usutu. Celui-ci a été isolé au Swaziland à la fin des années 1950 et est apparu en Europe (Autriche) en 2001. Il est bien connu chez nous, bien que nous ayons encore peu d'informations pour savoir comment il évolue ou quelles espèces il infecte. Ces travaux réalisés par une étudiante autrichienne qui a fait sa thèse dans mon laboratoire montrent pour la première fois que le moustique *Culex neavei* est le vecteur sauvage du virus Usutu et qu'il pourrait jouer un rôle dans le cycle de ce dernier en interaction avec les oiseaux ou avec les humains pour initier des émergences dans les populations humaines<sup>(4)</sup>.

## La formation est au cœur de votre mission...

En plus de donner de très bons résultats, ce projet a démontré la capacité de notre laboratoire à assurer une formation de qualité à des étudiants du Nord. Nous recevons beaucoup d'étudiants de l'université de Dakar, mais aussi de l'université Columbia (New York) ou de Galveston (Texas) où j'ai eu l'occasion de donner des cours.

Ce que j'apprécie le plus dans mon travail, c'est d'avoir eu l'opportunité de collaborer dans un environnement international et multiculturel et de pouvoir m'intéresser à des questions de recherche fondamentale au laboratoire, mais aussi de m'impliquer dans de la recherche appliquée, de santé publique avec une importante activité de terrain. Aujourd'hui, je peux participer en tant qu'expert à des réunions de haut niveau pour définir des politiques de santé publique tout en ayant la capacité d'aller dans des laboratoires plutôt fondamentaux et discuter de projets qui pourront à terme avoir un impact en santé publique. Ce profil ne peut se trouver que dans des structures comme le RIIP.

- (1) [http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/emerging-epidemics/projects/151\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/health/infectious-diseases/emerging-epidemics/projects/151_en.html)  
(2) Stock NK, Laraway H, Faye O, Diallo M, Niedrig M, Sall AA. *Biological and phylogenetic characteristics of yellow fever virus lineages from West Africa*. *J Virol*. 2012 Dec 26. [Epub ahead of print]  
(3) Soumaré PO, Freire CC, Faye O, Diallo M, de Oliveira JV, Zanotto PM, Sall AA. *Phylogeography of Rift valley fever virus in Africa reveals multiple introductions in Senegal and Mauritania*. *PLoS One*. 2012;7(4):e35216. doi: 10.1371/journal.pone.0035216.  
(4) Nikolay B, Diallo M, Faye O, Boye CS, Sall AA. *Vector competence of Culex neavei (Diptera: Culicidae) for Usutu virus*. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Jun;86(6):993-6.

●● Nous avons développé des tests sous forme de bandelettes capables de diagnostiquer les sept principales fièvres hémorragiques. ●●



## Grippe et virus respiratoires : une surveillance continue

Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont estimées être à l'origine de 3,9 millions de décès par an (OMS, 2002). Les IRA figurent parmi les principales causes de décès chez l'enfant de moins de 5 ans, mais leur diagnostic et leur attribution sont difficiles et incertains. La nécessité d'un réseau de surveillance efficace des infections respiratoires axé sur la grippe et les virus respiratoires a été renforcée en 2009 par l'émergence et la propagation mondiale d'une nouvelle souche endémique de grippe, le virus A(H1N1), et aujourd'hui encore par l'émergence d'un nouveau variant A(H7N9). En effet, la surveillance mondiale continue est la pierre angulaire de la préparation et de la réponse. À travers ce projet, l'Institut Pasteur et son réseau international soutiendront l'objectif global suivant : aider les infrastructures de santé publique des pays hôtes (Sénégal, Cameroun, République centrafricaine et Cambodge) à développer et renforcer les activités essentielles à la préparation et la réponse aux épidémies de grippe, en application du Règlement sanitaire international (RSI) (2005). Dans les pays sélectionnés, les principaux objectifs sont les suivants :

- renforcer les compétences de préparation et de réponse à la pandémie de grippe ;
- renforcer les compétences de communication des ministères de la Santé face aux alertes épidémiques ;
- renforcer les réseaux de surveillance existants pour la grippe saisonnière et les autres virus respiratoires.

### Résultats et actions en 2013

Mise en place d'un système de surveillance de la grippe et des virus respiratoires au Cameroun, en Afrique centrale et au Sénégal, dans le but d'associer ces systèmes à la surveillance syndromique intégrée en temps réel. Cela impliquerait que toutes les activités de surveillance au sein d'un pays utilisent des structures, des procédés et des personnels identiques. Les activités de surveillance qui sont bien développées dans une région peuvent servir de catalyseurs pour renforcer d'autres activités de surveillance, offrant des synergies possibles et des ressources communes. Au Cambodge, 10 cas fatals de grippe A(H5N1) chez l'homme ont été confirmés depuis le début de l'année. Il a été démontré que tous les cas avaient été en contact avec de la

volaille avant de tomber malades, ce qui souligne l'importance des études de transmission de l'animal à l'homme comme sur les marchés aux animaux dans des pays endémiques comme le Cambodge. À l'automne 2013, en Afrique centrale francophone, une série de double formations sur les systèmes de surveillance de la grippe et des maladies respiratoires et l'application du RSI dans le cadre d'une surveillance intégrée des maladies seront organisées pour les professionnels de santé des pays suivants : Tchad, São Tomé et Príncipe, Gabon, Guinée équatoriale, République centrafricaine, Congo Brazzaville, Cameroun, Burundi et Sénégal. Une équipe enseignante internationale (CDC, IP, DHHS-ASPR, OMS) et pluridisciplinaire (personnels de laboratoire et épidémiologistes) sera composée pour assurer cette formation.

Site internet : InPRIS Project. (<http://www.web.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur-international-en/scientific-activities/projects/all-our-projects/inpris>)  
Ce projet a été financé par l'ASPR (Assistant Secretary for Preparedness and Response) au sein du département de la Santé (DHHS) des États-Unis. (OMS, 2002 : [www.who.int/whr/2002/whr2002\\_annex2.pdf](http://www.who.int/whr/2002/whr2002_annex2.pdf))

# « Avoir en commun la même vision de la recherche »



**HORTENSE FAYE-KETTÉ** RESPONSABLE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Avec 20 centres de référence et un ancrage fort dans le système de santé, l'Institut Pasteur est un moteur de la santé publique ivoirienne.



RECHERCHE



FORMATION



SANTÉ PUBLIQUE



## Comment êtes-vous arrivée à l'Institut Pasteur ?

Mon entrée à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire est due à un heureux hasard ! En 1984, j'étais étudiante en médecine et je souhaitais trouver un poste d'interne en histologie génétique. La priorité dans le choix m'a dirigée sur l'offre du département Bactériologie-virologie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. Ce choix s'est avéré être pour moi une chance exceptionnelle. J'ai gravi les échelons jusqu'à être aujourd'hui professeur titulaire et responsable de la recherche scientifique de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.

## La formation vous a permis aussi de renforcer vos compétences...

Grâce au soutien de la Division International de l'Institut Pasteur, en 1990, j'ai pu participer au cours de microbiologie tropicale de l'Institut Pasteur à Paris puis en 1992 à celui de virologie médicale. Ces formations m'ont permis de renforcer mes propres compétences ainsi que celles de mon équipe par le transfert de nouvelles technologies apprises à Paris, en particulier dans le domaine de la biologie moléculaire, de la constitution et conservation de banques d'échantillons biologiques.

●● *J'ai gravi les échelons jusqu'à être aujourd'hui professeur titulaire et responsable de la recherche scientifique de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire.* ●●

## Quels sont vos travaux de recherche ?

Nos travaux de recherche sur le microbiome vaginal visent à étudier l'écologie et la composition du système microbien génital chez la femme en Côte d'Ivoire. L'objectif est de déterminer l'impact de la fragilité de la muqueuse vaginale et la susceptibilité vis-à-vis des infections sexuellement transmissibles. Ils sont d'une grande importance en santé publique. En effet, les femmes représentent une population particulièrement vulnérable aux infections sexuellement transmissibles en raison d'un ensemble de facteurs aussi bien sociétaux que biologiques. De nombreux travaux au niveau mondial ont notamment montré la fragilité de la muqueuse génitale chez la femme. Ce sujet est particulièrement important dans un contexte où, avec un taux de prévalence du VIH estimé à 3,4 % de la population, la Côte d'Ivoire reste un des pays les plus touchés par cette épidémie en Afrique subsaharienne.

## L'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire joue plus que jamais un rôle majeur en matière de santé publique...

En termes de recherche, la plupart des travaux réalisés à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire sont directement en relation avec la santé publique du fait du fort ancrage de l'institution dans le système de santé du pays. Cependant, des efforts sont entrepris afin d'augmenter la part de la recherche fondamentale. Pour soutenir cette recherche, trois projets majeurs d'infrastructures sont en exécution : la biobanque et le centre de ressources biologiques, le laboratoire P3 du site d'Adiopodoumé et le centre de formation en génie biologique du vivant.

L'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire est un acteur majeur de la santé publique à travers ses 20 CNR qui ciblent les maladies prioritaires.

C'est au sein des CNR que sont confirmées la majorité des épidémies qui éclatent et que sont réalisées la veille et la surveillance microbiologiques. C'est également grâce à notre institut que sont formés l'ensemble des microbiologistes de Côte d'Ivoire. Nous organisons également des formations destinées aux pays francophones de la sous-région (Togo, Bénin, Burkina Faso) sur la résistance aux antibiotiques et sur les techniques de biologie moléculaire.

### Quel type de collaborations avez-vous mis en place avec les autres acteurs du réseau ?

Bien entendu nous collaborons plus facilement avec les autres instituts du RIIP situés sur le continent africain car ce sont les plus proches de nous. Nous avons des projets de recherche communs via des financements tels que les Actions concertées interpasteuriennes, les FSP ou les Programmes transversaux de recherche financés par l'Institut Pasteur à Paris, mais le turn-over élevé des acteurs ou l'absence de certains types de ressources humaines rendent difficile la pérennisation des projets. L'Institut Pasteur à Paris constitue notre référence dans le domaine de la formation de base, de la formation qualifiante, de l'acquisition de nouvelles technologies et des stages en vue de l'acquisition de compétences.

### Quelle est votre vision du RIIP ?

Elle est celle d'un réseau de chercheurs pouvant être qualifiés de « chercheurs mondiaux » pour respecter le terme générique de la mondialisation. Cela suppose : (i) la formation de chercheurs ayant un label Pasteur et pouvant servir dans n'importe quelle institution de recherche et plus particulièrement dans les instituts du RIIP ; (ii) le développement de relations entre les instituts en termes de partage du savoir et d'expériences ; (iii) l'amélioration de la visibilité du réseau des Instituts Pasteur en tant que réseau de recherche international. Cette vision s'appuie sur le partage des valeurs pasteuriennes. Pour l'heure, les relations restent encore très verticales entre l'Institut Pasteur à Paris et les instituts du réseau. Ces relations devraient devenir plus transversales et plus horizontales entre les instituts eux-mêmes, et pourquoi pas des chercheurs du Nord qui viendraient plus souvent au Sud (NDLR : l'Institut Pasteur a créé le premier statut de Visiting Professor en 2012 dans un institut du Sud).

Pour moi, faire partie du réseau des Instituts Pasteur, c'est avoir en commun cette vision de la recherche et du partage des connaissances. Autant dire qu'après vingt-huit ans de carrière, je ne regrette absolument pas ce coup de pouce du destin qui m'a fait entrer à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire !



● ● Avec une prévalence du VIH estimée à 3,4 % de la population, la Côte d'Ivoire reste un des pays les plus touchés par cette épidémie en Afrique subsaharienne. ● ●



## Mieux diagnostiquer les **méningites bactériennes**

La méningite bactérienne est un enjeu majeur de santé publique pour les pays de la région sahélienne, dits « de la ceinture de la méningite ». Dans cette région qui s'étend du Sénégal à l'Éthiopie, plus de 800 000 cas ont été signalés au cours des quinze dernières années avec un taux de mortalité moyen de 10 %.

Les victimes sont majoritairement des enfants de moins de 5 ans (deux tiers des cas observés), les plus jeunes âgés de 4 à 18 mois étant particulièrement vulnérables.

Le méningocoque, le pneumocoque et l'hémophilus sont les trois principaux agents bactériens responsables des méningites chez l'enfant. Toutefois, le méningocoque est le seul agent étiologique capable de générer les épidémies observées périodiquement en Afrique. Il comprend de nombreux « sous-types », parmi lesquels les sérogroupes A, B, C, X, Y et W qui représentent plus de 99 % des cas de méningites à méningocoques. À lui seul, le méningocoque de sérotype A (NmA) est responsable de 80 à 85 % de tous les cas

répertoriés. Aussi, l'introduction, dans ces pays de la ceinture de la méningite, du nouveau vaccin MenAfriVac® ciblant NmA devrait entraîner une diminution considérable du nombre de cas observés. Toutefois, la crainte, suite aux campagnes de vaccinations massives des populations locales avec ce vaccin, est d'observer un changement rapide des souches bactériennes circulantes au profit de sérogroupes jusqu'ici minoritaires.

Afin de confirmer l'impact de ce vaccin et les premiers résultats encourageants déjà enregistrés, une surveillance à plus long terme est primordiale. Dans ce contexte, il est essentiel, pour les pays concernés, de disposer de solides capacités de diagnostic des méningites bactériennes. Or, ce diagnostic est coûteux et nécessite un équipement et une technicité qui circonscrivent cette activité aux laboratoires de référence, souvent éloignés de la zone épidémique et du patient. Cela constitue un frein à une surveillance épidémiologique en temps réel des méningites à méningocoques.

L'utilisation de tests de diagnostics rapides (TDR), simples à utiliser et à interpréter, peu onéreux, utilisables sous forme de bandelettes au lit du malade, apparaît comme une alternative très prometteuse pour renforcer cette surveillance, en particulier dans les zones reculées. À ce jour, un premier TDR, mis au point par l'Institut Pasteur et le Cermes, existe pour détecter quatre des principaux sérogroupes du méningocoque, mais deux manquent encore.

Soutenu par la Fondation Total, l'Institut Pasteur a initié début 2012 un projet visant à développer un kit de détection rapide capable d'identifier tous les principaux sérogroupes du méningocoque. Cette mise au point constitue le cœur du travail proposé, dans le cadre d'une formation doctorale de haut niveau, à un étudiant ivoirien. La validation en conditions réelles des TDR développés s'appuiera sur l'expertise des instituts du RIIP présents dans la région et leur implication dans le système de surveillance national.

# « En étroite collaboration avec les autorités sanitaires »



**VOAHANGY RASOLOFO** RESPONSABLE DE L'UNITÉ MYCOBACTÉRIES

Madagascar connaît une incidence élevée de la tuberculose. Dans ce paysage, l'unité travaille en collaboration avec le programme national de lutte contre cette infection pour le diagnostic et la surveillance des résistances aux antituberculeux.



RECHERCHE



SANTÉ PUBLIQUE



## Quelle place occupe l'Institut Pasteur de Madagascar dans la lutte contre la tuberculose sur l'île ?

L'Institut Pasteur de Madagascar a une place prépondérante dans le paysage de la santé publique malgache. Au niveau national, c'est l'institut qui assure à la fois des missions de santé publique et des activités de service, de la recherche et de la formation. L'institut est sous la tutelle du ministère de la Santé qui fait régulièrement appel à nos compétences en cas d'épidémies ou pour des enquêtes sanitaires. L'unité Mycobactéries est centre national de référence depuis 1995, nous travaillons en collaboration avec le programme national de lutte contre la tuberculose pour le diagnostic et la surveillance des résistances aux antituberculeux. Notre unité fait de la recherche de bacille au microscope à partir d'échantillons biologiques de patients présentant des symptômes de tuberculose. C'est surtout l'unique laboratoire du pays capable de faire la culture et les tests de sensibilité aux traitements du bacille de Koch. Il faut savoir que, à Madagascar, la prévalence de la tuberculose est relativement élevée. Le programme national détecte plus de 25 000 cas chaque année, dont environ 15 000 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Tous les patients bénéficient d'un traitement gratuit fourni par le programme national.

## Quels types de recherches mène votre unité ?

Nous menons des projets de recherches opérationnelles en relation étroite avec les autorités sanitaires malgaches. Nous avons mis au point le diagnostic moléculaire des résistances de la tuberculose à par-

●● *Le programme national détecte plus de 25 000 cas de tuberculose chaque année dont 15 000 de tuberculose pulmonaire à microscopie positive.* ●●



tir de lames de microscopie. Chez les patients qui répondent mal aux traitements antibiotiques de la tuberculose, le diagnostic des résistances est compliqué. Il faut transporter des crachats jusqu'à Tananarive, les cultiver et faire les tests de résistance. Par cette nouvelle technique, nous avons montré qu'il était possible de détecter les résistances

aux deux principaux antibiotiques de la tuberculose par grattage des lames de microscopie préparées pour le diagnostic initial<sup>(1)</sup>.

Nous avons aussi des projets de recherche appliquée. Nous avons actuellement un étudiant en cotutelle dans le laboratoire du Pr Sola à l'université de Paris-Sud qui travaille sur la diversité génétique des souches de *Mycobacterium tuberculosis*.

Un autre étudiant, en 2013, travaillera plusieurs mois sur la virulence des souches de *M. tuberculosis* à l'Institut Pasteur à Paris dans l'unité Génétique mycobactérienne. La tuberculose pulmonaire est la plus répandue, mais il existe également des cas où le bacille se loge dans divers organes et donne lieu à des tuberculoses pleurales, péritonéales, génitales... On se pose la question de savoir s'il y aurait des souches particulières qui seraient plus susceptibles de provoquer ces tuberculoses extrapulmonaires.

En partenariat avec cette même unité, nous participons à un nouveau projet multicentrique associant l'Institut Pasteur de Bangui et le Centre Pasteur du Cameroun qui vise à évaluer les nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose chez l'enfant [voir encadré].

Enfin, nous avons récemment publié les résultats d'une recherche de plusieurs années montrant que les souches modernes dites « Beijing » donnaient des réponses interféron gamma inférieures aux autres souches qui sont plus anciennes<sup>(2)</sup>. Notre étude clinique a été réalisée à partir d'une cohorte de patients et elle conforte ce qui a déjà été décrit dans la littérature sur des cultures de cellules. Nous

poursuivons à présent ce travail pour pouvoir interpréter ce résultat en analysant d'autres cytokines dont on sait qu'elles interviennent dans la réponse immunitaire contre la tuberculose.

### **Vous avez fait de la recherche dans l'industrie pharmaceutique, que vous a apporté ce passage à la santé publique ?**

Ce sont des mondes tellement différents qu'il est très difficile de les comparer. Dans l'industrie, je travaillais dans un objectif purement commercial. Lorsque j'ai intégré l'Institut Pasteur de Madagascar en 1992, je n'avais aucune notion de santé publique. Avec le recul, je dois dire que j'ai beaucoup de satisfaction personnelle d'avoir fait ce changement qui a éveillé en moi le sentiment d'utilité de mon travail. Ici, on est beaucoup plus proche de la réalité des patients. Cela apprend à être plus humble par rapport à nos connaissances qui sont souvent très orientées sur les technologies. En 1995, j'ai suivi le cours de mycobactériologie médicale organisé à l'Institut Pasteur à Paris. À l'issue de son cours, un des intervenants a demandé à chacun des

●● Ici, on est beaucoup plus proche de la réalité des patients. Cela apprend à être plus humble par rapport à nos connaissances orientées technologies. ●●

## Mieux diagnostiquer la tuberculose pédiatrique

**S**elon l'OMS, 200 enfants meurent chaque jour des suites de cette infection. Alors que les nourrissons et les jeunes enfants sont exposés à un risque accru de présenter des formes graves, la tuberculose de l'enfant demeure une épidémie cachée dans la plupart des pays. Une des raisons est la difficulté que pose le diagnostic chez les enfants. La plupart des pays en développement utilisent encore une méthode basée sur la détection de la présence de bacilles au microscope. Or, les jeunes enfants ne sont généralement pas en mesure de cracher et, même s'ils le font, leurs sécrétions sont souvent négatives à l'examen.

Aujourd'hui, dans les pays développés, de nouvelles méthodes basées sur la biologie moléculaire sont utilisées. L'unité Génétique mycobactérienne de l'Institut Pasteur à Paris vient d'initier un projet multicentrique en partenariat avec des équipes des Instituts Pasteur de Madagascar, de Bangui et le Centre Pasteur du Cameroun dont l'objectif est d'évaluer l'apport de ces nouvelles techniques de diagnostic par rapport aux tests classiques chez l'enfant dans les pays en développement. D'une durée de trois ans, les résultats de cette étude devraient permettre d'améliorer le diagnostic précoce de la tuberculose chez l'enfant afin d'initier le plus rapidement possible un traitement.



## L'émergence de la tuberculose multirésistante

L'émergence de la tuberculose multirésistante (TB-MDR) et extrêmement résistante (XDR) aux médicaments est un phénomène inquiétant : le nombre de malades TB-MDR dans le monde a été estimé à 500 000 cas en 2008, dont 10 % sont des cas XDR. Un diagnostic rapide, associant l'étude de la résistance aux antibiotiques, est nécessaire pour traiter de manière adéquate une TB-MDR. Le projet « *A laboratory network for tuberculosis diagnosis and drug susceptibility testing (DST) in Africa with the aim to avoid multi drug resistance emergence and transmission* » financé par l'Ofid a pour objectif la création d'un réseau de huit laboratoires nationaux de référence d'Afrique subsaharienne\* pour diagnostiquer les souches TB-MDR, en collaboration avec des laboratoires européens\*\*. Ce projet, débuté fin 2011,

a permis d'équiper les laboratoires en matériels et réactifs pour les tests de Hain™ (*line probe assay*) ainsi qu'avec des appareils GeneXpert™ permettant un diagnostic rapide (deux heures) de tuberculose à *Mycobacterium tuberculosis* résistant à la rifampicine. Un atelier de formation a eu lieu au Cameroun début 2012, il a permis d'apprécier les technologies de diagnostic moléculaire de la TB-MDR : la technique de Hain™, la technique avec GeneXpert™ ainsi que la méthodologie d'analyse des séquences. Les résultats de cette première année ont été rapportés sous forme de posters et de communications lors de l'atelier qui s'est tenu à Cotonou en janvier 2013 au cours duquel a été proposé un algorithme de

diagnostic privilégiant l'approche moléculaire en première intention pour détecter la TB-MDR. Le programme devrait s'étendre à des laboratoires nationaux de référence d'autres pays, notamment le Gabon, la République démocratique du Congo, le Rwanda, le Burundi, le Mali, le Sénégal et la Guinée Conakry.

\* Participants Sud : Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Guinée-Bissau, Niger, République centrafricaine, Togo. Participants extérieurs au projet : Mali, Gabon.

\*\* Participants Nord : Union internationale de lutte contre la tuberculose (France), Institut Pasteur (B. Gicquel, unité Génétique moléculaire), Royal Institute of Tropical Medicine (Belgique), Institut San Raffaele de Milan (Italie), Aarhus University Hospital (Danemark).

participants ce que nous faisons dans nos pays respectifs pour le programme national de lutte contre la tuberculose. J'ai expliqué que je m'occupais de recherches sur le génotypage et la résistance des souches de *M. tuberculosis*.

L'intervenant m'a alors répondu : « *Tout cela ne sert à rien! Donc, si on vous dit de marcher sur la tête, vous marchez sur la tête?* » Je me suis sentie humiliée et cette phrase m'a suivie pendant des années. Il est vrai qu'à l'époque nous ne disposions d'aucun traitement en cas de résistance, il a donc voulu me faire comprendre que le seul moyen d'enrayer les transmissions était le diagnostic et le traitement des personnes contagieuses donc atteintes de tuberculose pulmonaire. Cette remarque un peu acide m'a beaucoup fait réfléchir. J'ai décidé dès lors de consacrer une partie de mon activité à la santé publique et à l'enseignement pour être utile à mon pays. Mais cela m'a également confortée dans l'idée de poursuivre la recherche. Il n'y a pas de raison que la recherche sur les maladies infectieuses se fasse uniquement dans les pays du Nord, et la lutte, dans les pays du Sud, qui sont souvent les premiers concernés. C'est ma vision et la manière dont, aujourd'hui, je mène mon activité.

(1) N. Dubois Cauwelaert, H. Ramarakoto, P. Ravololonandriana, V. Richard, V. Rasolofo. *DNA extracted from stained sputum smears can be used in the MTBDRplus assay.* *J Clin Microbiol* (2011) 49 (10): 3600-3603.

(2) Niaina Rakotosamimanana, Vaomalala Raharimanga, Soa Fy Andriamandimby, Jean-Louis Soares, T. Mark Doherty, Maherisoa Ratsitorahina, Herimanana Ramarakoto, Alimuddin Zumla, Jim Huggett, Graham Rook, Vincent Richard, Brigitte Gicquel, Voahangy Rasolofo-Razanamparany and the VACSEL/VACSIS Study Group. *Variation in gamma interferon responses to different infecting strains of Mycobacterium tuberculosis in acid-fast bacillus smear-positive patients and household contacts in Antananarivo, Madagascar.* *Clin Vaccine Immunol* (2010) 17 (7): 1094-1103.



●● J'ai décidé de consacrer une partie de mon activité à la santé publique et à l'enseignement pour être utile à mon pays. ●●

# « Une opportunité formidable de partage des connaissances »



**POLIDY PEAN** MÉDECIN, RESPONSABLE DE LA PLATE-FORME IMMUNOLOGIE HUMAINE – PROFESSEUR ASSOCIÉ À L'UNIVERSITÉ DES SCIENCES DE LA SANTÉ À PHNOM PENH

Au sein de cette plate-forme, les équipes étudient les réponses immunitaires contre l'infection à VIH et, grâce à leur collaboration au travers du RIIP, elles ont pu être impliquées dans de grands projets internationaux de recherche.



RECHERCHE



## Quelle est votre mission à l'institut ?

Je travaille depuis neuf ans à l'Institut Pasteur du Cambodge où j'étudie en particulier les réponses immunitaires contre l'infection à VIH, mais je collabore depuis 2003 avec les équipes de Daniel Scott-Algara à l'Institut Pasteur à Paris et de Patrice Debré à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Je me suis tout d'abord intéressé à la résistance naturelle contre l'infection à VIH dans la population cambodgienne. Plus récemment, je me suis penché sur les problèmes de réaction inflammatoire qui surviennent chez certains patients séropositifs présentant une autre infection comme la tuberculose dans le cadre du projet Capri-NK financé par l'ANRS. En effet, chez certaines personnes coïnfectées et traitées pour ces deux infections, la restauration très rapide de la réponse immunitaire peut engendrer une réaction paradoxale caractérisée par une aggravation de l'état général du patient, qui peut être fatale. Cette réaction paradoxale est appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, ou Iris<sup>(1)</sup>.

## Un test prédictif est-il en développement ?

Il n'existe pas encore de marqueurs prédictifs ou de test diagnostique de ces Iris. Le travail que nous avons mené conjointement avec l'unité Régulation des infections rétrovirales (Institut Pasteur à Paris) a montré qu'en l'absence de traitement antirétroviral il existe une corrélation entre l'activité des cellules tueuses naturelles (NK) et le risque de déclenchement d'une réaction paradoxale<sup>(2)</sup>. Ces recherches ont d'ailleurs fait l'objet de mon sujet de thèse que j'ai défendue avec succès en décembre 2011. Ces travaux sont importants en termes de santé publique puisqu'ils peuvent ouvrir la voie au développement d'un

●● *J'ai toujours été très curieux et, naturellement, j'ai très vite eu envie de faire de la recherche.* ●●

test prédictif de la survenue d'Iris qui devrait permettre de mieux cerner le diagnostic, d'améliorer la prise en charge des patients et une meilleure gestion médicale de cette complication. Nous poursuivons ces recherches par une étude visant à mieux caractériser la réponse des cellules NK chez les patients coïnfectés. En parallèle, nous avons également engagé une collaboration avec l'Institut Oswaldo Cruz au Brésil afin de confirmer nos résultats sur une population génétiquement différente de celle du Cambodge. Nous avons également en perspective de réaliser une étude similaire dans la population africaine en collaboration avec un institut membre du réseau sur ce continent.

## Vous êtes aussi impliqué dans d'autres projets de recherche...

Aujourd'hui, je suis également associé à deux nouveaux projets financés par l'ANRS. Le premier est l'essai multicentrique Paanther-01 qui associe le Centre Pasteur du Cameroun et qui vise à améliorer le diagnostic de la tuberculose chez les enfants infectés par le VIH. Le second projet, toujours en collaboration avec l'équipe de l'unité Régulation des infections rétrovirales à l'Institut Pasteur à Paris, qui va nous permettre d'évaluer l'impact au Cambodge de l'exposition au VIH et aux antirétroviraux maternels, pendant la grossesse, après l'accouchement et pendant l'allaitement sur l'immunité innée des nouveau-nés non infectés.



Grâce au RIIP, j'ai pu être impliqué dans de grands projets internationaux de recherche. Vu du Cambodge, le Réseau International des Instituts Pasteur est immense, c'est pour moi une très grande chance d'en faire partie. Mon entrée à l'Institut Pasteur du Cambodge et donc dans le RIIP m'a donné cette opportunité formidable de partage des connaissances et m'a fait découvrir de nouveaux concepts très utiles pour améliorer la prise en charge des patients.

#### **Que vous a apporté votre collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris ?**

Elle m'a apporté énormément d'expertise dans mon domaine de recherche et ce lien tissé au fil des ans m'a permis d'évoluer dans mon activité professionnelle. Quand il m'arrive parfois d'être confronté à une problématique que je ne peux pas résoudre ou une technique que je ne maîtrise pas, les échanges que j'ai avec les équipes parisiennes m'aident à surmonter ces difficultés. Elle nous apporte également une aide précieuse dans l'élaboration de nouveaux projets de recherche. Cela est non seulement enrichissant au niveau personnel mais les nouvelles connaissances que j'acquiers servent aussi dans la préparation de mes cours puisque j'enseigne en parallèle à l'université des sciences de la santé de Phnom Penh. Plus largement, au plan

●● *Vu du Cambodge, le Réseau International des Instituts Pasteur est immense, c'est pour moi une très grande chance d'en faire partie.* ●●

### **Polidy Pean à tout prix !**

**E**n septembre dernier, à l'occasion du 45<sup>e</sup> conseil des directeurs du RIIP en Corée, Mathurin Tejiokem (Centre Pasteur du Cameroun) et Polidy Pean (Institut Pasteur du Cambodge) ont reçu respectivement le Prix Dedonder-Clayton 2011 et 2012, en récompense de la qualité de leurs travaux scientifiques. Ce prix créé par l'Institut Pasteur est destiné à reconnaître et soutenir des travaux de recherche sur le VIH/sida de jeunes scientifiques talentueux dans les pays à ressources limitées.

national, les formations que j'ai faites en immunologie du VIH à Paris m'ont permis de transférer certaines techniques localement, par exemple en ce qui concerne la numération des cellules CD4, et de mettre en place la plate-forme Immunologie à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Mon travail a été récemment récompensé par l'attribution du Prix Dedonder-Clayton [voir encadré page précédente]. Cela a été pour moi une très grande surprise et une très grande joie. Ce prix me donne une motivation supplémentaire pour continuer à m'investir dans la recherche, et je souhaite en particulier le dédier à tous ceux qui m'ont accompagné et soutenu dans mon travail.

(1) Immune Reconstitution Inflammatory Syndrom.

(2) Natural killer cell degranulation capacity predicts early onset of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV-infected patients with tuberculosis – *Blood* 2012 Apr 5;119(14):3315-20.

●● Le lien tissé avec les équipes parisiennes me permet bien souvent de surmonter certaines difficultés. ●●



## Le programme de recherche **SEAE SouthEast Asia encephalitis**, mieux diagnostiquer pour mieux soigner et prévenir les encéphalites infectieuses en Asie du Sud-Est

L'encéphalite est une inflammation aiguë du système nerveux central associée à des signes de dysfonctionnement neurologique. La mortalité est élevée, et la gravité des séquelles neuropsychiques est importante. Les causes infectieuses d'encéphalite sont fréquentes et, parmi elles, les virus et bactéries occupent une place prépondérante. En Asie, où les étiologies constituent des problèmes majeurs de santé publique (dengue, encéphalite japonaise, virus du Nil occidental, entérovirus 71, virus Nipah), l'encéphalite compte parmi les causes d'hospitalisation pédiatrique les plus graves et fréquentes.

Or, malgré des analyses microbiologiques approfondies et le recours à des techniques de biologie moléculaire avancées, l'origine infectieuse exacte des encéphalites reste inconnue dans plus de 60 % des cas. Afin de remédier à cette lacune de connaissance, l'Asie du Sud-Est, région de grande biodiversité et zone à risque élevé d'émergence de maladies infectieuses, est le lieu d'étude le plus adéquat pour découvrir les mécanismes provoquant les

encéphalites. La surveillance, la détection et l'étude des encéphalites infectieuses en Asie du Sud-Est représentent un enjeu majeur de santé publique, à l'échelle locale et internationale.

En 2012, une initiative interinstitutionnelle et multidisciplinaire a été lancée, associant cinq pays du Sud-Est asiatique (Cambodge, Laos, Vietnam, Thaïlande et Indonésie) et la France. Avec le soutien de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) et de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), ce consortium fédère la plus grande communauté d'acteurs investis dans la recherche sur les encéphalites. Tant les autorités nationales de santé des pays partenaires que des sites hospitaliers et universitaires majeurs ou des institutions de recherche publiques et privées ont répondu présents pour participer à ce grand projet dans la région du Sud-Est asiatique. L'Institut Pasteur, le Réseau International des Instituts Pasteur, l'Inserm, le Cirad, l'IRD, l'université Aix-Marseille, la Fondation Mérieux, l'université d'Oxford, le Wellcome Trust ont décidé d'unir leurs efforts avec les

structures locales pour tenter de répondre aux principales questions que soulèvent les encéphalites infectieuses en Asie du Sud-Est.

Les principaux objectifs du programme SEAE sont de : (i) développer les connaissances physiopathologiques et étiologiques sur l'encéphalite infectieuse ; (ii) renforcer les capacités de diagnostic et de soin des encéphalites infectieuses dans les sites hospitaliers partenaires ; (iii) identifier et caractériser les agents pathogènes connus et inconnus responsables de cas d'encéphalite ; (iv) identifier les facteurs de transmission par une approche interdisciplinaire *one health* intégrant santé humaine, santé animale et environnement ; (v) obtenir des données fiables sur les agents infectieux neurotropes circulants qui permettront aux autorités sanitaires nationales et régionales de mieux définir leurs politiques de prévention et de stratégie vaccinale. La mise en place du programme de recherche SEAE a débuté au Cambodge, au Laos et au Vietnam et sera par la suite étendue aux autres sites partenaires.

# « Développer les meilleurs outils contre les parasites »



**DIDIER MÉNARD** RESPONSABLE DE L'UNITÉ ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE DU PALUDISME

Dans une région où circulent les parasites les plus résistants aux traitements, l'unité a pour mission d'élaborer des stratégies pour contenir leur diffusion.



RECHERCHE



SANTÉ PUBLIQUE



## Les parasites multirésistants du paludisme sont un souci majeur en Asie

Un des principaux axes de recherche de l'unité Épidémiologie moléculaire du paludisme à l'Institut Pasteur du Cambodge concerne la résistance des parasites du paludisme aux traitements antipaludiques. S'il est vrai que le poids de cette infection est moins élevé en Asie qu'en Afrique subsaharienne [voir encadré page suivante], l'émergence de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux dérivés de l'artémisinine, médicaments de dernière génération, est un souci majeur.

Nous savons depuis longtemps que c'est en Asie que circulent les parasites les plus résistants. Nous l'avons constaté à partir des années 1960 quand les premiers parasites résistants sont apparus et ont diffusé quelques décennies plus tard en Afrique, entraînant une augmentation sans précédent de la mortalité due au paludisme. La zone considérée comme l'épicentre de l'émergence de ces parasites multirésistants se trouve le long de la frontière entre le Cambodge et la Thaïlande, dans la province de Pailin. Le contexte actuel nous impose de développer les meilleurs outils pour détecter et surveiller l'aire de répartition de ces parasites et d'élaborer des stratégies permettant de contenir leur diffusion.

## Comment détectez-vous les parasites résistants aux dérivés de l'artémisine ?

Aujourd'hui, nous les détectons par la conduite d'études cliniques, qui exigent de prélever régulièrement du sang d'un patient traité afin de calculer le temps de clairance des parasites. Classiquement, nous

étudions la sensibilité des parasites par des tests *in vitro* appelés antipaludogrammes qui permettent de déterminer la concentration de drogue nécessaire pour inhiber la croissance de 50 % des parasites. Cependant, cette technique ne permet pas d'évaluer la sensibilité des parasites aux dérivés de l'artémisinine. Cela tient au fait que cette méthode n'explore pas la résistance des stades « rings », stades parasitaires impliqués dans la résistance. C'est dans ce contexte que, avec mon collègue Benoît Witkowski, nous avons mis au point un nouveau test *in vitro* (RSA, Ring-stage Survival Assay), qui mesure la survie des parasites après leur exposition à une dose mimant les conditions physiologiques<sup>(1)</sup>. Ce test permet en particulier de prédire le niveau de sensibilité des parasites de la même façon que les tests cliniques. Ces travaux se poursuivent actuellement au travers d'un projet financé par la Division International de l'Institut Pasteur, afin de valider les performances du RSA dans différentes régions du monde (Guyane française, Laos et Thaïlande) où l'on observe des profils de résistances distincts<sup>(2)</sup>.

●● Les interactions avec les acteurs locaux et le contact permanent avec les patients sont essentiels quand on travaille sur une pathologie infectieuse comme le paludisme. ●●



## Le paludisme

Cette maladie, pouvant être mortelle, est due à un parasite du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par une piqûre de moustique infecté. Il existe cinq types de paludisme humain mais *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les plus répandus. *Plasmodium falciparum* est le plus mortel. En 2010, le paludisme a été à l'origine de 660 000 décès. La plupart des décès surviennent chez des enfants vivant en Afrique, où chaque minute un enfant meurt du paludisme. D'après les estimations de la charge de la maladie au niveau des pays dont on dispose pour 2010, 80 % des cas surviennent dans 17 pays.

(Source OMS)

### Quelle est votre stratégie au Cambodge ?

Parallèlement, nous travaillons sur l'évaluation de la situation épidémiologique du paludisme et la mesure de l'impact des stratégies de lutte actuellement mises en place au Cambodge. Les outils classiques dont nous disposons pour lutter contre le paludisme sont principalement le diagnostic et le traitement rapide des malades ainsi que la distribution de moustiquaires imprégnées pour limiter la transmission. Cependant, il est clair que ces outils, si précieux soient-ils, ne permettront pas d'atteindre l'objectif d'élimination. Pour cela, il faut s'attaquer au réservoir, c'est-à-dire détecter et traiter les individus infectés mais non malades (sujets asymptomatiques) qui assurent majoritairement la transmission. Aujourd'hui, grâce aux nouveaux outils de biologie moléculaire, nous sommes en train de mieux comprendre l'épidémiologie du paludisme et de découvrir la partie immergée de l'iceberg. À titre d'exemple, nous estimions que seulement 1 % de la population vivant dans la province de Pailin, dans l'ouest du Cambodge, était porteuse de *P. falciparum*, mais des données récentes permettent de penser que cette prévalence est 40 à 50 fois plus élevée.

### D'autres axes de recherche ?

L'étude de *P. vivax*, et la compréhension de sa biologie, est également un axe majeur de recherche dans l'unité. Considéré à tort comme une maladie bénigne, *P. vivax* peut provoquer des formes graves, dont le nombre semble en augmentation. Dans certaines zones, les taux de mortalité des individus présentant un paludisme sévère à *P. vivax* sont comparables à ceux observés chez *P. falciparum*, notamment du fait de l'émergence de souches résistantes. L'étude de parasites s'inscrit dans la continuité de mes précédentes études menées à Madagascar, où nous avons montré – en collaboration avec le programme national de lutte contre le paludisme de Madagascar, l'unité Immunologie moléculaire des parasites de l'Institut Pasteur (Odile Mercereau-Puijalon) et la Case Western Reserve University à Cleveland (Peter Zimmerman) – que *P. vivax* avait la capacité d'infecter les globules rouges des sujets ne possédant pas l'antigène Duffy (sujet Duffy-négatif), alors que nous

●● Nous sommes en train de mieux comprendre l'épidémiologie du paludisme et de découvrir la partie immergée de l'iceberg. ●●

considérons jusqu'alors que ces individus étaient naturellement protégés contre le paludisme à *P. vivax*<sup>(3)</sup>. Cette découverte inattendue a permis de remettre en cause certaines stratégies de vaccination. Elle alerte en outre sur la possibilité de la diffusion de *P. vivax* dans des régions d'où il est actuellement absent, comme en Afrique subsaharienne.

### Quels sont les avantages d'un réseau international ?

Je travaille dans le Réseau International des Instituts Pasteur depuis 1998 et apprécie toujours d'être sur le terrain. Les interactions avec les acteurs locaux et le contact permanent avec les patients sont essentiels quand on travaille sur une pathologie infectieuse comme le paludisme. En parallèle, la mise en place de collaborations étroites avec les unités à l'Institut Pasteur à Paris est primordiale. À mes yeux, ce lien permanent entre le terrain et l'Institut Pasteur est une composante essentielle de mon travail : je facilite le transfert des avancées scientifiques et des technologies vers les pays endémiques et fais remonter aux chercheurs des pays du Nord ce qui semble prioritaire vu du terrain. Permettre ce va-et-vient d'informations est pour moi un des atouts majeur du réseau.

(1) Witkowski B, Khim N, Chim P, Kim S, Ke S, Kloeuang N, Chy S, Duong S, Leang R, Ringwald P, Dondorp AM, Tripura R, Benoit-Vical F, Berry A, Gorgette O, Arieu F, Barale JC, Mercereau-Puijalon O, Menard D. *Reduced artemisinin susceptibility of Plasmodium falciparum ring stages in western Cambodia. Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Dec 3. [Epub ahead of print]

<http://www.warn.org/about-us/news/new-vitro-assay-assess-artemisinin-resistance>  
(2) "Multi-site assessment of the reduced susceptibility to artemisinin of *Plasmodium falciparum* ring stage parasites using a new in vitro assay" Projet Acip du RILP.

(3) Ménard D et al. *Plasmodium vivax clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Mar 30;107(13):5967-71.



## ●● Un **laboratoire mobile** au Cambodge : quand la technologie se déplace sur le terrain

L'unité Épidémiologie moléculaire du paludisme de l'Institut Pasteur du Cambodge a développé un laboratoire mobile permettant de détecter et de traiter les sujets infectés par les parasites du paludisme en moins de 48 heures. Il constitue une nouvelle arme pour renforcer et améliorer la lutte contre le paludisme au Cambodge.

Ce laboratoire mobile, opérationnel depuis octobre 2012, est parfaitement autonome, sans apport extérieur d'électricité, d'eau ou d'accès au tout-à-l'égout. Il permet de détecter les sujets infectés par les parasites du paludisme, à partir d'échantillons de sang prélevés au bout du doigt et recueillis sur papier buvard. Au plus près de la population cambodgienne, les analyses par

PCR en temps réel sont ainsi effectuées directement sur le terrain. En cas de détection positive, le sujet est traité et débarrassé de son infection. Jusqu'à 400 analyses par jour peuvent être réalisées, en respectant toutes les normes qualité exigées accompagnant le rendu d'un résultat biologique.

En parallèle, ce laboratoire mobile permet de cultiver et tester la sensibilité *in vitro* des parasites aux antipaludiques, ce qui est extrêmement utile pour étudier la résistance de *P. vivax*. Il était jusqu'alors impossible de cultiver en routine ce parasite en raison de sa trop grande fragilité pour supporter les conditions de transport entre le prélèvement du malade et sa mise

en culture à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Le projet *Repellents as added control measure to long lasting insecticidal nets to target the residual transmission in Southeast Asia: a step forwards to malaria elimination*, conduit dans la province du Ratanakiri, dans le nord-est du Cambodge, par plusieurs équipes de recherche – l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, le Centre national de malariologie et l'Institut Pasteur du Cambodge –, vise à mesurer l'efficacité de l'utilisation de produits répulsifs en plus des moustiquaires imprégnées à longue durée d'action comme mesure additionnelle de prévention contre la transmission « résiduelle » du paludisme.

# « Fier d'appartenir au réseau »



**KE LAN** DIRECTEUR ADJOINT ET DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE VIROLOGIE TUMORALE

L'objectif de cette unité vise à déchiffrer les mécanismes moléculaires par lesquels l'herpèsvirus humain provoque chez l'hôte une infection latente à vie.



RECHERCHE



SANTÉ PUBLIQUE



## Pouvez-vous expliquer l'objectif principal de vos recherches ?

Mon unité de recherche travaille sur l'herpèsvirus humain type 8 (HHV-8), agent causal du sarcome de Kaposi dû à l'infection des cellules endothéliales. Tous les herpèsvirus peuvent provoquer, chez l'hôte, la survenue d'une infection latente à vie. Mon travail vise à déchiffrer les mécanismes moléculaires par lesquels le HHV-8 instaure et maintient une infection persistante à long terme, ainsi que l'oncogenèse médiée par ce virus. Nous examinons en particulier les interactions virus-hôte et la façon dont elles peuvent diriger le contrôle du cycle de vie, l'évasion immunitaire et la pathogenèse du virus<sup>(1)</sup>. Aujourd'hui, en dehors de la chirurgie ou de la radiothérapie, il n'existe aucun traitement spécifique contre le sarcome de Kaposi. Nos recherches pourraient permettre de développer des approches spécifiques pour traiter le sarcome de Kaposi induit par le HHV-8.

## L'infection par le HHV-8 est-elle une infection répandue ?

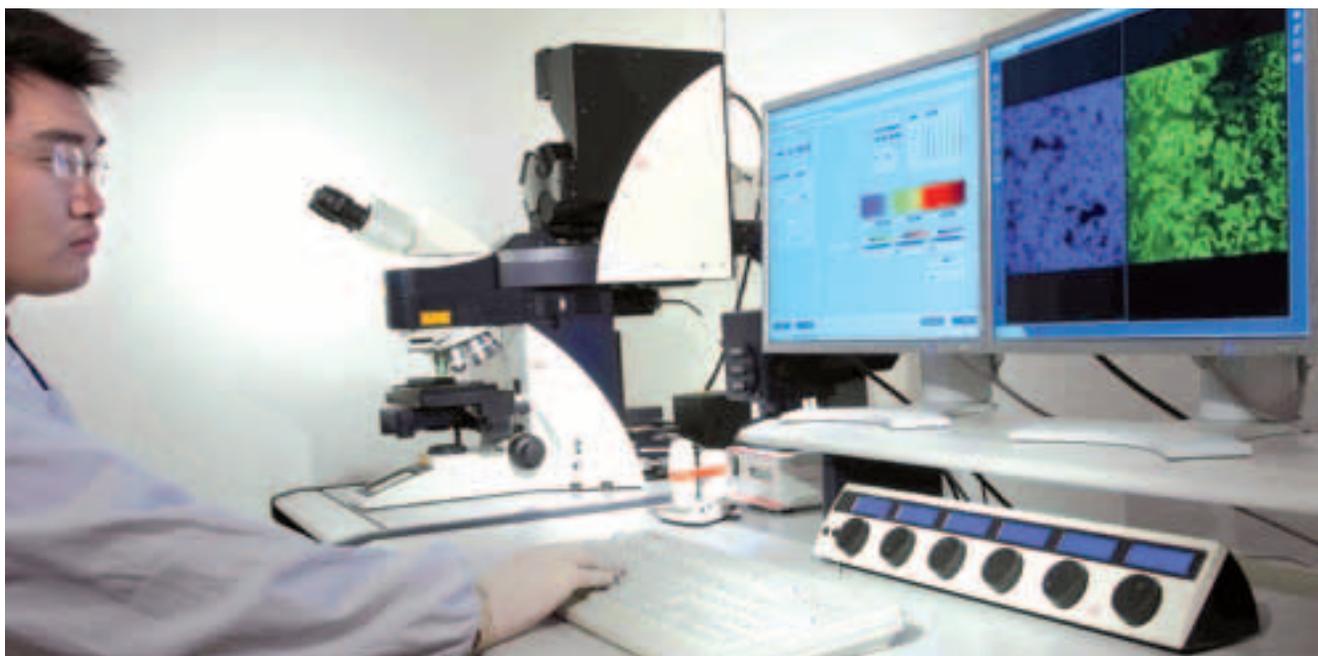
Au niveau mondial, l'infection touche environ 5 à 10 % de la population. Nous observons toutefois un taux d'infection très élevé autour de la mer Méditerranée, notamment 20 % en Grèce et jusqu'à 30 à 50 % en Afrique centrale. En 2010, nous avons publié un article dans lequel nous avons montré que dans la région autonome de Xinjiang Uygur, en Chine du Nord-Ouest, l'infection par le HHV-8 est endémique, avec 30 % de la population infectée<sup>(2)</sup>. L'incidence du cancer causé par ce virus est haute, en corrélation avec le taux d'infection dans la population. Dans les années 1980-1990, le sarcome de Kaposi était l'une des infections opportunistes les plus couramment obser-

●● *Aujourd'hui, nous sommes tout à fait respectés dans le domaine des maladies infectieuses, et je suis persuadé que nous aurons un impact majeur sur la recherche chinoise.* ●●

vées chez les patients infectés par le VIH développant un sida. En effet, le HHV-8 a été identifié en 1994 par des chercheurs américains chez huit patients infectés par le VIH. Aujourd'hui, les individus présentant le risque le plus élevé de développer un sarcome de Kaposi sont les sujets immunodéprimés, notamment les personnes âgées, les patients recevant une chimiothérapie pour traiter un cancer ou les sujets sous traitement immunosuppresseur suite à une transplantation d'organe. Il s'agit donc d'un herpèsvirus humain très récemment découvert et dont on ne connaît pas grand-chose pour le moment. Par exemple, nous n'avons toujours pas de preuves solides concernant les voies de transmission de ce virus, même si nous savons qu'il peut être transmis sexuellement ou pendant la grossesse, de la mère infectée à l'enfant.

## Comment êtes-vous entré à l'Institut Pasteur de Shanghai ?

Après avoir passé presque cinq ans aux États-Unis, j'ai eu envie de retourner en Chine. Dès la fin 2005, j'envisageais déjà d'intégrer une institution académique ayant un niveau de recherche élevé. Je



connaissais l'excellente réputation de l'Institut Pasteur à Paris dans le domaine des maladies infectieuses. Quand j'ai appris l'existence de l'Institut Pasteur de Shanghai, j'ai eu la conviction qu'il s'agissait d'un établissement d'excellence. J'ai donc postulé et j'ai eu la chance d'y être embauché.

### **Quelle est la particularité de l'Institut Pasteur de Shanghai dans le paysage chinois de la recherche ?**

L'Institut Pasteur de Shanghai est un établissement de recherche très récent cofondé en 2004 par l'Académie chinoise des sciences, le gouvernement municipal de Shanghai et l'Institut Pasteur à Paris. Suite à la pandémie de SRAS, les gouvernements chinois et français ont signé un accord stratégique pour lutter contre les maladies infectieuses émergentes. La création de l'Institut Pasteur de Shanghai résulte de cet objectif partagé. Auparavant, la capacité de recherche de la Chine dans le domaine des maladies infectieuses était relativement faible. Notre établissement se forge progressivement une réputation et renforce ses capacités. Nous avons jusqu'ici recruté 22 investigateurs principaux travaillant sur de nombreux sujets tels que la grippe, le VIH, les entérovirus, les virus de l'hépatite et d'autres herpèsvirus tels que le CMVH. Nous avons également des groupes travaillant sur l'immunité. Nous avons déjà publié plusieurs articles dans une revue leader dans le domaine de la virologie et, en parallèle, nous sommes activement impliqués dans des projets nationaux. Aujourd'hui, nous sommes tout à fait respectés dans le domaine des maladies infectieuses, et je suis persuadé que nous aurons un impact majeur sur la recherche chinoise.

●● *Je connaissais l'excellente réputation de l'Institut Pasteur à Paris dans le domaine des maladies infectieuses.* ●●

### **Que pensez-vous du Réseau International des Instituts Pasteur ?**

Quand j'ai commencé à travailler pour l'Institut Pasteur de Shanghai, j'ai réalisé rapidement que l'Institut Pasteur était présent à travers son réseau dans le monde entier. Bien évidemment, je suis très fier d'appartenir à ce vaste réseau. Je collabore avec l'Institut Pasteur à Paris dans le cadre d'un programme de recherche sur le carcinome associé au VHB. Nous supervisons conjointement un étudiant en doctorat qui sera diplômé cette année. Au niveau régional, nous avons participé au programme Sisea<sup>(3)</sup> en collaboration avec les instituts du Cambodge, du Laos et du Vietnam. Son objectif visait à développer des compétences de surveillance et de réponse face aux agents pathogènes émergents présentant un potentiel épidémique en Asie du Sud-Est. Bien que ce programme soit maintenant terminé, nous continuons d'entretenir des contacts étroits avec les autres instituts, en particulier grâce à notre directeur général qui est très impliqué dans le réseau en tant que représentant régional de l'Asie. Par exemple, l'été dernier, il y a eu une épidémie de syndrome pieds-mains-bouche au Cambodge. Avec le soutien de l'équipe de direction de l'institut, le Dr Altmeyer a coordonné le groupe de travail d'experts de notre institut envoyé au Cambodge pour travailler avec l'Institut Pasteur sur place. Ensemble, ils ont identifié et séquencé l'agent étio-



logique responsable de cette épidémie. Il s'agissait en fait d'un entérovirus dont le génome est proche de la souche circulant en Chine. Cela illustre parfaitement l'efficacité du réseau à réagir face aux maladies infectieuses émergentes.

Le réseau est une richesse, et je pense que nous pourrions même en tirer davantage de bénéfiques. J'ai récemment été évalué par le comité scientifique consultatif, et j'ai identifié des collaborateurs potentiels au sein des instituts du réseau en Afrique, dans la mesure où le syndrome de Kaposi y est principalement associé à l'épidémie de sida. J'ai été attiré par l'esprit altruiste du RIIP depuis sa création, toujours prêt à faire son possible pour résoudre les problèmes médicaux existants associés aux maladies infectieuses, quel que soit l'endroit où elles surviennent.

(1) Liang D, Lin X, Lan K. *Front Microbiol.* 2011;2:271.

(2) Wang X *et al*, *Virology*. 2010 Mar 17;7:62.

(3) Surveillance et investigation des situations épidémiques en Asie du Sud-Est.

●● *Nous n'avons toujours pas de preuves solides concernant les voies de transmission de l'herpèsvirus humain, même si nous savons qu'il peut être transmis sexuellement ou pendant la grossesse, de la mère infectée à l'enfant.* ●●

## ● La maladie **pieds-mains-bouche**, investigation d'une épidémie mortelle au Cambodge

La maladie piés-mains-bouche (MPMB) est une maladie infectieuse virale qui affecte essentiellement les nourrissons et les enfants. Cette maladie se caractérise par de la fièvre, des lésions vésiculeuses buccales et des éruptions cutanées sur la paume des mains et la plante des pieds. Souvent considérée comme bénigne, elle peut parfois entraîner de graves complications neurologiques, cardio-vasculaires ou respiratoires engageant le pronostic vital, particulièrement si l'infection est causée par l'EV71. À ce jour, il n'existe aucun traitement antiviral spécifique ni vaccin disponible.

En Asie, différentes souches virales d'EV71 responsables d'épidémies de MPMB de grande ampleur circulent. Au Vietnam, où la maladie est endémique, EV71 est responsable de près de la moitié des

infections chez les personnes qui ont été testées positives pour la MPMB. En Chine, les autorités de santé ont fait de cette maladie une priorité sanitaire avec plus de 30 000 cas sévères identifiés depuis 2008. Le risque de propagation de souches hautement pathogènes est élevé, à l'échelle régionale comme mondiale.

Entre avril et juillet 2012, 66 très jeunes enfants ont été admis à l'hôpital pédiatrique Kantha Bopha à Phnom Penh. La quasi-totalité est décédée d'encéphalite associée à un œdème pulmonaire sévère dans les vingt-quatre à quarante-huit heures suivant leur admission. Face à ce drame sanitaire, l'Institut Pasteur du Cambodge a pu analyser les premiers prélèvements biologiques issus de patients admis dans un état critique. Après plusieurs jours d'investigations, les résultats des

tests ont fait état qu'une immense majorité des échantillons étaient positifs à EV71. Au Cambodge, la MPMB n'avait jamais été identifiée jusque-là. Les autorités sanitaires du Cambodge redoutent une nouvelle épidémie en 2013.

Après l'identification d'EV71 comme le principal agent étiologique de l'épidémie mortelle de MPMB au Cambodge, un projet collaboratif a très rapidement été mis en place entre les Instituts Pasteur du Cambodge, de Shanghai et Paris. Ce projet soutenu par les autorités sanitaires locales a pour objectif de répondre aux questions de santé publique et scientifiques sous-jacentes notamment via l'étude des facteurs cliniques et biologiques influençant la sévérité de l'infection par l'EV71.

# « Éveiller des vocations »



**SÉVERINE MATHEUS** DIRECTEUR ADJOINT ET CHEF DE L'UNITÉ  
VIROLOGIE TUMORALE

Séverine Matheus a initié une nouvelle approche de diagnostic de la dengue basée sur le recueil de sang sur papier buvard. Une technique qui a été élargie à d'autres instituts du réseau!



RECHERCHE



FORMATION



SANTÉ PUBLIQUE



## Quelles sont vos activités au sein du laboratoire?

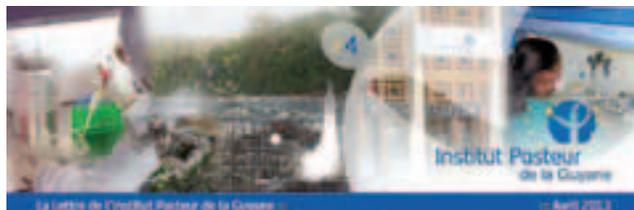
Ingénieur de recherche, j'exerce au sein du laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de la Guyane depuis 2003. Ce laboratoire héberge trois centres nationaux de référence (CNR), laboratoires associés : celui des arbovirus, des virus *influenzae* et celui des hantavirus pour la région Antilles-Guyane. Depuis ma nomination en 2009 en tant que responsable adjointe de ces CNR, mes activités s'articulent autour de deux axes : l'axe santé publique et expertise en lien avec les missions du CNR et l'axe recherche sur le virus de la dengue et sur les hantavirus.

## Le papier buvard se met désormais au service de la surveillance de la dengue?

Des travaux initiés en 2007 dans le cadre de mon doctorat m'ont amenée à valider une nouvelle approche de diagnostic de la dengue basée sur le recueil de sang sur papier buvard. Cette approche simple et peu coûteuse permet à partir d'une goutte de sang absorbée sur papier buvard et conservée à température ambiante de réaliser toutes les techniques de diagnostic moléculaires et sérologiques, palliant ainsi les contraintes d'acheminement des échantillons veineux vers un laboratoire spécialisé<sup>(1)</sup>.

Aujourd'hui, cette approche est utilisée en routine par le CNR comme outil de surveillance épidémiologique de la dengue dans les zones enclavées du département de la Guyane mais aussi dans les îles françaises de Saint-Martin et Saint-Barthélemy ne disposant pas de laboratoires spécialisés de proximité<sup>(2)</sup>. Cette approche devrait d'ailleurs être élargie à d'autres instituts du réseau, notamment l'Institut Pasteur de

●● *Mes activités s'articulent autour de l'axe santé publique et expertise en lien avec les missions du CNR et celui de la recherche sur le virus de la dengue et sur les hantavirus.* ●●



Bangui, avec lequel nous avons initié des transferts de compétence afin d'utiliser cet outil dans la surveillance des arbovirus.

## Quid de vos travaux sur les hantavirus?

Parallèlement à ces travaux, j'ai initié une étude visant à objectiver la circulation des hantavirus en Guyane, virus émergent responsable d'un syndrome respiratoire sévère chez l'homme. Ces travaux – justifiés d'une part par l'observation de patients hospitalisés présentant des signes cliniques évocateurs sans étiologie étiquetée et, d'autre part, par des fac-



teurs environnementaux propices à l'émergence de pathogènes – ont permis l'identification en 2008 d'un premier cas humain d'infection par un hantavirus autochtone en Guyane<sup>(3)</sup>. L'identification de ce premier cas, suivi du diagnostic de deux nouveaux cas humains mortels en 2009 et 2010, m'a amené à effectuer le séquençage complet de ce virus, baptisé depuis virus Maripa, en collaboration avec le laboratoire Interactions virus-hôtes de l'Institut Pasteur de la Guyane<sup>(4)</sup>. C'est fort de l'expertise acquise sur cette thématique que le laboratoire de virologie héberge depuis 2012 le CNR des hantavirus, laboratoire associé pour la région Antilles-Guyane.

#### **Au-delà de la recherche, accordez-vous beaucoup d'importance à la formation ?**

Outre ces activités de recherche, j'encadre des étudiants en master. C'est une mission essentielle car elle me permet de partager mes connaissances sur des enjeux de santé publique et de recherche dans la région du plateau des Guyanes. J'espère éveiller des vocations. Je donne également des cours de virologie dans le cadre du diplôme universitaire de médecine tropicale dispensé par l'université Antilles-Guyane.

●● *Nous avons récemment initié des transferts de compétence technique avec l'Institut Pasteur de Bangui, en République centrafricaine.* ●●

(1) Matheus S, Meynard JB, Lacoste V, Morvan J, Deparis X. *Use of capillary blood samples as a new approach for diagnosis of Dengue virus infection.* J Clin Microbiol. 2007 Mar;45(3):887-90.

(2) Matheus S, Chappert JL, Cassadou S, Berger F, Labeau B, Bremand L, Winicki A, Huc-Anais P, Quenel P, Dussart P. *Virological surveillance of dengue in Saint-Martin and Saint-Barthélemy, French West Indies, using blood samples on filter paper.* Am J Trop Med Hyg. 2012 Jan;86(1):159-65

(3) Matheus S, Djossou F, Moua D, Bourbigot AM, Hommel D, Lacoste V, Dussart P, Lavergne A. *Hantavirus pulmonary syndrome, French Guiana.* Emerg Infect Dis. 2010 Apr;16(4):739-41.

(4) Matheus S, Lavergne A, de Thoisy B, Dussart P, Lacoste V. *Complete genome sequence of a novel hantavirus variant of Rio Mamoré virus, Maripa virus, from French Guiana.* J Virol. 2012 May;86(9):5399.

# « Une activité basée sur la biologie structurale »



**ALEJANDRO BUSCHIAZZO** DIRECTEUR DE L'UNITÉ CRISTALLOGRAPHIE DES PROTÉINES

Déterminer la structure de protéines d'intérêt afin de faciliter le développement de nouveaux traitements est un travail qui nécessite un véritable esprit d'équipe.



RECHERCHE



SANTÉ PUBLIQUE



## Quelle est l'orientation de vos travaux de recherche ?

Je suis spécialisé dans la biologie structurale depuis de nombreuses années. L'unité que je dirige aujourd'hui s'intéresse à un problème biologique général qui est la signalisation cellulaire. Il s'agit de comprendre comment les cellules sont capables de capter des signaux venant de leur environnement extérieur ou intérieur et de réagir en développant une réponse adaptée. Pour schématiser, si vous mettez la main sur un objet très chaud, votre réflexe sera de la retirer en réponse à la brûlure. Nous tentons de comprendre comment et, pour cela, nous utilisons, entre autres, la cristallographie des macromolécules biologiques. La cristallographie est basée sur la propriété qu'ont les cristaux de diffracter un rayonnement auquel ils sont soumis. Les données recueillies permettent de reconstituer la structure tridimensionnelle des molécules qui composent ledit cristal. Initialement mis au point sur des petites molécules, les rapides progrès méthodologiques et technologiques accomplis dans ce domaine permettent depuis plusieurs décennies l'étude de molécules complexes comme les protéines ou les acides nucléiques. Par exemple, la structure atomique d'une enzyme renseigne sur la manière dont s'effectue sa fonction catalytique.

## Plus particulièrement, à quels types de pathogènes vous intéressez-vous ?

Nous travaillons sur plusieurs modèles dont des parasites unicellulaires de l'ordre des trypanosomatides tels que le trypanosome ou *Leishmania*. Nous venons de terminer un important projet européen sur *Leishmania* qui visait à décrypter les voies de signalisations associées à la virulence de ce parasite dans l'optique d'identifier des



●● *Cela a été un travail assez dur au départ car tout était à construire mais, pas à pas, nous récoltons les fruits de nos efforts, et aujourd'hui notre unité fonctionne très bien.* ●●



●● *La grande force du RIIP est justement de pouvoir proposer un ensemble de mécanismes simplifiés pour travailler ensemble, en complémentarité, plutôt qu'en compétition.* ●●

cibles thérapeutiques. En collaboration avec l'unité Parasitologie moléculaire et signalisation dirigée par Gérald Spaeth à Paris, nous sommes intéressés à une famille de protéines appelées kinases qui sont impliquées dans la détection de signaux de l'environnement et qui sont essentielles à la vie du parasite. Nous avons obtenu de très bons résultats puisque nous venons de publier la structure d'une kinase de *Leishmania*, la LmaMPK10. La structure de PK10 révèle des caractéristiques spécifiques susceptibles d'accélérer le développement de traitements<sup>(1)</sup>.

Au cours des dernières années, nous avons également travaillé sur des bactéries, en particulier les leptospires. Ces recherches ont été initiées dans le cadre d'une ACIP construite en partenariat avec l'unité Biologie des spirochètes dirigée par Mathieu Picardeau à l'Institut Pasteur à Paris. Là encore, nous nous sommes focalisés sur la famille des kinases en essayant d'identifier celles qui étaient véritablement importantes pour la virulence des leptospires. Nous pour-

suirons ce travail au travers d'un programme transversal de recherches (PTR) concentré sur les mécanismes de régulation du métabolisme de l'hème dont on ne connaît presque rien, à part qu'il est essentiel à la survie de ces bactéries. L'équipe de Mathieu Picardeau, en produisant des souches mutantes où certaines de ces protéines de signalisation ne sont plus exprimées, a révélé des voies de signalisation particulièrement intéressantes. Les bactéries mutées ne sont plus capables de ressentir la nécessité de produire de l'hème et meurent.

#### **Les applications de votre travail sont donc très thérapeutiques ?**

Oui, nous sommes très impliqués dans le développement de médicaments. Mais ce n'est bien sûr pas un travail isolé. On ne peut pas uniquement avec la structure d'une protéine arriver directement à une application thérapeutique. Les pathogènes ont de multiples stratégies pour compenser ou contourner l'effet d'un médicament. Il est donc indispensable de travailler avec des parasitologues ou des bactériologistes qui connaissent parfaitement l'organisme auquel on s'intéresse. D'un autre côté, la structure d'une protéine constitue un guide souvent fort utile pour le travail des chimistes qui vont synthétiser des molécules capables de moduler l'activité de cette protéine avec des conséquences fonctionnelles. En retour, ils sont également les seuls à pouvoir estimer si parmi différents traitements candidats certains sont trop complexes ou trop chers à produire. Ce type de travail nécessite donc un vrai esprit d'équipe.

Un autre aspect vers lequel nous nous orientons progressivement est ce que l'on appelle la vaccinologie structurale. Il s'agit d'utiliser les données structurales de haute résolution pour améliorer la conception de candidats-vaccins. C'est un domaine en plein essor dans lequel il y a encore peu d'expertise au niveau mondial. Cela pourrait constituer un axe particulièrement intéressant pour nos travaux sur la leptospirose. Un vaccin contre cette bactérie est véritablement nécessaire du point de vue de la santé publique.

### **Vous êtes entré à l'Institut Pasteur de Montevideo en 2006, que vous apporte cette expérience dans le réseau ?**

Sur le plan individuel, ce poste a constitué un tournant dans ma carrière. Le fait que je sois argentin et que j'aie effectué mon doctorat à l'université de Buenos Aires a été bien sûr un point positif. Je connais bien la région et j'y ai noué depuis longtemps des liens avec la communauté scientifique. L'Institut Pasteur de Montevideo est relativement jeune, et y développer la biologie structurale est un formidable challenge. Cela a été un travail assez dur car tout était à construire mais, pas à pas, nous récoltons les fruits de nos efforts, et aujourd'hui notre unité fonctionne très bien.

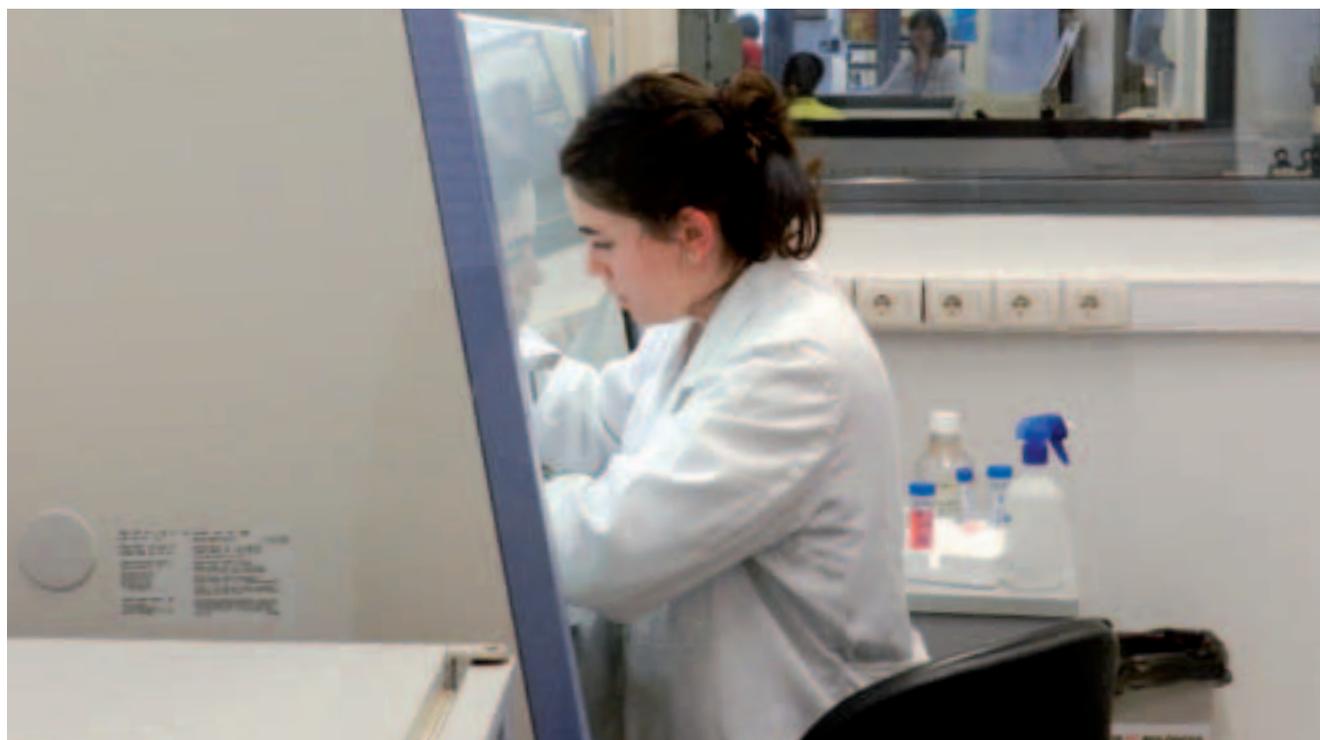
●● *L'Institut Pasteur de Montevideo est relativement jeune, et venir en poste ici pour y développer la biologie structurale est un formidable challenge.* ●●

Fidèles à la tradition pasteurienne, nous sommes très impliqués dans la formation de jeunes chercheurs à la biologie structurale. Nous avons des accords avec les universités locales qui nous permettent d'accueillir des étudiants. Sur le plan régional, nous organisons régulièrement des cours postdoctoraux. C'est très important car la biologie structurale a été très peu développée en Amérique du Sud. L'Institut Pasteur de Montevideo a joué un rôle central dans la fondation du Centre de biologie structurale du Mercosur<sup>(2)</sup>, réseau régional en plein essor visant à former des ressources humaines d'excellence dans la discipline.

Nous souhaitons maintenant mettre en place des projets scientifiques et technologiques en collaboration avec les autres instituts du continent américain appartenant au Réseau International des Instituts Pasteur. Pour moi, la grande force du RIIP est justement de pouvoir proposer un ensemble de mécanismes simplifiés pour travailler, en complémentarité, plutôt qu'en compétition, tout en étant très réactifs face aux pathologies infectieuses. Les instituts membres sont directement sur place dans les pays d'émergence et donc plus en phase avec l'épidémiologie réelle des maladies. Ce réseau a une valeur exceptionnelle et il est essentiel que, tous ensemble, nous le nourrissions pour le rendre encore plus dynamique en termes scientifiques et technologiques.

(1) Horjales S, Schmidt-Arras D, Limardo RR, Leclercq O, Obal G, Prina E, Turjanski AG, Späth GF, Buschiazzo A. *The crystal structure of the MAP kinase LmaMPK10 from Leishmania major reveals parasite-specific features and regulatory mechanisms. Structure.* 2012 Oct 10;20(10):1649-60.

(2) [www.cebem.org.ar](http://www.cebem.org.ar)



# « Comprendre les interactions entre hôte et parasite »



**HARALABIA BOLETI** DIRECTEUR DE L'UNITÉ PARASITISME INTRACELLULAIRE ET CORESPONSABLE DE L'UNITÉ MICROSCOPIE OPTIQUE

Comment le parasite survit-il au sein d'un type particulier de cellules immunitaires humaines, les macrophages ? Tel est le projet de recherche de cette unité qui utilise dans son approche la microscopie optique.



RECHERCHE



FORMATION



SANTÉ PUBLIQUE



## Quelle est votre orientation en matière de recherche ?

Pendant ces cinq dernières années, j'ai étudié *Leishmania donovani*, un parasite protozoaire responsable de la forme la plus grave de leishmaniose, appelée Kala-Azar ou leishmaniose viscérale. Avant cela, j'ai travaillé sur les aspects moléculaires et la biologie cellulaire du cycle de vie du virus de l'hépatite C. Puis, j'ai décidé de passer à la biologie cellulaire des interactions entre les parasites du genre *Leishmania* et les phagocytes. Je suis très reconnaissante à Geneviève Milon pour son rôle de conseil qui a été crucial dans cette décision. En effet, je trouve que les parasites du genre *Leishmania* présentent des défis scientifiques très importants, sans compter que toute découverte qui pourrait améliorer les approches thérapeutiques actuelles serait d'un bénéfice extrême pour la santé publique dans de nombreux pays d'Afrique ou d'Asie où ils sont particulièrement prévalents.

## Quelles sont vos attentes ?

Je souhaite comprendre comment le parasite survit au sein d'un type particulier de cellules immunitaires humaines, les macrophages. Ces cellules ont la capacité de phagocyter des pathogènes infectant l'organisme dans une vésicule membranaire, appelée phagosome, dont les propriétés microbicides permettent de détruire l'intrus. Nous savons déjà que certains pathogènes bactériens qui survivent dans les macrophages, notamment *Mycobacterium tuberculosis* ou *Salmonella*, sécrètent des enzymes qui altèrent les mécanismes de signalisation à l'intérieur de ces macrophages. Ils permettent ainsi aux pathogènes de résister aux mécanismes de défense de notre système immunitaire. Nos projets de recherche visent à comprendre si

●● La microscopie optique ne nous permet pas seulement d'obtenir des images numériques capables de visualiser les structures cellulaires, mais nous livre beaucoup d'informations quantitatives. ●●

*L. donovani* a développé des mécanismes similaires pour éviter d'être détruit par les macrophages. En particulier, nous étudions l'implication d'un type particulier de lipides dans les cellules, les phosphoinositides, connus pour jouer un rôle clé dans la dynamique du cytosquelette de l'actine, le trafic vésiculaire intracellulaire et la formation des phagosomes. Pour la réalisation de notre étude, nous utilisons des techniques de biotechnologie et de microscopie optique. Nous travaillons avec des macrophages génétiquement modifiés pour produire diverses protéines fluorescentes qui reconnaissent spécifiquement les phosphoinositides. Grâce à ces biomarqueurs fluorescents, nous suivons le mouvement des lipides lorsque *Leishmania* infecte le macrophage. Nous suivons les changements de comportement de phosphoinositides spécifiques en présence d'une infection par *L. donovani* et comparons cela à un modèle d'infection par des souches mutantes de *Leishmania* ne pouvant pas survivre à l'intérieur du macrophage. Ce dernier modèle a été développé par l'Institut Armand Frappier, qui travaille sur des questions similaires concernant la survie de *L. donovani* dans les phagosomes des macrophages.

### Souvent, une étude peut en cacher une autre...

Effectivement, nous avons un autre projet de recherche qui concerne deux groupes de phosphatases parasitaires. L'un de ces groupes possède une molécule présente à la surface du parasite et une autre pouvant être sécrétée. Pour ces molécules, nous disposons de données biochimiques anciennes indiquant qu'elles interagissent avec les phosphoinositides. Dans ces projets, nous utilisons des outils moléculaires et cellulaires créés pour étudier le fonctionnement de ces enzymes et leur importance dans le cycle de vie du parasite et la survie dans les macrophages hôtes. Nous espérons qu'éventuellement l'une de ces phosphatases s'avérera être un facteur de virulence pour les parasites du genre *Leishmania*. Si tel est le cas, nous pourrions continuer nos études dans le but de développer ou découvrir un médicament ciblant cette protéine.



### Avez-vous obtenu des résultats probants ?

Nous avons déjà obtenu des résultats intéressants qui, je l'espère, seront très prochainement publiés. De plus, dans notre unité Microscopie optique de l'Institut Pasteur hellénique, nous venons d'acquérir un nouveau microscope qui nous permettra d'améliorer notre travail en termes de visualisation du cycle de vie des parasites au sein des macrophages vivants. Au niveau régional, notre expertise dans le domaine de la microscopie optique est désormais assez bien reconnue, et je suis très contente que nous puissions animer, en juin 2013, la première formation régionale du RIIP qui portera sur le traitement et l'analyse des images numériques en microscopie optique. J'ai ce

●● *Nous travaillons tous dans un esprit d'émulation et non de rivalité internationale, car nous partageons ensemble cette vision de contribuer à l'amélioration de la santé publique.* ●●

projet en tête depuis maintenant quelques années et il s'est concrétisé grâce à l'aide de Jean-Christophe Olivo-Marin, responsable de l'unité Analyse d'images quantitative à l'Institut Pasteur à Paris, et au soutien de mes collègues Dimitra Thomaidou et Evangelia Xingi de l'unité Microscopie optique de l'IPH.

### La microscopie optique joue un rôle essentiel dans vos approches ?

Absolument, car elle nous permet non seulement de visualiser les structures cellulaires, mais nous livre aussi beaucoup d'informations quantitatives. Il existe aujourd'hui plusieurs logiciels qui permettent d'aider les microscopistes à extraire ces informations des images numériques. Malheureusement, les jeunes scientifiques de la région de la Méditerranée orientale et des Balkans n'ont pas l'opportunité d'enrichir leurs connaissances dans ce domaine pendant leur cursus universitaire. Cette formation leur permettra d'apprendre à utiliser correctement ces logiciels afin d'améliorer la qualité de leurs données et de leurs publications. Cet enseignement s'inscrit pleinement dans les missions de l'Institut Pasteur.

### Pasteur, c'est une longue histoire ?

C'est grâce à Louis Pasteur, à ses idéaux sur la diffusion mondiale de la science et à son esprit humaniste, que j'ai effectué mon stage postdoctoral à l'Institut Pasteur à Paris de 1996 à 1999. Aujourd'hui, je me sens privilégiée d'appartenir au Réseau International des Instituts Pasteur. Étant donné que je travaille sur la leishmaniose, une maladie infectieuse négligée, il est important pour moi d'avoir accès à des échantillons biologiques de valeur, à des souches rares de l'agent infectieux et de partager l'expérience de scientifiques qui font face à la réalité de la pathologie dans leur pays. Tout cela est possible au sein du réseau. Je le vois comme une immense famille scientifique dans laquelle nous travaillons tous dans un esprit d'émulation et non de rivalité internationale, car nous partageons ensemble cette vision de contribuer à l'amélioration de la santé publique partout où cela est nécessaire, à travers le monde.

# « Un tremplin pour devenir chercheur »



CATALIN TUCUREANU ASSISTANT DE RECHERCHE

Les recherches de ce laboratoire se concentrent sur l'immunité innée, notamment à travers des projets sur le cancer. Dans ce domaine, ce jeune chercheur a désormais acquis une solide expérience.



RECHERCHE



FORMATION



SANTÉ PUBLIQUE



## Chercheur, c'est d'abord une véritable passion ?

J'ai toujours été fasciné par l'idée de devenir chercheur. J'ai d'abord choisi d'étudier la biochimie à l'université, avec l'idée de poursuivre une carrière dans le domaine de la génétique. En 2006, pendant ma deuxième année, j'ai eu la chance d'être recruté par l'un de mes professeurs pour un stage de trois mois à l'Institut national de recherche et développement Cantacuzène. J'avais jusqu'alors très peu de connaissances en immunologie et, grâce à une formation organisée par l'institut en collaboration avec le Réseau International des Instituts Pasteur, j'ai découvert de quoi il s'agissait vraiment. Je me suis immédiatement senti très attiré par ce domaine. J'ai appris la majeure partie de ce que je sais en immunologie pendant ces deux semaines intensives de formation. Ma participation à cette formation a été une étape importante et m'a ouvert un horizon totalement nouveau. Ainsi, j'ai décidé de poursuivre ma carrière dans le domaine de l'immunologie.

## Sur quel type de recherche travaillez-vous ?

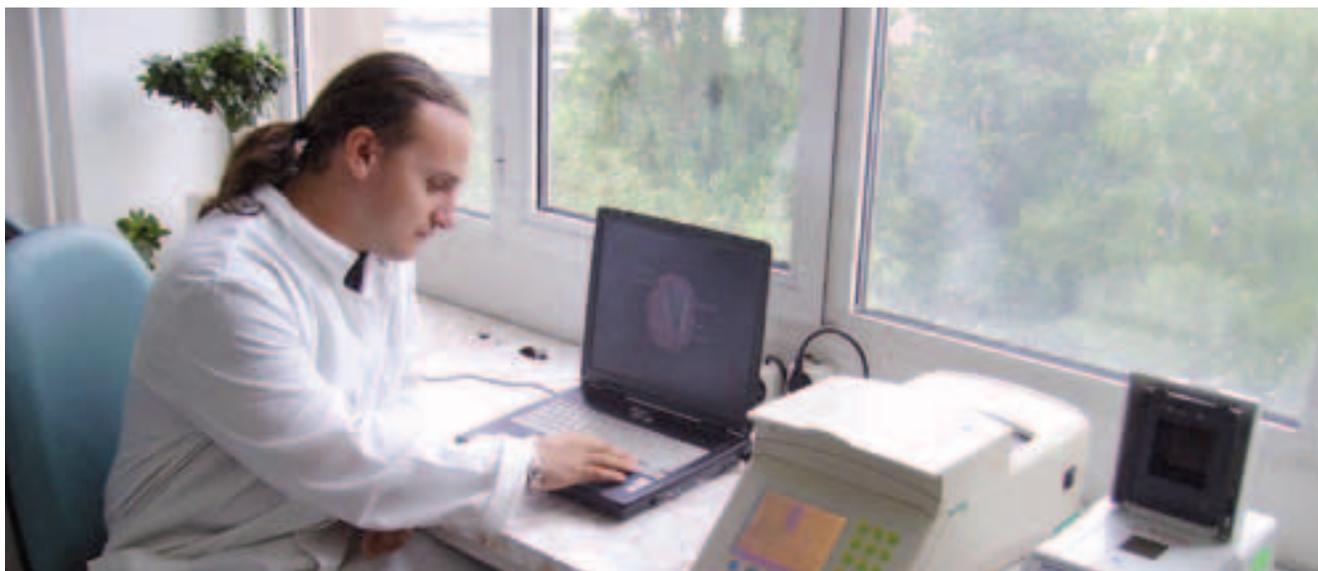
Aujourd'hui, je suis employé comme chercheur à temps plein. Les recherches menées par notre laboratoire se concentrent sur l'immunité innée, en particulier sur l'immunité anticancéreuse. Tandis que les macrophages représentent l'une des principales populations de cellules présentes dans de nombreuses tumeurs, leur rôle dans la progression tumorale peut être bénéfique ou délétère, selon le phénotype fonctionnel qu'ils acquièrent. À l'aide de cellules primaires isolées d'un cancer du côlon humain, nous avons développé un modèle *in vitro* avec lequel nous avons montré que les facteurs solubles sécrétés par les tumeurs sont capables de moduler le comportement

●● *Ma participation à cette formation a été une étape importante et m'a ouvert un horizon totalement nouveau.* ●●

des macrophages<sup>(1)</sup>. Notre objectif était également d'examiner la façon dont des cancers présentant des niveaux d'agressivité et des taux de métastase différents interagissent avec le système immunitaire du patient. Le tissu adipeux libère certains facteurs susceptibles de jouer un rôle dans certains cancers, en particulier les cancers colorectaux. Cela pourrait en partie expliquer la carcinogenèse associée à l'épidémie d'obésité. Nous avons étudié l'association entre plusieurs concentrations sanguines d'adipocytokines et des caractéristiques clinicopathologiques de patients atteints d'un cancer du côlon subissant une intervention chirurgicale; nous avons montré que certains de ces facteurs, en particulier la résistine et la leptine, corrèlent avec le développement et la progression du cancer du côlon<sup>(2)</sup>. Enfin, nous avons cherché à déterminer les changements systémiques des profils immunologiques des patients cancéreux avant et après l'exérèse de la tumeur, montrant une augmentation des taux de médiateurs inflammatoires et un schéma altéré du signal des cytokines dans les cellules immunitaires circulantes.

## Avez-vous noué des partenariats ?

Nous collaborons avec l'Institut Pasteur à Paris et l'Institut Stephan Angeloff en Bulgarie. Dans le cadre du programme ACIP de l'Institut



Pasteur, nous avons un projet commun sur la protection conférée par l'administration d'ADN de *Candida albicans* dans les infections bactériennes gastro-intestinales et les infections néonatales à *Candida*. Nous allons commencer un projet récemment approuvé sur la modification acide des immunoglobulines intraveineuses et leurs propriétés immunomodulatrices.

Nos partenaires en Bulgarie ont remarqué que les immunoglobulines, après avoir été exposées à des changements de pH extrêmes, présentaient une spécificité élargie. Ainsi, les immunoglobulines commerciales, purifiées par diverses méthodes entraînant leur exposition à un pH faible, présentent des propriétés modifiées. L'idée de ce projet est d'évaluer l'activité de ces préparations d'immunoglobulines modifiées dans un syndrome de réponse inflammatoire sévère. Au bout du compte, ce type de recherche peut permettre de découvrir un traitement plus efficace de la sepsie polymicrobienne, une infection généralisée qui se produit, par exemple, en cas de plaies très importantes ou de perforation intestinale et qui se caractérise par une réponse immunitaire excessive pouvant réellement nuire au patient.

●● Tandis que les macrophages représentent l'une des principales populations de cellules présentes dans de nombreuses tumeurs, leur rôle dans la progression tumorale peut être bénéfique ou délétère... ●●

#### Vous travaillez aussi sur les vaccins...

Nous collaborons également avec une équipe de chercheurs aux États-Unis sur un projet financé par le gouvernement américain, pour le transfert technologique des processus de fabrication des adjuvants et le développement préclinique d'un vaccin pandémique contre la grippe H5N1. Enfin, nous participons également à un projet financé par l'OMS qui concerne la mise en place d'un système permettant le développement et la préparation rapides de vaccins en cas de nouvelle pandémie grippale.

#### Votre rêve est en train de s'accomplir...

Absolument! Certes, nous avons beaucoup de travail, mais je suis réellement passionné par ce que je fais. Je me considère chanceux d'avoir pu entrer si tôt à l'Institut Cantacuzène, puisque j'ai maintenant une expérience solide en tant que jeune chercheur. J'ai encore beaucoup de chemin à faire puisque je dois prochainement commencer un doctorat, mais je suis persuadé que le Réseau International des Instituts Pasteur m'offrira de grandes opportunités pour réaliser mes rêves.

- (1) Caras I, Tucureanu C, Lerescu L, Pitica R, Melinceanu L, Neagu S, Salageanu A. Influence of tumor cell culture supernatants on macrophage functional polarization: in vitro models of macrophage-tumor environment interaction. *Tumori*. 2011 Sep-Oct;97(5):647-54.
- (2) Salageanu A, Tucureanu C, Lerescu L, Caras I, Pitica R, Gangura G, Costea R, Neagu S. Serum levels of adipokines resistin and leptin in patients with colon cancer. *J Med Life*. 2010 Oct-Dec;3(4):416-20.
- (3) Caras I, Tucureanu C, Pitica R, Salageanu A. Bacterial extract cantastim activates macrophages via TLR-2. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2011 Jan-Mar;70(1):28-36.

# « Activement impliquée dans la formation des étudiants »



**ANGELA SANTONI** DIRECTRICE SCIENTIFIQUE  
DE L'INSTITUT PASTEUR – FONDATION CENCI BOLOGNETTI

Développer de nouvelles stratégies thérapeutiques capables de renforcer la réponse contre les tumeurs et les infections virales. Tel est l'objectif de cet institut.



RECHERCHE



SANTÉ PUBLIQUE



## Quel type de recherche menez-vous ?

En tant qu'immunologiste, je travaille sur les mécanismes fondamentaux de la réponse immunitaire dirigée contre le cancer et les cellules infectées par un virus. Mon principal intérêt scientifique concerne la composante innée de l'immunité, et en particulier une population spécifique de lymphocytes, appelés cellules tueuses naturelles (cellules NK). J'ai fait mon postdoctorat en 1975 aux États-Unis dans un laboratoire du NIH qui a contribué à identifier cette population de cellules immunitaires, et c'est depuis ce temps que je travaille sur les cellules NK. Elles constituent une première ligne de défense contre les tumeurs et les infections microbiennes. Mais elles jouent également un rôle majeur dans la régulation du recrutement et de l'activation d'autres cellules immunitaires. Dans notre laboratoire, nous cherchons à mieux comprendre comment les cellules NK reconnaissent les tumeurs ou les cellules infectées par un virus. Le but est d'identifier les ligands et les récepteurs impliqués dans les interactions entre les cellules NK et leurs cibles. L'objectif ultime de cette recherche est de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## Avez-vous déjà obtenu des résultats ?

Nous avons récemment établi que les cellules NK et quelques récepteurs innés, en particulier NKG2D et DNAM-1, peuvent représenter un système de surveillance permettant de détecter les cellules subissant un stress cellulaire. Ces cellules, parfois endommagées, peuvent acquérir un phénotype sénescence. Si tel est le cas, elles sont

●● *Dans notre laboratoire, nous cherchons à mieux comprendre comment les cellules NK reconnaissent les tumeurs ou les cellules infectées par un virus.* ●●

plus facilement reconnues par les récepteurs innés exprimés par les cellules NK. Nous avons publié, en 2009, qu'il était possible de renforcer la réponse antitumorale des cellules NK contre le myélome multiple, la tumeur que nous avons utilisée comme modèle, en traitant des cellules cancéreuses avec des doses de médicaments chimiothérapeutiques inférieures aux doses létales. En fait, ce traitement régule à la hausse l'expression des ligands pour deux récepteurs activateurs des cellules NK, NKG2D et DNAM-1, en déclenchant la réponse aux lésions de l'ADN. Cela entraîne une augmentation de la sensibilité des cellules cancéreuses traitées aux cellules NK responsables de leur destruction<sup>(1)</sup>.

## Les cellules NK peuvent aussi jouer un rôle immunorégulateur important...

En effet, plus récemment, nous avons montré que les ligands NKG2D et DNAM-1 sont également exprimés sur les lymphocytes T activés par l'antigène en prolifération. Cela signifie que lorsque des cellules normales telles que des lymphocytes T activés expriment les ligands



des récepteurs activateurs des cellules NK, elles peuvent devenir la cible des cellules NK et ainsi être détruites<sup>(2)</sup>. Par conséquent, les cellules NK ne jouent pas uniquement un rôle dans l'élimination des tumeurs et des cellules infectées par un virus, mais elles ont également un rôle immunorégulateur important. Elles peuvent agir comme un frein permettant de limiter les réponses des lymphocytes T autoréactifs ou des lymphocytes T pouvant d'une certaine façon être dangereux pour l'hôte. Ce type de réaction est par exemple observé chez les patients qui présentent une réaction du greffon contre l'hôte au cours d'une greffe de moelle osseuse. En cas d'incompatibilité, les lymphocytes T du donneur le reconnaissent comme étranger et réagissent contre les tissus du receveur.

#### **La recherche rime aussi avec collaboration...**

Au sein du programme ACIP, notre groupe de recherche collabore également avec l'Institut Stephan Angeloff de Sofia. Avec le groupe de Petya Dimitrova, nous étudions les interactions entre les cellules NK et les neutrophiles dans la pathogenèse de l'arthrite. Il s'agit d'un domaine de recherche relativement nouveau et de plus en plus intéressant, qui suggère que les cellules NK peuvent également jouer un rôle clé dans la régulation de la différenciation et des fonctions des neutrophiles au cours de l'inflammation.

● ● *Les cellules NK ne jouent pas uniquement un rôle dans l'élimination des tumeurs et des cellules infectées par un virus, mais elles ont également un rôle immunorégulateur important.* ● ●

#### **Vous accordez aussi beaucoup d'importance à l'enseignement...**

En dehors de mon activité de recherche, j'enseigne l'immunologie et l'immunopathologie à l'université Sapienza de Rome. Il est important pour moi d'être activement impliquée dans la formation des étudiants en premier cycle et des doctorants. Les interactions avec les jeunes sont constamment stimulantes sur le plan intellectuel. C'est un moyen simple d'élargir son champ de vision et de découvrir d'autres domaines de recherche.

(1) Soriani A, Zingoni A, Cerboni C, Iannitto ML, Ricciardi MR, Di Gialleonardo V, Cippitelli M, Fionda C, Petrucci MT, Guarini A, Foà R, Santoni A. *ATM-ATR-dependent up-regulation of DNAM-1 and NKG2D ligands on multiple myeloma cells by therapeutic agents results in enhanced NK-cell susceptibility and is associated with a senescent phenotype.* *Blood.* 2009 Apr 9;113(15):3503-11.

(2) Ardolino M, Zingoni A, Cerboni C, Cecere F, Soriani A, Iannitto ML, Santoni A. *DNAM-1 ligand expression on Ag-stimulated T lymphocytes is mediated by ROS-dependent activation of DNA-damage response: relevance for NK-T cell interaction.* *Blood.* 2011 May 5;117(18):4778-86.

# « Maintenir un état d'éveil scientifique »



**HELMI MARDASSI** RESPONSABLE DE L'UNITÉ TYPAGE ET GÉNÉTIQUE DES MYCOBACTÉRIES

En Tunisie, une activité de surveillance de la tuberculose demeure indispensable du fait de l'apparition d'une souche multirésistante.



RECHERCHE



SANTÉ PUBLIQUE



## **Vous êtes virologiste de formation, n'est-ce pas surprenant de diriger un laboratoire dédié aux mycobactéries ?**

Il est vrai que la tuberculose n'était pas une orientation naturelle pour moi. J'ai consacré la majeure partie de mes études doctorales et postdoctorales à l'étude des virus, notamment à l'Institut Armand Frappier au Canada. Lorsque je suis rentré en Tunisie en 2001, on m'a proposé de prendre en charge le laboratoire des mycobactéries pour développer à la fois une activité de diagnostic et de recherche. Pour moi, c'était un véritable challenge, mais l'idée était de s'appuyer justement sur les compétences acquises dans mon cursus de virologue, notamment en matière de biologie moléculaire. À l'époque, le génome de *Mycobacterium tuberculosis* venait tout juste d'être séquencé par l'équipe de Stewart Cole à l'Institut Pasteur, et les approches moléculaires se développaient rapidement dans l'étude de la tuberculose. Nous avons donc relevé nos manches pour mettre en place tous les outils nécessaires à une activité optimale de diagnostic et de caractérisation des souches de *Mycobacterium* et initier des projets de recherche pertinents au regard de la situation en Tunisie et de nos moyens humains limités. La tuberculose est l'une des bactéries les plus étudiées au monde ; trouver notre place dans ce domaine extrêmement compétitif n'était pas évident, mais nous avons pu compter sur le soutien du Réseau International des Instituts Pasteur. Il y avait à cette époque un groupe d'étude des mycobactéries animé par le réseau qui m'a permis d'établir très vite des contacts avec l'unité de Brigitte Gicquel à l'Institut Pasteur à Paris qui m'a apporté une aide précieuse pour démarrer le typage génétique de *Mycobacterium*.

●● *La tuberculose est une des bactéries les plus étudiées au monde ; trouver notre place dans ce domaine extrêmement compétitif n'était pas évident.* ●●

## **Le poids de la tuberculose est-il important en Tunisie ?**

Avec 24 cas par an pour 100 000 habitants, la Tunisie est le pays du Maghreb qui a l'incidence la plus faible, et, bien évidemment, nous sommes très loin de ce qui se passe en Afrique subsaharienne. Cela ne veut pas pour autant dire que la tuberculose n'est pas un problème de santé publique, et une activité de surveillance demeure indispensable. Dès le début de notre activité, alertés par un hôpital de la région de Bizerte, dans le nord du pays, nous avons très vite révélé l'existence d'une épidémie de tuberculose multirésistante au traitement due à une souche nommée Haarlem<sup>(1)</sup>. De manière inquiétante, cette souche était capable de se transmettre très efficacement, provoquant des pics épidémiques très soudains, ce qui n'avait jamais été observé s'agissant de cette famille. Grâce à une approche de cartographie, nous avons retracé l'itinéraire évolutif de cette épidémie depuis la souche parentale sensible<sup>(2)</sup>. La détermination de la séquence génomique de la souche épidémique, et sa comparaison avec son homologue parental sensible, nous a dévoilé des pistes pour comprendre l'émergence de cette épidémie. Cela nous a confortés



dans l'idée qu'il était nécessaire d'accroître la surveillance épidémiologique de la tuberculose. Nous nous sommes alors attachés à faire une cartographie plus détaillée des souches circulant dans le pays et nous avons pu constater une situation épidémiologique relativement homogène, puisque plus de 90 % des cas de tuberculose sont attribuables à trois familles, dont Haarlem<sup>(3)</sup>. La domination de ces génotypes peut probablement s'expliquer par une pression sélective positive leur ayant permis de persister en dépit d'un taux de vaccination très important sur notre territoire.

**Votre laboratoire a donc su très vite acquérir une place importante dans le paysage de la santé publique tunisienne ?**

Oui, nous avons été les premiers à alerter les autorités tunisiennes sur l'épidémie multirésistante et nous continuons d'ailleurs à suivre cette épidémie qui régulièrement refait surface. Nous conseillons aussi le programme national de lutte contre la tuberculose. Récemment, nous avons identifié d'autres épidémies dans la même région, avec

●● *L'esprit du projet EuMedNet-TB consiste à créer un environnement favorable dans les laboratoires du Sud pour rehausser le niveau de la recherche en tuberculose.* ●●

des chaînes de transmission de 30-40 patients infectés par la même souche. Si ces souches acquièrent la capacité de résister au traitement, cela peut poser de sérieux problèmes sanitaires. Nous sommes totalement intégrés à la santé publique du pays au travers de notre rôle de vigie et de nos liens privilégiés avec les autorités, les hôpitaux et les médecins. Le typage génétique est le meilleur moyen d'identifier les épidémies, les résistances et de guider les programmes nationaux. L'OMS n'a pas beaucoup encouragé le typage dans les pays du Sud car cela reste très associé à la recherche, alors que le typage peut amener des réponses précises en santé publique.

### En ce qui concerne la recherche, sur quoi travaillez-vous ?

Nous nous intéressons à l'évolution au cours du temps du bacille de la tuberculose en étudiant deux familles de gènes appelées PE et PPE révélées grâce au séquençage de *Mycobacterium*. Ces gènes sont particulièrement importants puisqu'ils représentent 10 % de la capacité codante de *M. tuberculosis*, et nombre d'entre eux sont impliqués dans la variabilité antigénique, la virulence ou la persistance du bacille. Nos résultats ont montré que ces gènes étaient capables d'échanger des morceaux d'ADN par un mécanisme de conversion génique<sup>(4)</sup> ouvrant une nouvelle perspective pour comprendre les événements moléculaires qui ont accompagné l'évolution et l'expansion clonale récente du bacille de la tuberculose. Nous avons aussi montré que ces familles de gènes étaient le siège fréquent de recombinaisons homologues alors même qu'il est généralement admis que le génome du bacille est relativement stable<sup>(5)</sup>. En examinant plus en détail ces phénomènes, nous avons constaté qu'une délétion particulière dans certains gènes était associée au génotype le plus fréquent circulant en Tunisie. Nous poursuivons ce travail d'analyse pour comprendre comment cette délétion pourrait donner un avantage sélectif à cette souche. Un autre travail important concerne l'analyse de gène PE dans les souches de *Mycobacterium* isolées chez des patients de la Corne est de l'Afrique. Nos résultats montrent le double rôle de la recombinaison et de la sélection positive dans l'évolution de ces gènes et l'acquisition de l'adaptabilité à l'homme et aux animaux<sup>(6)</sup>.

### C'est important pour vous de maintenir cette activité de recherche ?

C'est indispensable non seulement à titre personnel mais aussi pour l'Institut Pasteur de Tunis et plus généralement pour mon pays. La recherche permet non seulement de maintenir un état d'éveil scientifique et former des jeunes mais aussi d'améliorer la surveillance et le contrôle de la tuberculose. Actuellement, nous évoluons dans le cadre d'un projet, EuMedNet-TB<sup>(7)</sup>, financé par la Commission européenne dans le cadre FP7. Ce projet, coordonné par Brigitte Gicquel, regroupe huit partenaires dont les Instituts Pasteur d'Algérie, de Guadeloupe, de Paris et de Tunis

●● Nous avons été les premiers à alerter les autorités tunisiennes sur l'épidémie multirésistante et nous continuons d'ailleurs à suivre cette épidémie qui régulièrement refait surface. ●●

ainsi que l'Institut Stephan Angeloff de Bulgarie, le Centre Borstel d'Allemagne et l'Institut des sciences de la santé d'Espagne. EuMedNet-TB a pour objectif de promouvoir des actions bilatérales de recherche entre les pays partenaires et de renforcer les capacités des laboratoires de la rive sud de la Méditerranée. L'esprit de ce projet consiste à créer un environnement favorable dans les laboratoires du Sud pour rehausser le niveau de la recherche en tuberculose. Depuis plus de deux ans, ce projet nous a permis, entre autres, d'organiser des séminaires internationaux et de nouer des contacts avec de nombreux experts reconnus sur le plan mondial. C'est une opportunité unique de progrès pour notre laboratoire qui n'aurait pas pu se concrétiser sans le rôle clé du réseau que je tiens sincèrement à remercier.

(1) Mardassi H, Namouchi A, Haltiti R, Zarrouk M, Mhenni B, Karboul A, Khabouchi N, Gey van Pittius NC, Streicher EM, Raugier J, Gicquel B, Dellagi K. *Tuberculosis due to resistant Haarlem strain, Tunisia. Emerg Infect Dis.* 2005 Jun;11(6):957-61.

(2) Namouchi A, Haltiti R, Hawari D, Mardassi H. *Re-emergence of the progenitors of a multidrug-resistant outbreak strain of Mycobacterium tuberculosis among the post-outbreak case patients. J Infect Dis.* 2010 Feb 1;201(3):390-8.

(3) Namouchi A, Karboul A, Mhenni B, Khabouchi N, Haltiti R, Ben Hassine R, Louzir B, Chabbou A, Mardassi H. *Genetic profiling of Mycobacterium tuberculosis in Tunisia: predominance and evidence for the establishment of a few genotypes. J Med Microbiol.* 2008 Jul;57(Pt 7):864-72.

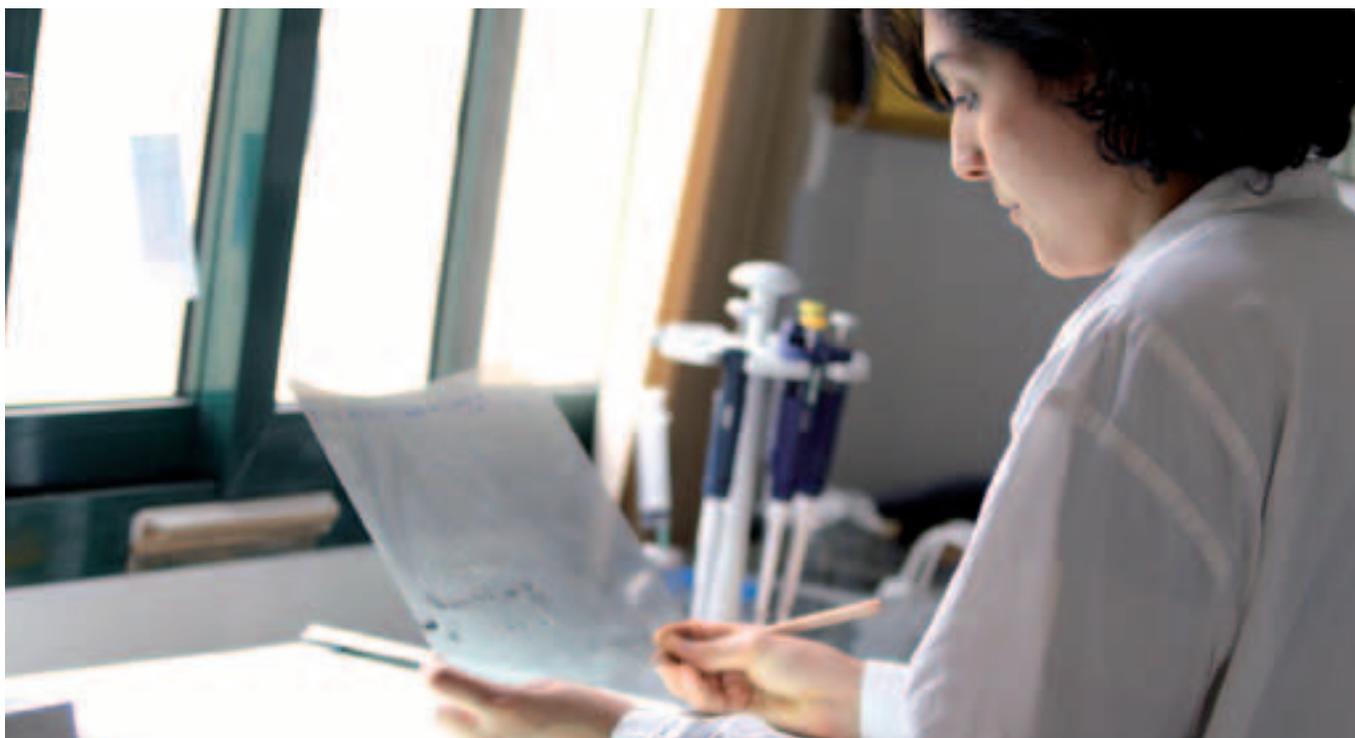
(4) Karboul A, Gey van Pittius NC, Namouchi A, Vincent V, Sola C, Rastogi N, Suffys P, Fabre M, Cataldi A, Huard RC, Kurepina N, Kreiswirth B, Ho JL, Gutierrez MC, Mardassi H. *Insights into the evolutionary history of tubercle bacilli as disclosed by genetic rearrangements within a PE\_PGRS duplicated gene pair. BMC Evol Biol.* 2006 Dec 12;6:107

(5) Karboul A, Mazza A, Gey van Pittius NC, Ho JL, Brousseau R, Mardassi H. *Frequent homologous recombination events in Mycobacterium tuberculosis PE/PPE multigene families: potential role in antigenic variability. J Bacteriol.* 2008 Dec;190(23):7838-46.

(6) Namouchi A, Karboul A, Gutierrez MC, Fabre M, Mardassi H. *Evolution of smooth tubercle bacilli PE and PE\_PGRS genes: evidence for a prominent role of recombination and imprint of positive selection. PLoS One.* 2013. In press.

(7) <http://www.eumednet-tb.org/>





## ● EpiSouth Plus, un réseau unique de surveillance sanitaire dans la région méditerranéenne

Le réseau EpiSouth créé en 2006 est composé de points focaux localisés dans les instituts de santé publique et/ou les ministères de la Santé des 27 pays du pourtour méditerranéen. L'Institut Pasteur a rejoint ce réseau de points focaux dans le cadre d'une nouvelle phase des activités du projet coordonné par l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) et financé par l'Union européenne. L'objectif de ce second volet est d'« améliorer la sécurité sanitaire dans la région de la Méditerranée et du sud-est de l'Europe en renforçant la préparation aux menaces pour la santé publique et aux risques de biosécurité parmi les 27 pays du réseau EpiSouth ».

L'OMS est partenaire de ce projet et coordonne, avec l'ISS, la facilitation de la mise en place du Règlement sanitaire international dans la région.

L'Institut Pasteur, en partenariat avec la Turkish Public Health Institution, est responsable de l'un des volets phares du projet EpiSouth Plus, qui consiste à la mise en place et au pilotage d'un réseau

méditerranéen de laboratoires appelé MRLN, qui compte à ce jour 24 membres. Ce réseau MRLN a pour but de faciliter la détection des risques sanitaires infectieux communs aux pays de la région EpiSouth. Il vient soutenir l'activité de surveillance épidémiologique déjà en place autour de trois grandes priorités d'émergence régionale : West Nile, Dengue et Biosafety. En décembre 2012 a eu lieu la première réunion du projet EpiSouth Plus, qui a rassemblé à la fois les points focaux nationaux et les chefs de laboratoire du MRLN. Cette rencontre a permis aux acteurs des différents pays et disciplines de se rencontrer et d'échanger, notamment autour de l'identification de besoins communs émergents, mais aussi des perspectives de pérennisation de cet unique réseau de collaboration euroméditerranéen.

Dans le cadre des activités du réseau de laboratoires, l'Institut Pasteur et la Turkish Public Health Institution ont identifié les laboratoires à impliquer. Les responsables de laboratoire du MRLN

se sont rencontrés en mars 2012, à Ankara, afin d'échanger leur expérience et de définir les attentes de chacun. Un programme de formation sur mesure a ensuite été développé. L'Institut Pasteur a accueilli au centre d'enseignement la première formation « Dengue et Biosécurité » en juillet 2012, seule formation internationale à destination de l'ensemble des pays du pourtour méditerranéen. Cette formation a impliqué des experts issus de réseaux et laboratoires de renommée internationale en alliant cours théoriques et pratiques. Elle a permis à l'ensemble des participants d'obtenir, grâce à la participation d'un formateur habilité par l'OMS, la certification internationale « Isst » leur permettant de procéder au transport international de substances infectieuses. La deuxième session « West Nile & Biosafety II » aura lieu à l'été 2013 et aboutira à la mise à disposition des kits de formation relatifs à ces deux cours.

# « Être au service de la population »



**SOU MAYA BENJELLOUN** RESPONSABLE DE LA DIVISION DIAGNOSTIC DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Impliquée dans le programme de lutte contre les hépatites virales, cette division collabore étroitement avec plusieurs équipes de l'Institut Pasteur à Paris.



RECHERCHE



SANTÉ PUBLIQUE



## Quel est votre rôle dans la lutte contre les hépatites ?

En tant que laboratoire national de référence, nous sommes au cœur de la santé publique marocaine. Nous assurons le suivi biologique des patients en étroite collaboration avec les centres hospitalo-universitaires et nous répondons aux besoins épidémiologiques du royaume. C'est dans ce laboratoire que le diagnostic par biologie moléculaire des virus des hépatites a été mis en place pour la première fois au Maroc mais aussi qu'a été diagnostiquée l'hépatite E suite à une épidémie déclarée en 1994 en collaboration avec le ministère de la Santé.

Depuis 2010, nous sommes impliqués dans le programme de lutte contre les hépatites virales mis en place par le ministère de la Santé. Au Maroc, les maladies chroniques du foie liées à l'infection par les virus de l'hépatite représentent un lourd fardeau de santé publique. Les hépatites B et C sévissent à l'état moyennement endémique avec des prévalences estimées respectivement à 2 % et 1 %.

Nous avons le projet de mener une enquête de séroprévalence dans le cadre du programme national qui devrait permettre de faire le point sur cette situation. Nous avons mené une étude similaire mais centrée sur les coinfections entre le VIH et les virus des hépatites B et C qui nous a permis de montrer des prévalences relativement faibles,

aux alentours de 5 %, par rapport à celles rapportées dans les populations européennes. La coinfection étant un facteur aggravant à la fois du VIH ou des hépatites, il est nécessaire d'assurer une prise en charge optimale de ces patients.

## Quelle est la stratégie dévolue à votre recherche ?

Notre activité de recherche est ancrée dans le contexte épidémiologique spécifique du Maroc. Nos travaux portent notamment sur la variabilité des virus des hépatites B et C et leur implication dans l'évolution des maladies du foie comme le carcinome hépatocellulaire. Plusieurs de nos études ont montré la prédominance du génotype D présent à 90 % chez les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B au Maroc. Nous avons récemment publié les résultats d'une étude qui montre pour la première fois une association entre la charge virale VHB, des mutations du génome viral et la sévérité des maladies hépatiques chez des porteurs chroniques<sup>(1)</sup>. En termes de santé publique, ces résultats sont importants puisque les stratégies thérapeutiques vont être adaptées en fonction de la présence ou de l'absence de certaines de ces mutations. Par ailleurs, certaines mutations induisent une perte de l'expression de l'antigène HBe, utilisé comme indicateur clinique de la répllication virale et d'autres impliqués dans la restriction virale via l'activité de l'Apobec3<sup>(2)</sup>.

## Quelles sont les souches de l'hépatite C identifiées au Maroc ?

Des travaux menés à la fin des années 1990 avaient montré que deux sous-types majoritaires circulaient au Maroc, le 1b et le 2a/2c. Aujourd'hui, la situation a changé, 75 % des souches de VHC appar-

●● *C'est dans ce laboratoire que le diagnostic par biologie moléculaire des virus des hépatites a été mis en place pour la première fois au Maroc.* ●●

●● *Nous sommes partenaires du projet européen Hepacute, qui s'intéresse aux facteurs viraux et de l'hôte impliqués dans les hépatites C aiguës.* ●●

tiennent au sous-type 1b qui répond moins bien aux traitements. L'analyse phylogénétique des souches circulantes suggère une origine probablement commune des isolats retrouvés au Maroc avec les isolats européens et maghrébins. Cette ressemblance est due à la situation géographique du Maroc et aux flux migratoires entre ces pays qui s'amplifient<sup>(3)</sup>. En plus, l'analyse des gènes du VHC a montré la présence de ceraines mutations uniquement chez les patients de génotype 1<sup>(4)</sup>.

Grâce à une analyse récente faite en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris et le Centre Pasteur du Cameroun, nous avons déterminé l'ancêtre commun aux souches VHC circulant au Maroc et démontré que le génotype 1b a été introduit au Maroc aux alentours de 1910 alors que l'introduction du génotype 2, plus ancienne, date des années 1860<sup>(3)</sup>.

### **Collaborations, partenariats, vous êtes sur tous les fronts de la recherche ?**

Nous travaillons en étroite collaboration avec plusieurs équipes de l'Institut Pasteur à Paris. Tout a débuté en 2003, grâce au réseau par un projet transversal de recherche sur les étiopathologies du cancer du foie au Maghreb. Nous avons alors montré qu'il n'existait pas beaucoup d'altération génétique ou de mutations ponctuelles qui pourraient expliquer le développement de ces cancers hépatiques. À présent, nous nous intéressons au polymorphisme des gènes qui interviennent dans l'épigénétique et pourraient expliquer la carcinogénèse hépatique au Maroc<sup>(5)</sup>. Enfin, nous sommes partenaires du projet européen Hepacute, qui s'intéresse aux facteurs viraux et de l'hôte impliqués dans les hépatites C aiguës. L'objectif est de comprendre pourquoi certains patients guérissent spontanément, alors que d'autres restent porteurs chroniques du virus, et d'identifier ainsi de nouveaux biomarqueurs impliqués dans la guérison naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. Nous avons réussi dans ce cadre à confirmer que les polymorphismes du gène IL-28B sont associés à la clairance naturelle et la progression de la maladie hépatique<sup>(6)</sup>.



Pour moi, cette interface entre recherche et santé publique est essentielle. Notre mission est d'être au service de la population et de mettre à disposition les nouveaux traitements et les tests de diagnostic et essayer de mieux comprendre la problématique des hépatites dans un contexte marocain. C'est pour cela que je suis fier de travailler depuis vingt ans à l'Institut Pasteur du Maroc.

(1) Kitab B, Essaid El Feydi A, Afifi R, Trepo C, Benazzouz M, Essamri W, Zoulim F, Chemin I, Alji HS, Ezzikouri S, Benjelloun S. *Variability in the precore and core promoter regions of HBV strains in morocco: characterization and impact on liver disease progression.* *PLoS One.* 2012;7(8):e42891.

(2) Sayeh Ezzikouri, Bouchra Kitab, Khadija Rebbani, Agnès Marchio, Simon Wain-Hobson, Anne Dejean, Jean-Pierre Vartanian, Pascal Pineau, Soumaya Benjelloun. *Polymorphic APOBEC3 modulates chronic Hepatitis B in North African Patients.* *Accepted in Genes and Immunity.*

(3) Brahim I, Akil A, Mtairag el M, Pouillot R, Malki AE, Nadir S, Alaoui R, Njouom R, Pineau P, Ezzikouri S, Benjelloun S. *Morocco underwent a drift of circulating hepatitis C virus subtypes in recent decades.* *Arch Virol.* 2012 Mar;157(3):515-20.

(4) Ikram Brahim, Sayeh Ezzikouri, El Mostafa Mtairag, Rhimou Alaoui, Salwa Nadir, Pascal Pineau, Soumaya Benjelloun. *Amino acid substitutions in the hepatitis C virus Core region of genotype 1b in Moroccan patients.* *Infection, Genetics and Evolution.* 2012 Nov ; 14 :112-104

(5) Akil A, Ezzikouri S, El Feydi AE, Benazzouz M, Afifi R, Diaigne AG, Benjouad A, Dejean A, Pineau P, Benjelloun S. *Associations of genetic variants in the transcriptional coactivators EP300 and PCAF with hepatocellular carcinoma.* *Cancer Epidemiol.* 2012 Oct;36(5):e300-5.

(6) Sayeh Ezzikouri, Rhimou Alaoui, Khadija Rebbani, Ikram Brahim, Fatima-Zohra Fakhir, Salwa Nadir, Helmut Diepolder, Salim I. Khakoo, Mark Thursz, Soumaya Benjelloun. *Genetic variation in the interleukin-28B gene is associated with spontaneous clearance and progression of hepatitis C virus in Moroccan patients.* *PLoS One.* 2013;8(1):e54793.

# Groupe à quatre ans : attractivité et diversité au service du réseau



L'Institut Pasteur apporte son soutien aux jeunes scientifiques originaires du Sud pour former des groupes de recherche internationaux au sein du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP). Le feu vert vient d'être donné pour la création des premiers groupes à quatre ans en Afrique.

●● *Ce soutien est une très belle opportunité pour un jeune chercheur du Sud. Il ou elle peut créer un groupe de recherche dans son pays ou sa région d'origine. Il existe des milliers de domaines inexplorés qui n'attendent que de jeunes scientifiques d'envergure internationale ayant les moyens de développer leur projet.* ●●

Fin 2012, l'Institut Pasteur a sélectionné les deux premiers lauréats qui établiront des groupes de recherche dans les instituts du réseau. Dans le même esprit que les unités postulantes (groupes à cinq ans) développées sur le campus de l'Institut Pasteur, l'objectif est de permettre à de jeunes chercheurs originaires des pays du Sud de conduire des programmes de recherche innovants sur les maladies infectieuses dans leur propre pays.

## **RÉINSTALLATION DE JEUNES CHERCHEURS ORIGINAIRES DU SUD**

Ce programme offre à des postdoctorants formés au niveau international et ayant des expériences dans des laboratoires de renom de créer un nouveau groupe de recherche dans un institut du réseau.



## VALORISER LES SPÉCIFICITÉS DES PAYS EN DÉVELOPPEMENT

Au fil des années, les instituts du réseau international ont vu leur capacité humaine de recherche s'accroître. Ses personnels ont acquis compétences et expériences, notamment dans les projets de recherche alliant l'expertise terrain et la recherche opérationnelle. Grâce à l'arrivée d'une nouvelle génération de chercheurs au profil international, ces compétences et ces atouts scientifiques locaux seront renforcés par l'impulsion et l'engagement des jeunes responsables dans des projets de recherche concrets. Ainsi, la découverte et la diffusion de nouveaux résultats scientifiques, fruits du mariage des atouts locaux et des compétences régionales et internationales, souligneront tout l'intérêt de conduire des recherches dans les régions en développement.

### G4, UN INSTRUMENT D'OUVERTURE INTERNATIONALE

Pour Antoine Gessain, président du comité de sélection des candidats à la formation de groupes à quatre ans et responsable de l'unité Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes de l'Institut Pasteur, « la recherche s'est internationalisée et il faut absolument pouvoir impulser cette dynamique au cœur des instituts du réseau. Cette diversité scientifique est essentielle pour mettre à profit le potentiel phénoménal de recherche sur les maladies infectieuses que possèdent les instituts du RIIP. Il existe des milliers de domaines inexplorés qui n'attendent que de jeunes scientifiques d'envergure internationale pour y travailler. Pour cela, il faut une masse critique de chercheurs de très bon niveau ». On l'aura compris : la création de ces deux premiers groupes à quatre ans répond aussi à cet enjeu. Le G4 offre l'opportunité d'attirer un profil dynamique de chercheur international ouvert à la création de nouveaux partenariats de recherche. Fort de sa connaissance, le responsable scientifique de l'équipe cherchera naturellement à créer des

liens avec l'extérieur, notamment avec les universités et les institutions publiques et privées de recherche internationale. Ils constitueront autant de points d'attaches permettant de renforcer les programmes de recherche locaux.

### UN NOUVEAU MODÈLE D'UNITÉ POUR CRÉER DES LIENS NORD-SUD ET SUD-SUD

Bien plus qu'un simple soutien financier (80 k€ par an), l'Institut Pasteur accompagnera ces groupes par un apport technique et scientifique. Un tutorat et un comité de suivi sont constitués à cet effet. Ils conseilleront sur la pertinence des programmes et les perspectives de développement générées par ce nouveau pôle. L'institut d'accueil bénéficie alors d'un modèle d'unité, à la fois partie intégrante du corps scientifique local et partie prenante des collaborations avec les équipes de l'Institut Pasteur et celles du réseau international.

### DEUX JEUNES SCIENTIFIQUES CAMEROUNAIS ET SÉNÉGALAIS SÉLECTIONNÉS

Pour ces deux premiers groupes, l'Afrique et le paludisme sont à l'honneur. Parmi les candidatures, ce sont deux jeunes scientifiques respectivement camerounais et sénégalais qui ont été sélectionnés pour la qualité de leur cursus et leur proposition de projet. Ces deux jeunes chercheurs souhaitent approfondir les questions relatives au paludisme. Ce sera un nouveau regard porté sur la maladie avec à la clé des synergies de recherches et la germination de nouveaux projets à conduire.

# La formation : tout





# un programme!



La formation, aux côtés de la recherche et de la santé publique, est l'une des trois missions confiées par Louis Pasteur à l'institut qui porte son nom. Enjeu stratégique, chaque institut du RIIP s'attache à former de jeunes chercheurs. Ainsi, le RIIP contribue à la transmission des savoirs et à la formation des chercheurs et experts de santé publique de demain, dans toutes les régions du monde.

# La bourse et l'envie de se former à l'international



Fidèles aux missions d'enseignement de son fondateur, les instituts du RIIP contribuent au renforcement des capacités scientifiques et des ressources humaines dans le monde. Pour cela, des programmes de formation y sont dispensés en partenariat avec les universités des sciences et de médecine nationales et les acteurs locaux de la recherche scientifique. Destinés au personnel du réseau, ces programmes sont aujourd'hui ouverts aux chercheurs, techniciens ou étudiants d'autres institutions.

●● *La Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale et l'Institut Pasteur (Division Internationale) financent conjointement 10 bourses par an.* ●●

Le fonds Calmette et Yersin permet le financement d'un ambitieux programme de formation destiné aux scientifiques et chercheurs internationaux. Il constitue une offre unique dans le monde au service de la formation à la recherche. L'Institut Pasteur soutient ainsi chaque année, par des bourses internationales, des scientifiques du Sud en leur permettant de suivre des cours ou d'effectuer des stages à Paris, dans un institut du RIIP ou dans une autre institution de recherche. Ces programmes offrent également la possibilité à de jeunes chercheurs internationaux de réaliser des thèses ou des stages postdoctoraux dans des pays de zones endémiques et/ou aux ressources limitées.

Le Réseau International des Instituts Pasteur organise également des cours internationaux.

## SOUTENIR LA FORMATION PAR LA RECHERCHE

De nombreux scientifiques du Sud sont venus compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à Paris ou dans le RIIP.

### Bourses d'études

Ces bourses ont pour but de soutenir la participation de scientifiques (étudiants, chercheurs, ingénieurs et techniciens titulaires) du RIIP à des enseignements dispensés à l'Institut Pasteur à Paris et dans un institut du RIIP. Les enseignements complètent la formation initiale du candidat et renforcent ses compétences dans son domaine de recherche.

Le centre d'enseignement de l'Institut Pasteur à Paris organise chaque année 28 cours théoriques et pratiques de haut niveau ancrés dans la recherche scientifique qui sont suivis par des étudiants et chercheurs du monde entier (500 élèves par an et 50 nationalités).

Au cours des sessions 2011-2012 et 2012-2013, 67 scientifiques du RIIP et 9 étudiants Amsud-Pasteur ont suivis les cours à Paris en bénéficiant d'une bourse d'étude financée par la Division Internationale de l'Institut Pasteur.

### Bourses de stages

Ces bourses ont pour but de soutenir la réalisation de stages de scientifiques du Sud (étudiants, chercheurs et techniciens) à l'Institut Pasteur ou dans un institut du RIIP. La finalité des stages est de renforcer les compétences du scientifique dans son domaine de recherche et de renforcer les capacités de son institution d'origine.

## L'enseignement : une priorité pour le RIIP

Plus de 100 scientifiques du RIIP viennent chaque année compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à Paris. En 2012, 13 cours et ateliers financés par le RIIP ont été dispensés dans huit pays dont cinq en Afrique, quatre en Asie, deux en Amérique latine et deux en Afrique du Nord.



Jeunes scientifiques de l'Institut Pasteur de Montevideo bénéficiaires de bourses internationales, avec Éliane Coëffier et Marcelo Comini.

## Programme de bourses doctorales : des résultats prometteurs

**2010 – Benjamin Bailly,**  
étudiant français qui effectue sa thèse *Drug discovery: virology, systems biology, biochemistry* à l'Institut Pasteur de Shanghai sous la direction de Ralf Altmeyer en partenariat avec l'Institute for Glycomics à l'université de Griffith (Australie) sous la codirection de Mark von Itzstein. Il est inscrit à l'université de Griffith (Australie).

**2011 – Anne-Claire Andries,**  
étudiante française qui effectue sa thèse *Dengue au Cambodge : surveillance et prise en charge des malades atteints de forme grave* à l'Institut Pasteur du Cambodge sous la direction de Philippe Buchy. Elle est inscrite en thèse à l'université de Montpellier, École doctorale Sibaghe.

**2012 – Elisabeth Streit,**  
étudiante autrichienne qui effectue sa thèse *Mycobacterium tuberculosis et autres mycobactérioses dans les départements français d'Amérique et la Caraïbe : aspects épidémiologiques et étude de la transmission par utilisation d'outils moléculaires* à l'Institut Pasteur de la Guadeloupe sous la direction de Nalin Rastogi.

## Bourses de la DCI Monaco

L'État de Monaco, la Fondation Prince Albert II de Monaco et l'Institut Pasteur ont signé en 2011 un accord pour la réalisation d'un projet intitulé « Formation des acteurs des pays du Sud – mastère spécialisé en santé publique (option risques infectieux) à l'École Pasteur-Cnam de santé publique ». Ce projet a pour objectif de permettre à cinq jeunes professionnels de santé venant du continent africain d'accéder à la formation de haut niveau de ce mastère spécialisé, grâce à une bourse d'études financée par le gouvernement de la principauté de Monaco. Le mastère spécialisé en santé publique, fruit d'un partenariat entre l'Institut Pasteur, le Conservatoire national des arts et métiers (Cnam) et, plus récemment, l'École des hautes études en santé publique (Ehesp), offre une formation dédiée à une spécialisation « risques infectieux » en santé publique.

## Bourses de congrès

Ces bourses ont pour but de faciliter la participation de jeunes scientifiques du RIIP (étudiants, chercheurs et techniciens titulaires) dont la présentation est acceptée en communication orale à des congrès internationaux. La finalité de ces bourses est de permettre à des scientifiques du RIIP de présenter leurs travaux dans des réunions internationales et ainsi d'augmenter la visibilité du RIIP.

## Des cours pérennes dans le RIIP

- Atelier paludisme – Institut Pasteur de Madagascar.
- Cours du Centre de recherche Hong Kong Université-Pasteur en biologie cellulaire, virologie et immunologie.
- Cours du réseau mondial sur les maladies infectieuses d'origine alimentaire sur la surveillance des salmonelloses – Centre Pasteur du Cameroun, Instituts Pasteur de Saint-Petersbourg, de Madagascar et de Tunis en partenariat avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) aux États-Unis.
- Cours de bio-informatique au Maghreb, en Asie et en Amérique latine.
- Analyse de données avec le logiciel Stata – Instituts Pasteur du Cambodge, de Montevideo et de Tunis.
- Cours théoriques et pratiques de l'Institut Pasteur de Montevideo sur les nouvelles technologies pour la communauté scientifique latino-américaine.

## UNE POLITIQUE D'ATTRACTIVITÉ POUR LES JEUNES CHERCHEURS

Comment découvrir le Réseau International des Instituts Pasteur ? Des programmes de formation offrent à des chercheurs la possibilité de réaliser des thèses ou des stages postdoctoraux dans le RIIP dans des pays de zones endémiques et/ou aux ressources limitées.

### Bourses doctorales et postdoctorales

La Division Internationale de l'Institut Pasteur offre chaque année des bourses doctorales et postdoctorales pour promouvoir et faciliter la réalisation de thèses et de postdoctorats de chercheurs internationaux au sein d'un des instituts du RIIP.

### Bourses de la Fondation Pierre Ledoux- Jeunesse internationale

La Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale, sous l'égide de la Fondation de France, contribue depuis plus de douze ans à la formation de jeunes chercheurs par une meilleure connaissance des réalités internationales. Fruit d'un partenariat avec l'Institut Pasteur, ces bourses financent des stages de recherche biomédicale dans un pays en développement, dans un institut du RIIP, pour des étudiants de nationalité française.

Comme le soulignait son fondateur, Pierre Ledoux, « *cette fondation représente avant tout une porte ouverte sur l'action, une aide pour tous les jeunes que le monde et les autres hommes intéressent. Donner, simplement, un sens à sa vie en exerçant ses talents dans un environnement international* ». (*Ma vie a ses raisons*, Pierre Ledoux, 2004, Éditions Atlantica.)

## PROMOUVOIR L'ENSEIGNEMENT DANS LES PAYS ENDÉMIQUES

Le RIIP a pour mission de contribuer au renforcement des capacités scientifiques et des ressources humaines dans le monde. Pour cela, le RIIP développe des cours régionaux et internationaux en partenariat avec les universités, les autorités de santé et les acteurs locaux.

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.

La priorité est de renforcer la coordination et la concertation en offrant des formations correspondant aux axes thématiques prioritaires dans la région. L'objectif est de favoriser et compléter la formation de scientifiques, à différents stades de leur carrière, à travers une offre diversifiée. Ces formations permettent notamment un accès aux techniques scientifiques modernes et l'apprentissage de nouvelles méthodes pour assurer le transfert de technologie, consolider les relations scientifiques entre les chercheurs des autres pays de la région et favoriser l'émergence de projets scientifiques régionaux novateurs à l'issue de ces formations.



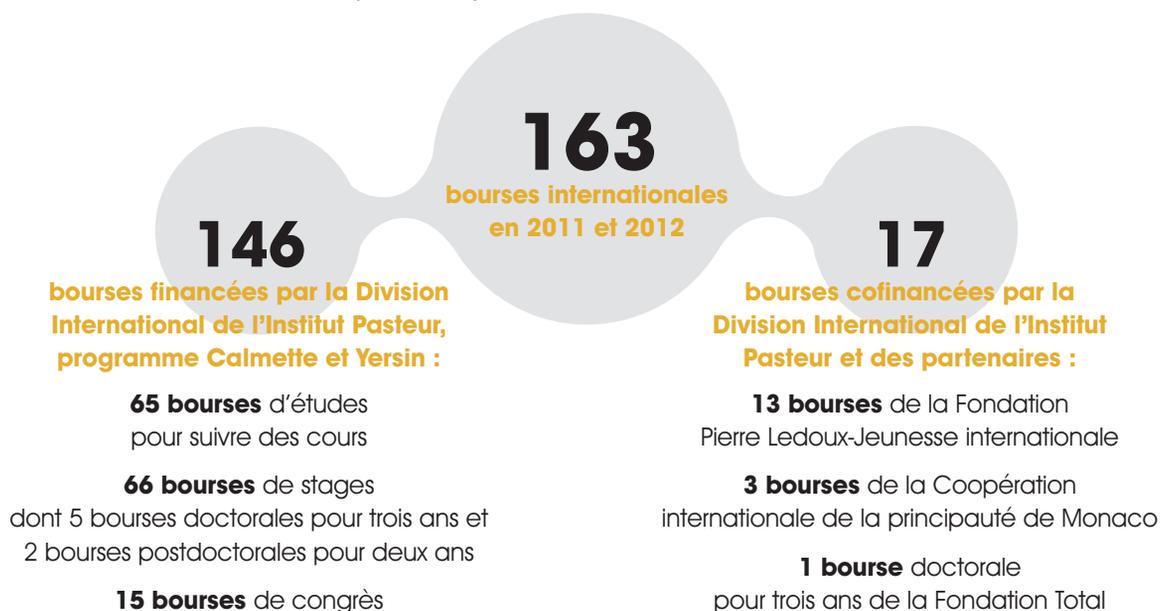
## ●● Bourses postdoctorales : stages postdoctoraux au sein du RIIP

**2011 – Benoît Witkowski**, étudiant français qui effectue son postdoctorat à l'Institut Pasteur du Cambodge sous la direction de Didier Ménard, unité Épidémiologie moléculaire du paludisme.

**2012 – Katerina Doleckova**, étudiante tchèque qui effectue son postdoctorat Generating and characterization of transgenic mice and mammalian/trypanosomal cell lines expressing

fluorescence-based redox biosensors à l'Institut Pasteur de Montevideo sous la direction de Marcelo Comini.

## ●● Chiffres clés des bourses internationales 2011-2012 mises en place par la Division International



# Remerciements



Merci à Éliane Coëffier pour sa ténacité dans l'organisation, la rédaction et l'exécution de ce rapport, avec l'aide d'Oliver Rescanière pour la réalisation des interviews de chercheurs et de tous les membres de la Division International (Sabah Boufkhed, Laurence Damier, Magali Herrant, Benoît Lacourte, Marc Jouan, Ronald Perraut, Maud Seguy, Kathleen Victoir) pour leur relecture. Merci également aux chercheurs des différents instituts du Réseau International des Instituts Pasteur qui ont accepté, au travers d'interviews, de présenter leur thème de recherche, leur parcours professionnel et de dévoiler leur vision du réseau. Un très grand merci enfin à nos collaborateurs à l'Institut Pasteur, dans le Réseau International des Instituts Pasteur, à l'agence Avantgarde et nos partenaires grâce auxquels le réseau international apporte son soutien aux populations les plus vulnérables.

## 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)/APSR
- Direction de la Coopération internationale monégasque
- Friends of the Global Fund
- Medical Research Council (MRC)
- Mexican National Council for Science and Technology (CONACYT)
- Ministère français des Affaires étrangères (MAE)
- Ministère français de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR)
- Ministère français de la Santé
- NIID (National Institute of Infectious Diseases), Japan
- RIKEN (Japanese research institution for science and technology)
- Union pour la Méditerranée (UPM)
- U.S. Agency for International Development (USAID)

Institutions de recherche - CEA, CIRAD, CNES, CNRS, IFREMER, IMMI, INRA, INRIA, INSERM, InVS, IRD, IRES et agences - AIRD, ANR, ANRS, AVIESAN en France.

### ORGANISATIONS INTERNATIONALES

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

### FONDATIONS, ASSOCIATIONS ET ORGANISATIONS

#### NON GOUVERNEMENTALES

- Agence universitaire de la francophonie: (AUF)
- Agence de médecine préventive (AMP)
- Bill and Melinda Gates Foundation
- Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)
- Fondation AREVA
- Fondation EDF
- Fondation de France
- Fondation Mérieux
- Fondation Pierre Ledoux jeunesse internationale
- Fondation Prince Albert II de Monaco
- Fondation Rotary club internationale et les Rotary clubs en France
- Fondation Sanofi Espoir
- Fondation Total
- Médecins sans frontières (MSF)
- Multilateral Initiative on Malaria (MIM)
- Rockefeller Foundation
- Wellcome Trust

#### SECTEUR PRIVÉ

- Air France
- AXA
- BNP Paribas Corporate & Investment Banking
- EDF
- Institut Mérieux
- Sanofi-Pasteur
- Veolia

# Liste des abréviations

- ACIP** Actions concertées inter-pasteuriennes
- AFD** Agence française de développement
- ANRS** Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales
- BCG** Bacille Calmette-Guérin (vaccin contre la tuberculose)
- BSL** Biosafety Laboratory Level 2 (BSL2) or Level 3 (BSL3) / Laboratoire de biosécurité niveau 2 (BSL2) ou 3 (BSL3)
- CERMES** Centre de recherche médicale et sanitaire (Niamey, Niger)
- CDC** Centers for Disease Control and Prevention
- CHARLI** Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries: an international cohort study
- CIBU** Cellule d'intervention biologique d'urgence (Institut Pasteur)
- CIRAD** Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement
- CNR** Centre national de référence
- DHHS** Department of Health and Human Services – Département américain de la Santé
- FIOCRUZ** Fondation Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro, Brésil)
- FSP** Fonds de solidarité prioritaire
- GLODEN** Global Network for Dengue Research
- IMMI** Institut de microbiologie et des maladies infectieuses
- INSERM** Institut national de la santé et de la recherche médicale
- NIH** National Institutes of Health (Bethesda, États-Unis)
- NIHE** Institut national d'hygiène et d'épidémiologie (Hanoi, Vietnam)
- OFID** OPEC Fund for International Development)
- OIE** Organisation mondiale de la santé animale
- OMS** Organisation mondiale de la santé
- ONG** Organisations non gouvernementales
- OPEC** Organization of the Petroleum Exporting Countries
- PCR-(RT)** Amplification en chaîne par polymérase (en temps réel)
- PTR** Programme transversal de recherche
- RIIP** Réseau International des Instituts Pasteur
- RIKEN** Japanese Research Institution for Science and Technology

DIVISION INTERNATIONALE / INSTITUT PASTEUR – CONCEPTION ET RÉALISATION : **AVANTGARDE**  
CRÉDITS PHOTO : INSTITUT PASTEUR, RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR

CE DOCUMENT EST RÉALISÉ DANS LE RESPECT DES NORMES ENVIRONNEMENTALES, AVEC UN PAPIER ISSU DE FORÊTS GÉRÉES DURABLEMENT ET UNE IMPRESSION À BASE D'ENCRE VÉGÉTALE.  
SEPTEMBRE 2013





Réseau International  
des **Instituts Pasteur**

**Institut Pasteur, Division International**  
25, rue du Dr Roux 75015 Paris  
[www.pasteur-international.org](http://www.pasteur-international.org)

