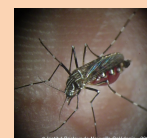
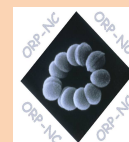
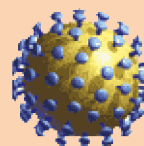
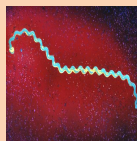
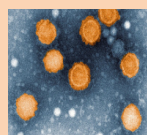
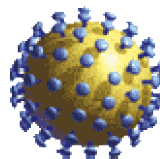
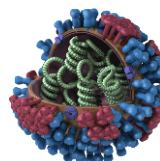
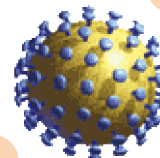
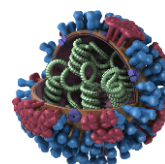
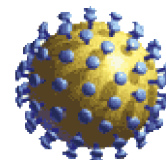
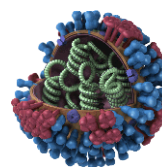


Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

La Recherche

Rapport d'activités

2012



Professeur Dominique BAUDON
Directeur général de l'IPNC

Doc. n° 198/2/2013-IPNC/DG du 24 juin 2013

Recherche : les chiffres et informations CLES 2012

L'IPNC

- Etablissement secondaire de l'Institut Pasteur
- Fondation privée reconnue d'Utilité publique
- Membre du réseau International des Instituts Pasteur
- *Mission principale : lutte contre les maladies infectieuses*

4 Activités principales

- Analyses médicales, analyses eaux & aliments
- Santé publique (surveillance biologique des maladies)
- **Recherche et expertises**
- Formation

Finances

8,9 Millions € = 1,061 milliards XPF
de budget pour l'IPNC

Budget pour la Recherche

872 532 € 104,11 millions XFP
9,8 % du budget de l'IPNC

5 Unités de Recherche & d'Expertise (URE)

- Leptospirose
- Dengue et autres Arbovirose
- Rhumatisme Articulaire Aigu
- Epidémiologie des maladies infectieuses
- Entomologie médicale

27 projets de recherche

11 Publications (Revue internationale)

16 Communications (Congrès internationaux)

1 Laboratoire de Haute sécurité biologique
P2 +, le seul présent en Nouvelle-Calédonie

Effectif total : 80

Personnels scientifiques et associés : **51** - 64%

Recherche : 8 Chercheurs
2 techniciens

Biologie : 6 biologistes
31 techniciens de laboratoire
4 autres

29 personnels « support » - 36 %

1 personnel support pour **1,8** scientifiques

3 Laboratoires de Biologie Médicale

- Bactériologie/Parasitologie
- Immuno-sérologie/Biologie moléculaire
- Hématologie

Changement du Directeur général en 2012
Suzanne CHANTEAU jusqu'au 15 novembre 2012
Pr Dominique BAUDON, à compter du 16 novembre 2012

Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

La Recherche

Rapport d'activités

2012

Plan du Rapport

I – Les Unités de Recherche et d’Expertise – Le budget recherche.....	p 4
II – Liste des 27 projets de recherche.....	p 5
III – Les 27 fiches projets de recherche.....	p 7
IV - Valorisation scientifique	p 46
- Publications, communications, posters	
- Participation à des congrès	
- Accueil de stagiaires	
V - Abstracts des communications dans des revues internationales	p 50
Annexes	
1 - Résumé du rapport d’activités 2012 et présentation de l’IPNC.....	p 54
2 - Organigramme: décembre 2012.....	p 57
3 - Liste des Personnels : courriels, annuaire.....	p 58

Rapport réalisé avec la participation de :

Pr D. BAUDON :	Directeur général (depuis le 16/11/ 2012)
P. COCHOU :	Directeur des affaires administratives et financières
C. GOARANT, M. MATSUI :	URE - Leptospirose
M. DUPONT-ROUZEYROL, O. O’CONNOR :	URE - Dengue et autres Arboviroses
E. D’ORTENZIO, N. BAROUX :	URE - Epidémiologie des maladies infectieuses et URE- RAA
L. GUILLAUMOT :	URE - Entomologie médicale
R. GOURSAUD :	Labo. de Bactériologie/parasitologie
A.C. GOURINAT :	Labo. de Sérologie immunologie et biologie moléculaire
S. MERMOND :	Labo. d’Hématologie - Observatoire régional du pneumocoque

Ce rapport n° 198/1/ présente une synthèse des activités de recherche de l’IPNC en 2012. Si vous souhaitez avoir des informations plus détaillées sur un projet de recherche, vous pouvez vous adresser aux responsables d’URE et aux Chefs de laboratoire, dont vous trouverez les courriels et téléphones en annexe 2 et 3 de ce rapport.

Un résumé du Rapport d’activités 2012 (Doc. n° 198/1/2013-IPNC/DG du 24 juin 2013) est présenté en annexe 1 page 54.

La Recherche en 2012 à l'IPNC

Dans ce rapport nous utilisons le terme d'URE, Unité de Recherche et d'Expertise, bien que cette terminologie n'ait été officialisée qu'en 2013.

5 Unités de Recherche et d'Expertise/URE

27 projets de recherche dont 19 comme chercheur principal

3 thématiques : **Leptospirose, Arboviroses et ses vecteurs, Rhumatisme Articulaire Aigu**

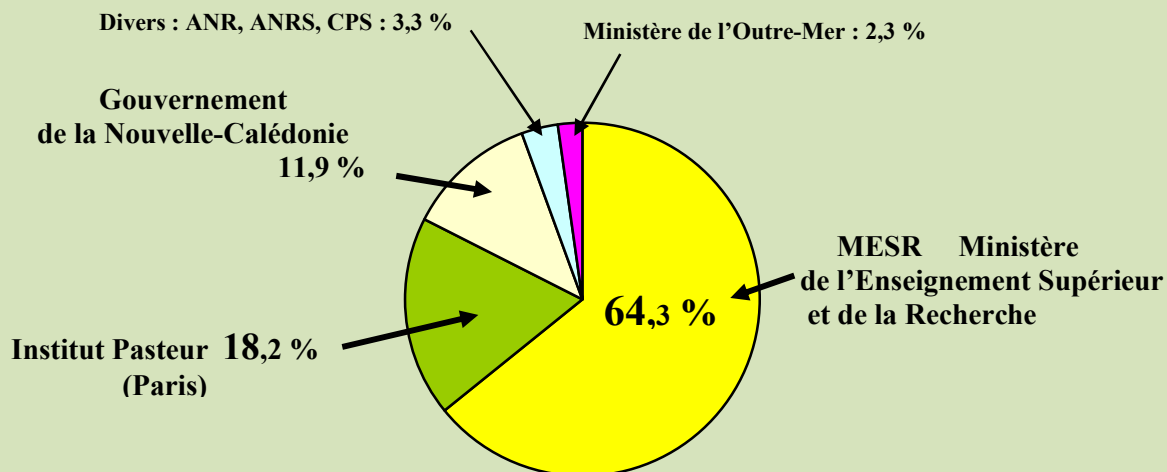
Unité de Recherche et d'expertise : URE	Chef de l'unité	Personnels en 2012
Leptospirose : 13 projets de recherche (48 %)	Cyrille GOARANT	- Mariko MATSUI (Dr Sc., chercheur) - Marie-Estelle SOUPE-GILBERT (technicienne recherche) - Jérôme BECAM (ingénieur de recherche) jusqu'à septembre 2012
Arboviroses 3 projets de recherche (11 %)	Myrielle DUPONT-ROUZEYROL	- Olivia O'CONNOR (technicienne recherche) - Elefthérios CHALKIADAKIS (Doctorant)
Rhumatisme articulaire Aigu 5 projets de recherche (19 %)	Eric D'ORTENZIO	Noémie BAROUX : Epidémiologiste statisticienne
Entomologie médicale 4 projets de recherche (15%)	Laurent GUILLAUMOT	1 aide laborantin
Epidémiologie des maladies infectieuses - Soutien aux projets	Eric D'ORTENZIO	Noémie BAROUX : Epidémiologiste Statisticienne - 1 secrétaire médicale

2 projets de recherche, hors ces thématiques : un sur la Bioprospection et la biodiversité des bactéries marines des milieux atypiques de Nouvelle-Calédonie - un sur la Détection des virus entériques pathogènes en Nouvelle-Calédonie (voir ci-dessous).

Financement de la Recherche

Budget 104,11 millions XFP / **872 532 €** soit 9,8 % du budget de l'IPNC

Origine des ressources financières



I - Liste des 28 projets de recherche en cours ou finalisés en 2012, par thématiques

Leptospirose : 13 projets

Chercheur principal : Cyrille GOARANT (IPNC / URE-L)

- * Mise au point d'un test de diagnostic rapide de la leptospirose
- * Etude d'un mutant avirulent de *Leptospira interrogans*
- * Recherche d'indicateurs pronostiques de gravité lors d'une infection à *Leptospira*: suivi sur patients hospitalisés.
- * Expression génique de protéines majeures de leptospires *in vivo*
- * Epidémiologie moléculaire de la leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie
- * Eco-épidémiologie de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie et à Futuna
- * Mise en place d'un groupe de recherche sur la leptospirose dans le RIIP : méthodes diagnostiques, importance en santé publique
- * La leptospirose dans les états insulaires du Pacifique : développement des capacités diagnostiques et évaluation du poids de la maladie.

Chercheur principal : Mariko MATSUI (IPNC / URE-L)

- * Etude comparative entre modèles animaux résistant ou sensible
- * Etudes sur le portage rénal chronique de Leptospires pathogènes
- * Etude de la régulation du système flagellaire des leptospires *in vivo*

Chercheur principal : Benoît GARIN, Institut Pasteur de Madagascar - Chercheur IPNC: Cyrille GOARANT (IPNC/URE-L)

- * Diagnostic de la leptospirose parmi des groupes à risque et des syndromes fébriles à Tananarive et à Bangui

Chercheurs principaux : Gilles GUERRIER (CHT, Nouméa) et Eric D'ORTENZIO (URE-Emi IPNC)

- * Revue de la littérature sur la réaction de Jarisch-Herxheimer sur les personnes atteintes de leptospirose et traitées par amoxicilline.

Arboviroses: 3 projets

Chercheur principal : M. DUPONT-ROUZEYROL (IPNC / URE-DA)

- * Les pseudo-particules virales de dengue: application au sérodiagnostic et à la séroneutralisation

Chercheur principal : DASS-NC- CNR Marseille – Chercheur IPNC : M. Dupont-Rouzeyrol (IPNC/URE-DA)

- * Séroprévalence de la dengue et autres arboviroses en Nouvelle-Calédonie (en cours)

Chercheur principal : VM. CAO-LORMEAU - Chercheur IPNC : M. DUPONT-ROUZEYROL (IPNC/URE-DA)

- * DenPacSud : Epidémiologie moléculaire des virus de la dengue des épidémies passées et actuelles de Nouvelle-Calédonie et du Pacifique sud (en cours)

Entomologie médicale : 4 projets

Chercheur principal : L. GUILLAUMOT (IPNC / URE-EM)

*AeDenPac : Le moustique *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue et du chikungunya dans le Pacifique : surveillance et acquisition des connaissances pour un meilleur contrôle.

Chercheur principal : I. DUSFOUR (IPG) - Chercheur IPNC : L. GUILLAUMOT (IPNC / URE-EM)

*Impact of temperature on detoxifying enzyme expression and activity, and its consequences on *Aedes aegypti* insecticide resistance. (ACIP en cours)

Chercheur principal : Jean-Paul GRANGEON (DASS-NC) – Chercheur IPNC : L. GUILLAUMOT (IPNC/URE-EM)

*Evaluation d'une stratégie d'auto-dissémination du pyriproxifène pour la lutte contre le moustique *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) en Nouvelle-Calédonie. (en cours)

Chercheur principal : Nathalie DAVAL - Chercheur IPNC : L. GUILLAUMOT (IPNC/URE -EM)

*First report of autochthonous canine leishmaniasis in New Caledonia (western Pacific): non-vectorial transmission suspected

Rhumatisme articulaire aigu : 5 projets

Chercheur principal : Dr. E. D'ORTENZIO (IPNC /URE-RAA)

*Etudes épidémiologique, clinique et moléculaire des infections à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, Nouvelle-Calédonie, 2012

*Les déterminants de la mauvaise observance à l'antibioprophylaxie secondaire pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu en Nouvelle-Calédonie. Thèse de Méd. B. GASSE

* Facteurs de risque de la cardiopathie rhumatismale en Nouvelle-Calédonie

Chercheur principal : N. BAROUX (IPNC /URE-RAA)

* Prévalence de la cardiopathie rhumatismale chez les enfants scolarisés en CM1 et dépistés par échographie cardiaque en Nouvelle-Calédonie, 2008-2010

*Revue systématique de la littérature des souches de streptocoque du groupe A probablement rhumatogènes.

Autres projets de recherche : 2

Chercheur principal : M. DUPONT-ROUZEYROL (IPNC-URE/DA) et C. SIMON-COLIN, avec E. CHALKIADAKIS (Doctorant IPNC/IFREMER))

*Bioprospection et biodiversité des bactéries marines des milieux atypiques de Nouvelle-Calédonie : valorisation biotechnologique. (en cours) (IPNC/URE-DA)

Chercheur principal : Jérémie LANGLET (ESR New Zeland)

Participants IPNC : Ann-Claire GOURINAT (Laboratoire d'immuno-sérologie/Biologie moléculaire- Florence URBES (Laboratoire Hygiène et Environnement)

*Détection des virus entériques pathogènes en Nouvelle-Calédonie (en cours)

II - Les fiches projets de recherche par thématiques

Leptospirose : 13 projets

1 - Mise au point d'un test de diagnostic rapide de la leptospirose

Chercheur principal : Cyrille GOARANT (URE-L)

Autres chercheurs :

Suzanne CHANTEAU, ancienne directrice

Eric D'ORTENZIO, (URE-EMI)

Ann-Claire GOURINAT, (LABM-ISBM)

Collaborations nationales :

Mathieu PICARDEAU et Pascale BOURHY (CNR Leptospirose, Institut Pasteur, Paris)

Farida NATO et Sylvie DARTEVELLE (Plateforme Production de Protéines recombinantes et d'Anticorps, Institut Pasteur, Paris)

Budget du projet : 23 000 € soit 2 744 629 FCFP

Financement : ACIP et Secrétariat d'état à l'Outre-Mer

Echéancier : Début : octobre 2008 – Fin : septembre 2012

Contexte :

La leptospirose, considérée comme une maladie tropicale négligée et parfois décrite comme émergente, constitue un réel problème de santé publique en Nouvelle-Calédonie et dans les autres collectivités françaises du Pacifique. Reconnue depuis de nombreuses années comme une pathologie majeure en Polynésie française et en Nouvelle-Calédonie, elle connaît aussi depuis quelques années une véritable flambée épidémique sur l'île de Futuna (Collectivité de Wallis et Futuna) où elle atteint des incidences jamais rapportées ailleurs. Cette maladie a été étudiée de façon historique à l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie et notamment dans le laboratoire des Leptospirales, précurseur de l'actuel Unité de Recherche et d'Expertise sur la Leptospirose. L'IPNC a ainsi développé des outils utiles à son diagnostic et à son étude, et acquis au cours des années une expertise reconnue sur cette maladie, valorisée par nombre de publications, ainsi qu'en 2006, le premier cours Pasteur régional Asie-Océanie « Leptospirales et leptospiroses ».

Le diagnostic de la leptospirose demeure toutefois délicat du fait de la diversité des formes cliniques rendant difficile son diagnostic clinique différentiel avec d'autres maladies endémiques (hépatites, paludisme, hantavirus...) ou épidémiques (grippe, dengue). Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de Leptospirales dans les liquides biologiques (culture - qui est très délicate - ou amplification génique depuis le sang, l'urine ou le LCR) ou par une séroconversion, mise en évidence par le test de micro-agglutination (MAT), particulièrement délicat aussi et qui n'est mis en œuvre que dans un nombre limité de laboratoires. Au cours de l'évolution clinique, certains patients traversent de plus une phase dite « silencieuse » lors de laquelle le germe ne peut pas être mis en évidence dans le sang, alors même que la sérologie est encore négative.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) souligne en particulier que le manque d'outils diagnostiques simples et transportables constitue un obstacle majeur à la bonne prise en charge de la leptospirose et à une estimation précise de son poids en santé publique à travers le monde.

Objectifs principaux :

Le but de notre projet était de développer un test de diagnostic rapide, de type « bandelette », permettant la confirmation biologique d'une suspicion de leptospirose, utilisable sur sérum de patient, par la détection immuno-chromatographique d'antigènes de Leptospirales ou, à défaut, d'anticorps spécifiques.

Méthodologie :

Évaluation de bandelettes de détection en parallèle à un test de référence défini comme « Gold Standard » sur collection de sérums archivés. Cette évaluation a concerné la sensibilité et la spécificité, la reproductibilité, la répétabilité et la variabilité de lecture inter-opérateurs, ainsi que la réalisation d'un test de vieillissement accéléré visant à évaluer la durée de conservation.

Résultats finaux :

Notre projet a tout d'abord essayé, à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre des composants de surface des *Leptospires* pathogènes (protéine de membrane externe, LPS), de détecter des leptospires dans des liquides biologiques. Cette stratégie n'a pas été concluante, principalement à cause de la faible charge bactérienne dans les fluides biologiques au cours des leptospiroses. Le projet a été réorienté vers la détection d'IgM spécifiques à l'aide d'un antigène original constitué d'une culture de *Leptospira fainei* Hurstbridge But6T formolée, puis bouillie.

Les résultats sont très satisfaisants, avec une excellente répétabilité inter-opérateurs, peu de vieillissement des tests, même en conditions simulant un milieu tropical (37°C), une bonne sensibilité (89,8%) et spécificité (93,7%).

L'antigène utilisé a fait l'objet d'un dépôt de brevet européen et l'évaluation des bandelettes, d'une publication.

Valorisation actuelle :

Goarant c, BOURHY P, D'Ortenzio E, Darteville S, Mauron C, Soupé-Gilbert ME, Bruyere-Ostells L, Gourinat AC, Picardeau M, Nato F, Chanteau S. Sensitivity and specificity of a new DipStick Vertical Flow Rapid Diagnostic Test assay for the serodiagnosis of human leptospirosis. Accepté dans PLoS Neglected Tropical Diseases.

Bourhy P, Nato F, Chanteau S, Goarant C, Darteville S, Picardeau M. 2012. European Patent EP123062150: Use of *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge bacteria for diagnosing leptospirosis.

Conclusion et perspectives :

Les performances de ce test apparaissent globalement supérieures à celles des tests rapides de détection d'IgM anti-*Leptospires* spécifiques, actuellement commercialisés. Toutefois, notre évaluation a uniquement utilisé des sérums provenant de quelques origines géographiques (Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, France métropolitaine et Antilles françaises). L'évaluation de ce test dans d'autres conditions épidémiologiques pourrait permettre de conforter ces résultats encourageants.

Par ailleurs, son utilisation en conditions réelles sur le terrain pourrait également être évaluée, dans des situations d'épidémies, ou en région d'endémie ayant peu d'accès aux techniques de référence.

Pour plus d'informations, contacter Dr Cyrille GOARANT cgoarant@pasteur.nc

2- Etude d'un mutant avirulent de *Leptospira interrogans*

Chercheur principal : Cyrille GOARANT (URE-L)

Autres chercheurs : Jérôme BECAM volontaire civique à l'aide technique à l'UREL

Collaborations nationales : (en NC, DOM TOM POM et Métropole)

Mathieu PICARDEAU et Azad ESHGHI (Unité de Biologie des Spirochètes, Institut Pasteur, Paris)

Budget du projet : 8 000 € soit 960 000 FCFP

Financement : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie et Institut Pasteur de Paris (financement ANR de l'Unité de Biologie des Spirochètes)

Echéancier : Début : octobre 2011 - Fin prévue : juin 2013

Contexte :

La leptospirose, maladie tropicale négligée et émergente ou ré-émergente, constitue un réel problème de santé publique dans nombre de pays en voie de développement, mais connaît aussi une recrudescence avérée dans des pays développés tempérés. Dans les pays tropicaux en développement, où les populations sont souvent moins médicalisées, les tableaux cliniques de syndromes fébriles aigus posent un grave problème de diagnostic différentiel (grippe, dengue, hépatites, paludisme, chikungunya, fièvres hémorragiques virales...) et la mortalité liée à la leptospirose atteint parfois 20% des cas graves.

Du fait de l'exode rural, une concentration croissante de populations se développe dans des zones péri-urbaines ne bénéficiant pas d'infrastructures urbaines (réseaux d'adduction des eaux potables, usées ou pluviales, collecte des déchets,...). Cette situation facilite l'explosion démographique des rongeurs réservoirs de la leptospirose et la cohabitation des habitants avec ces animaux. Le nombre de personnes ainsi exposées à la leptospirose est sans cesse croissant et de réels phénomènes épidémiques sont déjà régulièrement observés, par exemple dans les favelas du Brésil ou les banlieues de Manille aux Philippines.

Parallèlement, très peu de connaissances ont été acquises sur les mécanismes physio-pathologiques conduisant aux formes graves de leptospirose. Les facteurs de virulence des leptospires pathogènes sont notamment très mal élucidés, compromettant le développement de stratégies thérapeutiques originales, de vaccins ou d'outils diagnostiques novateurs et performants.

Le développement à l'Institut Pasteur d'une technique de mutagenèse aléatoire des leptospires pathogènes a toutefois permis d'identifier quelques facteurs contribuant à la virulence des leptospires. Dans ce contexte, les équipes de l'Institut Pasteur (Unité de Biologie des Spirochètes, Dr M. PICARDEAU) et de Monash University en Australie (Dr G. MURRAY et Pr Ben ADLER) ont renforcé leur collaboration et mis à disposition de la communauté scientifique des mutants aléatoires générés dans le cadre de leurs programmes.

Récemment, un mutant a été obtenu par insertion du transposon dans un gène codant pour une protéine de fonction inconnue présentant des homologies avec des régulateurs transcriptionnels des bactéries à Gram positif. Ce mutant ne contient effectivement qu'un transposon, ne présente pas d'altération de la croissance en culture *in vitro*, mais présente un phénotype altéré dans sa virulence *in vivo* sur modèle animal sensible.

Objectifs principaux :

La caractérisation de ce mutant pourrait permettre d'identifier certains mécanismes originaux impliqués dans la virulence des leptospires pathogènes.

Méthodologie :

Dans un premier temps, la caractérisation du phénotype du mutant a été précisée *in vivo* et en culture. Ensuite, le transcriptome de ce mutant a été comparé au transcriptome de la souche sauvage parentale virulente par une technique de RNA-seq, permettant de mettre en évidence un pool de gènes dont l'expression est altérée par cette mutation.

Enfin, la complémentation de la souche mutante avec une copie intacte du gène interrompu a été effectuée afin d'évaluer si une restauration de la virulence est obtenue.

Résultats préliminaires :

L'analyse bio-informatique du gène interrompu chez le mutant suggère que ce gène code un régulateur transcriptionnel de type RsbU, impliqué dans la réponse au stress. L'étude comparative des transcriptomes du mutant M77 et de sa souche parentale sauvage à 30°C et 37°C met en évidence de très vastes changements des gènes exprimés ou réprimés entre ces deux souches. Les gènes différenciellement exprimés incluent des gènes codant pour des régulateurs transcriptionnels, des gènes impliqués dans l'assemblage du flagelle, dans le chimiotactisme. Une observation phénotypique poussée montre par ailleurs une mobilité moindre du mutant par rapport à sa souche sauvage parentale. Les contributions respectives de la mobilité diminuée et des modifications des transcriptomes ne peuvent malheureusement pas être évaluées à l'aide de ce mutant.

La complémentation du mutant a pu être effectuée avec succès. Toutefois, la mobilité n'est pas restaurée au niveau de la souche parentale sauvage. La virulence du mutant complémenté doit encore être évaluée.

Valorisation actuelle :

Une publication est en cours de préparation.

Conclusion et perspectives :

Malgré la complémentation réussie, il n'est pas possible de conclure sur la perte de virulence de ce mutant. En effet, le gène interrompu est le premier de 4 gènes organisés en opéron (bien que leur expression ne semble pas être sous forme d'opéron). Chez le mutant, l'expression des 3 gènes en aval du transposon est très largement diminuée (résultat obtenu en qPCR et en RNAseq). Ainsi, la complémentation ne restaure probablement l'expression que d'un seul de ces 4 gènes.

La comparaison des transcriptomes met en évidence un nombre de gènes dérégulés très important, aussi bien à 30°C (reflétant les conditions de culture) qu'à 37°C (reflétant les conditions *in vivo* lors d'une infection). L'obtention d'un mutant indépendant dans cette même région pourrait permettre de favoriser l'hypothèse probable de la perte de virulence par l'interruption de l'un au moins de ces 4 gènes.

L'évaluation de la virulence du mutant complémenté doit encore être réalisée.

Pour plus d'informations, contacter Dr Cyrille GOARANT cgoarant@pasteur.nc

3- Recherche d'indicateurs pronostiques de gravité lors d'une infection à *Leptospira* : suivi sur patients hospitalisés.

Chercheur principal : Cyrille GOARANT (URE-L)

Autres participants au projet : Marie-Estelle SOUPÉ-GILBERT, Lilian BRUYERE-OSTELLS, Carine MAURON, techniciens de recherche et Frédérique VERNEL-PAUILLAC, ancienne ingénieure de recherche, URE-L

Collaborations Nationales : (en NC, DOM TOM POM et Métropole)

Marc MIKULSKI, Flore LACASSIN et Dominique BONTE, Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret, Nouméa, Nouvelle-Calédonie

Pascal BOISIER, consultant indépendant (Centre Pasteur du Cameroun au début du projet)

Promoteur : Institut Pasteur

Budget du projet : environ 35 000 € soit 4 200 000 FCFP

Financement : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

Echéancier : Début : janvier 2009 - Fin prévue : septembre 2013

Contexte :

L'évolution d'une leptospirose clinique vers une forme grave, potentiellement mortelle, est associée à une atteinte polyviscérale, incluant parfois une atteinte pulmonaire, dont le tableau anatomo-pathologique et clinique est évocateur du sepsis sévère. La réponse cytokinique est largement étudiée dans le cadre de l'évolution des sepsis sévères, avec des perspectives thérapeutiques d'en infléchir l'évolution. Les paramètres biologiques ayant montré leur pertinence dans les études du choc septique ou du sepsis sévère ont été étudiés chez des patients atteints de leptospirose clinique. La mise en évidence de paramètres ayant une valeur pronostique pourrait être utilisée pour le triage des patients lors d'épidémies de leptospirose, ou d'épidémies conjointes de dengue et de leptospirose, périodes au cours desquelles les structures de soin intensifs peuvent être militantes.

Objectifs principaux :

L'étude a pour objectif principal d'identifier des profils cytokiniques ayant une valeur pronostique de l'évolution (plus ou moins sévère) d'une leptospirose clinique chez des patients hospitalisés. A terme, l'identification de marqueurs pronostiques de gravité peut permettre une meilleure prise en charge thérapeutique avant la dégradation de l'état général des patients, ou aider au triage lors d'épidémies limitant l'accès aux structures de soins intensifs.

Méthodologie :

Ce projet portant le numéro RBM 2008.34 a reçu un avis favorable de la DASS-Nouvelle-Calédonie en date du 20 janvier 2009, du Comité de Protection des Personnes Ile de France IV en date du 27 mars 2009, enfin du CCTIRS en date du 16 avril 2009. Il a également fait l'objet d'une déclaration à la CNIL en juin 2009. Enfin, une autorisation de démarrage des travaux a été obtenue en août 2009.

La méthode mise en œuvre était celle d'une étude prospective observationnelle.

Les patients de l'étude étaient des patients hospitalisés au CHT entre 2009 et 2011 pour lesquels un diagnostic étiologique de leptospirose avait été confirmé par méthode sérologique et/ou moléculaire.

L'objectif principal était d'identifier quels paramètres cliniques ou biologiques (variables explicatives) relevés à l'admission des patients étaient associés à l'évolution vers une forme sévère (variable dépendante à 2 modalités) définie par la survenue à n'importe quel moment de l'hospitalisation d'un décès et/ou de la nécessité d'une hémodialyse et/ou d'une ventilation assistée.

Les variables catégorielles ont été décrites sous forme de pourcentages et intervalles de confiance à 95%. Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et les 25^e et 75^e percentiles. Les associations entre la variable dépendante et les variables catégorielles ont été testées par le test exact de Fisher, entre la variable dépendante et les variables continues par le test de Kruskal Wallis. Pour tous les tests, un seuil de significativité de 0,05 a été retenu.

Les variables quantitatives significativement associées à la variable dépendante ont été recodées en variables catégorielles à 2 modalités codées 0 et 1. Pour chaque variable catégorielle significativement associée à la variable dépendante, le risque d'observer une forme sévère a été exprimé sous forme d'un odds-ratio univarié (avec son intervalle de confiance à 95%) calculé par régression logistique.

Résultats préliminaires :

Au cours de deux années consécutives, un total de 48 patients adultes et ayant fourni un consentement éclairé a pu être inclus dans l'étude. Ces patients présentaient presque tous des formes graves de leptospirose et 4 sont décédés de la leptospirose. La collecte des données cliniques et des résultats des analyses biologiques de ces patients a été beaucoup plus longue et fastidieuse que prévue et n'a pu être menée à terme, qu'en avril 2012. L'ensemble des données a ensuite été saisi, anonymisé et transmis au biostatisticien avec lequel ce projet est réalisé.

L'analyse des résultats est encore en cours et devrait s'achever en fin de premier semestre 2013. Nous avons choisi une définition de cas sévères, identique à celle récemment choisie dans un travail rétrospectif sur des patients de Nouvelle-Calédonie (voir fiche de l'URE-EMI), jugée adaptée à la recherche de facteurs pronostiques : les cas sont classés comme sévères s'ils ont conduit à un décès et/ou ont nécessité une hémodialyse et/ou une ventilation assistée. Les autres cas sont considérés comme non sévères.

Valorisation actuelle :

Une publication est en cours de préparation.

Conclusion et perspectives :

Les paramètres discriminants mis en évidence dans le cadre de cette étude pourraient donc présenter un intérêt pronostique. Ils pourraient maintenant être évalués sur une cohorte de patients reçus en consultation pour une leptospirose, qu'ils soient ou non hospitalisés, afin d'évaluer leur validité sur une autre cohorte, ainsi qu'un nombre plus élevé de patients.

Pour plus d'informations, contacter Dr Cyrille GOARANT cgoarant@pasteur.nc

4- Expression génique de protéines majeures de leptospires *in vivo* : étude comparative entre modèles animaux résistant ou sensible

Chercheur principal : Dr Mariko MATSUI

Autres chercheurs et collaborateurs :

Dr Cyrille GOARANT, responsable de l'UREL

Mr Jérôme BECAM, volontaire aide technique à l'UREL

Mme Marie-Estelle SOUPE-GILBERT, technicienne de recherche à l'UREL

Budget du projet : 7 815 € soit 932 563 FCFP

Financement : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

Echéancier : Début : août 2011 - Fin : janvier 2012 –Publication : juin 2012

Contexte :

Afin de mieux comprendre la physiopathologie de la leptospirose, nous avons précédemment étudié la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte infecté par une souche virulente de leptospire, selon la susceptibilité ou non du modèle animal employé. Ces travaux ont permis de constituer une banque d'ARN utilisés afin de quantifier l'expression cytokinique des animaux infectés (voir Rapport d'Activité 2011). De même, nous avons mené l'étude de la régulation de l'expression de gènes de leptospires. En effet, plusieurs protéines de leptospires sont responsables de la réponse immunitaire de l'hôte. C'est le cas notamment de LipL32, une protéine de la membrane externe ou Outer Membrane Proteins (OMPs), qui induit les facteurs de transcription NFkB et AP-1, ainsi que certains médiateurs de l'inflammation comme l'oxyde nitrique et la cytokine pro-inflammatoire TNF- α sur des cellules de tubes rénaux proximaux de souris.

Objectifs principaux :

La régulation de l'expression des protéines des leptospires virulents pourrait constituer un déterminant majeur de la physiopathologie de la leptospirose. Nous nous sommes donc intéressé à l'étude de la modulation de l'expression de certains gènes de leptospires supposés impliqués dans sa virulence au cours de l'infection en modèle animal. Les gènes de leptospires sélectionnés codent pour des protéines impliquées dans le système d'adhésion à la matrice extracellulaire (MEC) ou pour des OMPs des leptospires. Il s'agit des gènes codant pour une Ig/cadhérine like (LIC13321), pour un homologue d'une thermolysine (LIC10501), LigB, LipL21, LipL32, LipL36, LipL41, Lp95, Lsa24 et OmpL37. L'ARNr 16S et le gène codant pour la protéine FlaB, une sous-unité constituant les flagelles des leptospires, ont également été inclus.

Méthodologie :

L'étude de la modulation de l'expression de gènes de leptospires a été menée dans des modèles animaux sensibles (hamster Syrien doré), ou résistants (souris OF1) injectés avec la souche virulente Verdun de *Leptospira interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae. L'expression des gènes de leptospires a été quantifiée par la technique de RT-qPCR après extraction des ARN totaux à partir du sang des animaux. Les gènes de référence adéquats à la normalisation de l'expression génique ont d'abord été déterminés grâce aux logiciels geNorm et NormFinder. Nous avons ensuite quantifié l'expression des gènes cibles dans le sang des animaux aux temps précoces post-infection (3h, 6h, 24h), ainsi que dans les cultures *in vitro* (à 30 et 37°C).

Résultats finaux :

Les résultats ont permis de valider les gènes *lipL21*, *lipL36* et *lipL41* comme gènes de référence. Parmi les gènes cibles, l'expression de *lsa24*, *lp95*, LIC13321 et LIC10501 n'a pas pu être quantifiée, certainement du fait d'un niveau d'expression trop faible. De façon intéressante, l'expression de l'ARNr 16S est diminuée *in vivo* dans le sang de

souris et de hamster par rapport à son expression *in vitro*. Cela pourrait s'expliquer par un phénomène de perte d'activité des leptospires *in vivo*, ou par un changement global du transcriptome. Les transcrits de **LigB** et **OmpL37** sont surexprimés dans le sang de souris et de hamster par rapport à leur expression *in vitro*. Ces protéines sont connues pour interagir avec les composants de la MEC de l'hôte, et leur régulation *in vivo* pourrait jouer un rôle dans l'invasion précoce des tissus de l'hôte par les leptospires. L'expression génique de **LipL32** est diminuée *in vivo*, en étant différemment régulée entre animaux sensibles et résistants. LipL32 est une OMPs connue pour interagir avec les protéines de la MEC ainsi qu'avec le Toll-Like Receptor 2 (TLR2), en induisant l'expression de médiateurs de l'inflammation. Ainsi, une diminution de son expression pourrait refléter une stratégie d'évasion des leptospires par le système de reconnaissance de l'hôte. L'expression de **FlaB** est réprimée dans le sang des souris, mais pas dans celui des hamsters.

Conclusion et perspectives :

Nos résultats montrent qu'il y a une régulation différentielle de l'expression de plusieurs protéines majeures des leptospires dans le sang d'animaux infectés, selon qu'il s'agisse d'un modèle sensible ou résistant, ou par rapport à leur expression *in vivo*. Etant donnée la localisation de ces protéines (OMPs) et leur fonction, soit dans l'adhésion aux protéines de la MEC (LigB, LipL32, OmpL37), soit dans la motilité des leptospires (FlaB), ou leur rôle dans les mécanismes de reconnaissance par le système immunitaire (LipL32), cela démontre une adaptation de ces bactéries à leur hôte et selon le modèle d'infection. L'expression différentielle de la protéine de flagelle FlaB nous a amené à poser l'hypothèse d'une mobilité réduite des leptospires, facteur favorisant peut-être la clairance bactérienne, dans le sang des animaux résistants.

Valorisation par une publication dans un journal à comité de lecture :

Matsui, M., Soupé, M.E., Becam, J., Goarant, C., 2012. Differential *in vivo* gene expression of major *Leptospira* proteins in resistant or susceptible animal models. *Applied and Environmental Microbiology*, 78 : 6372-6376.

Pour plus d'informations, contacter Dr Mariko MATSUI mmatsui@pasteur.nc

5- Etudes sur le portage rénal chronique de *Leptospires* pathogènes

Chercheur principal : Dr Mariko MATSUI

Autres chercheurs et collaborateurs :

Dr Cyrille GOARANT, responsable de l'UREL

Mme Marie-Estelle SOUPÉ-GILBERT, technicienne de recherche de l'UREL

Melle Louise ROCHE, stagiaire de Master 2^{ème} année à l'UREL

Dr Vincent MONIQUET, médecin anatomopathologiste, responsable du Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHT Gaston-Bourret, Nouméa

Dr Martine ROUDIER, médecin anatomopathologiste, anciennement au CHT Gaston-Bourret, Nouméa

Collaboration locale : Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHT Gaston-Bourret, Nouméa

Budget du projet : 5 000 € soit 596 000 FCFP

Financement : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Institut Pasteur de NC

Echéancier : Début : janvier 2011 - Fin : mai 2013

Contexte et objectifs : Ce projet fait suite aux résultats obtenus lors du stage de Melle Louise ROCHE portant sur la « Physiopathologie de leptospirose sur modèle animal lors de l'infection par un isolat de *Leptospira borgpetersenii* sérogruppe Ballum B3-13S » (voir Rapport de stage 2011 et Rapport d'Activité 2011). De façon intéressante, le portage chronique de cet isolat (B3-13S ; isolé d'un rein de souris capturée à l'état sauvage en Nouvelle-Calédonie) avait alors été confirmé sur le hamster Syrien doré lors de nos expérimentations animales jusqu'à 28 jours postinfection. Le hamster, d'ordinaire considéré comme un modèle susceptible à la leptospirose et employé comme tel, représente ainsi un nouveau modèle atypique de réservoir potentiel de leptospires virulents. Nous nous sommes alors intéressés aux aspects physiopathologiques au niveau rénal lors de la phase de portage chronique, en comparant ce modèle de portage chronique au modèle réservoir classique chez la souris. A titre comparatif également, nous avons aussi investigué le potentiel de colonisation d'une autre souche virulente déjà étudiée dans notre unité, la souche Verdun de *L. interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae

Méthodologie : Les expériences ont d'abord permis de caractériser la virulence de l'isolat B3-13S afin de spécifier sa DL100 (2×10^8 leptospires) et DL50 (10^8 leptospires) sur hamster. Nous avons infecté les souris et les hamsters avec une dose de 10^8 leptospires et quantifié la charge bactérienne au niveau rénal de 15 à 28 jours postinfection par qPCR. Le suivi histologique a permis de visualiser les lésions rénales des animaux infectés par la souche Verdun ou par l'isolat B3-13S. Les colorations HE (hématoxyline-éosine), BA (bleu alcyan) et WS (Warthin-Starry) ont été utilisées respectivement pour l'observation des lésions tissulaires, la présence de muco-polysaccharides et pour la localisation des leptospires. Nous nous intéresserons aussi à la caractérisation du profil d'expression génique des médiateurs de l'inflammation au niveau rénal, en employant des techniques de RT-qPCR

Résultats préliminaires : Les résultats ont montré la présence de l'isolat B3-13S et de la souche Verdun au niveau des tissus rénaux de hamsters ayant survécu à l'infection jusqu'à 28 jours postinfection. Les observations histologiques des coupes rénales ont permis de mettre en évidence des tubulo-néphrites chroniques ou aiguës accompagnées de congestions focales, ainsi que la production de muco-polysaccharides dans la lumière des tubules marqués par le bleu alcyan. La coloration WS a mis en évidence de larges agrégats de leptospires dans la zone centrale de la lumière des tubules. Cela semble contraster avec la localisation endo-luminale mais périphérique des spirochètes dans les tubules rénaux chez les souris. En effet, les leptospires forment également des agrégats situés de façon adjacente aux cellules tubulaires.

Perspectives :

La quantification de l'expression génique des messagers de l'inflammation sera initiée en 2013, afin de mieux comprendre les points communs et les différences entre ce portage chronique chez un animal sensible et celui observé chez un animal réellement réservoir.

Pour plus d'informations, contacter Dr Mariko MATSUI mmatsui@pasteur.nc

6 - Etude de la régulation du système flagellaire des leptospires *in vivo*

Chercheur principal : Dr Mariko MATSUI

Autres chercheurs et collaborateurs :

Dr Cyrille GOARANT, responsable de l'UREL

Mme Marie-Estelle SOUPE-GILBERT, technicienne de recherche de l'UREL

Dr Mathieu PICARDEAU, responsable de l'Unité de Biologie des Spirochètes, Institut Pasteur, Paris

Mr. Ambroise LAMBERT, étudiant en 2^{ème} année de thèse à l'Unité de Biologie des Spirochètes, Institut Pasteur, Paris

Collaboration nationale : Unité des Spirochètes, Institut Pasteur, Paris

Budget du projet : 7500 € soit 895 000 FCFP

Financement : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

Echéancier : Début : février 2012 - Fin : décembre 2014

Contexte :

Lors de notre étude publiée dans le journal *Applied and Environmental Microbiology* (Differential *In Vivo* Gene Expression of Major *Leptospira* Proteins in Resistant or Susceptible Animal Models, 78 (17) : 6372–6376), nous avons mis en évidence une régulation différentielle de l'expression du gène *flaB2* qui code pour une sous-unité protéique majeure du flagelle des leptospires. En effet, la répression de l'expression de *FlaB2* dans le sang de souris par rapport aux conditions de cultures *in vitro* et l'absence de régulation dans le sang de hamster laissent supposer qu'une perte de mobilité des leptospires pourrait se produire dans le modèle murin, favorisant leur élimination par le système immunitaire de l'hôte, ou limitant sa capacité à coloniser les organes cibles.

Objectifs principaux :

La modification ou non de la mobilité des leptospires pourrait être un paramètre important du maintien de la virulence de ces bactéries au cours de l'infection. Nous nous sommes donc intéressés à l'étude de la régulation des protéines du système flagellaire des leptospires *in vivo* (1) et l'implication possible que cela pourrait avoir au niveau de la mobilité de ces bactéries (2). Pour la partie (1), nous avons ciblé les gènes dont l'expression a précédemment été étudiée dans des conditions de cultures *in vitro*. Ils codent soit pour des sous-unités du filament flagellaire (*flaA1*, *flaA2*, *flaB1*, *flaB2*, *flaB3*, et *flaB4*), soit pour un constituant de la jonction (*flgL*) ou de la partie basale (*flhF*, *fliL* et *fliY*), ou encore pour des protéines impliquées dans le moteur flagellaire (*flhA*, *fliO*, *fliS*).

Méthodologie :

Nous avons effectué la quantification de l'expression génique des protéines constituant le système flagellaire des leptospires dans des modèles animaux sensibles (hamster Syrien doré), ou résistants (souris OF1), injectés avec la souche virulente Verdun de *Leptospira interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae ou la souche L495 de *L. interrogans* sérovar Manilae [partie (1)]. L'expression des gènes de leptospires a été quantifiée par la technique de RT-qPCR, après extraction des ARN totaux à partir du sang des animaux prélevés 24h post-infection, ainsi que dans les cultures *in vitro* (à 30 et 37°C). Les méthodologies pour la partie (2) sont en cours d'élaboration. Brièvement, la mobilité des leptospires sera évaluée selon le type de sérum (provenant de souris ou de hamster) utilisé pour la culture des leptospires, grâce à la mesure de la vitesse ou du type de déplacement par observation microscopique à fond noir. Par ailleurs, la croissance, préférentielle ou non, des leptospires, selon le type de sérum, sera évaluée en gélose semi-solide. Le chimiotactisme des leptospires vers ces mêmes sérums sera aussi analysé par test standardisé en capillaires.

Résultats préliminaires :

Concernant l'étude de l'expression des gènes cibles *in vivo* (1), nous n'avons pas observé de régulation différentielle significative entre hamsters et souris dans le sang des animaux pour une majorité de gènes (*flaA1*, *flaA2*, *flaB4*, *flgL*,

flhA, *flhF*, *fliL*, *fliO*, *fliS*, et *fliY*). Pour ***flgL***, ***flhA*** et ***fliL***, on observe tout de même une différence significative de l'expression entre les leptospires en culture *in vitro* et dans le sang des animaux. Cette différence est d'autant plus significative si on compare l'expression *in vitro* vs *in vivo* globale (cumul de l'expression hamsters + souris). De façon intéressante, l'expression de gènes codant pour 3 sous-unités du filament flagellaire est différemment régulée entre hamster et souris de façon significative (**FlaB1** et **FlaB2**, $p < 0,05$), ou une tendance non significative (**FlaB3**, $p = 0,0519$).

Parallèlement, nous voulions procéder à l'observation des leptospires pré-incubés dans du sang ou du sérum de souris ou de hamsters, en les filmant au microscope à fond noir [partie (2)] afin de calculer leur vitesse de déplacement. Pour l'instant, les microscopes à fond noir de l'IPNC ne disposent pas de caméra et les microscopes à caméra n'ont pas les réglages (objectif, condenseur ou filtre) pour faire des observations en fond noir. L'Unité des Spirochètes à Paris a développé et standardisé un test d'évaluation du chimiotactisme en capillaires et l'a appliqué à notre questionnement. Les premiers résultats ne concluent pas à une attraction différentielle des leptospires de la souche Verdun selon le type de sérum (hamster ou souris) testé.

Perspectives :

Les étapes suivantes seront de : (3) étudier l'expression *in vivo* des gènes codant uniquement pour des sous-unités du filament flagellaire (*flaA1*, *flaA2*, *flaB1*, *flaB2*, *flaB3*, et *flaB4*), mais cette fois, pour la souche L495 du sérovar Manilae (plus mobile que la souche Verdun) ; (4) la mise au point des techniques d'analyses de la croissance des leptospires sur gélose semi-molle ainsi que l'installation de la microscopie à fond noir à l'IPNC afin de (5) évaluer la mobilité des 2 souches étudiées.

Pour plus d'informations, contacter Dr Mariko MATSUI mmatsui@pasteur.nc

7- Epidémiologie moléculaire de la leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie

Chercheur principal : Cyrille GOARANT (URE-L)

Autres chercheurs : Jérôme BECAM (URE-L)

Technicien de recherche : Marie-Estelle SOUPÉ-GILBERT

Réalisé avec le support technique de la Plateforme du Vivant de Nouvelle-Calédonie

Budget du projet : 15 000 € soit 1 800 000 FCFP

Financement : Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie et Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie (Subvention de Santé Publique)

Echéancier : Action continue depuis 2009

Contexte :

Lors des diagnostics de leptospirose humaine, le sérotype infectant est classiquement identifié de façon présomptive par l'antigène donnant le titre le plus élevé dans la réaction sérologique de micro-agglutination (MAT). L'identification du sérotype infectant est importante, puisqu'elle permet d'identifier le réservoir animal en cause. L'augmentation des diagnostics précoces par PCR en temps réel prive le plus souvent le laboratoire de sérums convalescents positifs en sérologie MAT et donc de l'identification de la souche infectante.

Objectifs principaux :

L'objectif est donc d'identifier le leptospire responsable des cas humains diagnostiqués de façon précoce par une technique moléculaire.

Méthodologie :

Les travaux de recherche conduits à l'IPNC ont permis de mettre en place une identification du sérotype présomptif par le séquençage du produit d'une PCR diagnostique.

Résultats annuels :

Au total, en combinant les résultats du MAT et du génotypage, 72 des 75 cas ont pu être documentés, identifiant de façon présomptive les sérotypes Icterohaemorrhagiae (42 cas), Australis (9 cas), Ballum (3 cas), et Pyrogenes (18 cas). Trois cas demeurent indéterminés, liés à une interprétation impossible du sérotype infectant par les résultats du MAT, ou à la sensibilité un peu moindre de la PCR de typage par rapport à la PCR diagnostique.

Valorisation actuelle :

Ces résultats sont rapportés de façon annuelle à la DASS-Nouvelle-Calédonie.

Gourinat AC, Barthel A, Goarant C. 2013. La surveillance de la Leptospirose en Nouvelle Calédonie 2012.

Doc. n° 51/2013-IPNC/L-ISBM/URE-L/DG

Ils sont également disponibles à l'URE-L pour des études pluriannuelles.

Conclusion et perspectives :

Cette action est poursuivie de façon durable, le diagnostic précoce par qPCR occupant une place croissante.

Pour plus d'informations, contacter Dr Cyrille GOARANT cgoarant@pasteur.nc

8- Eco-épidémiologie de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie et à Futuna

Chercheur principal : Cyrille GOARANT

Autres chercheurs : Jérôme BECAM (URE-L)-Technicien de recherche : Marie-Estelle SOUPE-GILBERT

Réalisé avec le support technique de la Plateforme du Vivant de Nouvelle-Calédonie

Collaborations nationales :

Fabrice BRESCIA et Thomas HUE, Institut Agronomique néo-Calédonien

Jörn THEUERKAUF et Hervé JOURDAN, Institut de Recherche pour le Développement

Céline MARCHAL, Direction des Affaires Vétérinaires Alimentaires et Rurales de la Nouvelle-Calédonie

Patrick BARRIERE, Centre de Régulation des Gros Gibiers (CREGG)

Budget du projet : 10 000 € soit 1 200 000 FCFP

Financement : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Institut Pasteur de NC

Echéancier : Début : 2008 - Fin prévue : 2015

Contexte : La leptospirose est une zoonose complexe qui mêle environnement, animaux réservoirs (rongeurs, mais aussi d'autres Mammifères domestiques ou sauvages) et hôtes sensibles dont l'homme. Une meilleure connaissance des populations réservoirs (espèces, densités, répartition) et des souches de leptospires permettra de mieux appréhender un des maillons peu connus de cette maladie et de définir des stratégies de lutte adaptées.

Objectifs principaux : L'objectif de ce projet est de parfaire les connaissances sur le réservoir animal de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie. Placés en parallèle à l'identification des souches responsables des cas humains, ce travail permettra de mieux appréhender les animaux réservoirs impliqués dans les cas humains de leptospirose en Nouvelle-Calédonie et d'identifier les populations animales sur lesquelles un effort de contrôle sanitaire devrait être exercé ou renforcé.

A Futuna, où l'incidence de la leptospirose humaine est très élevée, nous avons voulu évaluer l'impact de l'introduction récente du rat noir (*Rattus rattus*) dans un écosystème, où seuls le surmulot (*Rattus norvegicus*), le rat polynésien (*Rattus exulans*) et la souris (*Mus musculus*) étaient présents.

Méthodologie : En Nouvelle-Calédonie, des échantillons de porcs et de cerfs sauvages ont été collectés par l'intermédiaire du CREGG, dans le cadre d'une convention entre l'IPNC, la DAVAR, l'IAC et le CREGG.

A Futuna, des reins de rats adultes ont été collectés entre 2008 et 2012. Tous ces échantillons ont été stockés en éthanol jusqu'au laboratoire de l'IPNC, où les ADN ont été extraits et étudiés pour la présence de leptospires selon les techniques décrites dans nos travaux antérieurs. Les échantillons positifs ont été typés selon la même procédure que celle utilisée pour identifier les souches responsables des cas humains.

Résultats : Les résultats obtenus sur les porcs et cerfs sauvages seront présentés conjointement avec ceux obtenus par les collaborateurs signataires de la convention. Un portage de *Leptospira interrogans* de sérotype présumé Pomona a été mis en évidence chez une partie des porcs sauvages.

A Futuna, les résultats acquis entre 2008 et 2012 suggèrent que l'introduction du rat noir, en modifiant les équilibres écologiques entre surmulots et rats polynésiens, pourrait aboutir à un accroissement du réservoir de leptospirose que constituent les rongeurs et à une augmentation conséquente du risque pour les humains.

Valorisation actuelle : Theuerkauf J, Perez J, Taugamo A, Niutoua I, Labrousse D, Gula R, Bogdanowicz W, Jourdan H, Goarant C. Leptospirosis risk increases with changes in species composition of rat populations. Accepté dans *Naturwissenschaften*.

Conclusion et perspectives : L'étude des réservoirs animaux de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie sera poursuivie et renforcée en 2013, notamment grâce au recrutement d'un jeune ingénieur de recherche en Volontariat de Service Civique sur ce thème au sein de l'URE-L. L'effort portera principalement sur l'identification d'une souche dont le réservoir demeure inconnu.

Pour plus d'informations, contacter Dr Cyrille GOARANT cgoarant@pasteur.nc

9 - Mise en place d'un groupe de recherche sur la leptospirose dans le RIIP : méthodes diagnostiques, importance en santé publique.

Chercheur principal : Cyrille GOARANT

Autres chercheurs : Pascal BOISIER, Centre Pasteur du Cameroun au début du projet

Collaborations nationales :

Mathieu PICARDEAU et Pascale BOURHY, Centre National de Référence de la leptospirose et Institut Pasteur, France - Franck BERGER, Eric LEGRAND et Frédéric QUEUCHE, Institut Pasteur de Guyane - Félix DJOSSOU, Centre hospitalier de Cayenne, Guyane - Stéphanie GUYOMARD-RABENIRINA, Institut Pasteur de Guadeloupe

Collaborations internationales :

Marie Christine FONKOUA, Antoinette NGANDJIO, Catherine BILONG et Gaëtan TEXIER, Centre Pasteur du Cameroun - Mireille DOSSO et Kouamé KOUADIO, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire - Bertrand GUILLARD, Sopheak HEM et Heng SEIHA, Institut Pasteur du Cambodge

Promoteur : Institut Pasteur

Budget du projet : 78 800 € soit 9 456 000 FCFP, dont 15 000 € soit 1 800 000 FCFP attribués à l'IPNC

Financement : Division International Institut Pasteur (ACIP)

Echéancier : Début : 2010 - Fin prévue : fin 2012

Contexte :

La leptospirose, considérée comme une maladie tropicale négligée et parfois décrite comme émergente, constitue un réel problème de santé publique dans nombre de pays en voie de développement, mais connaît aussi une recrudescence avérée dans des pays développés tempérés. Dans les pays tropicaux en développement, où les populations sont souvent moins médicalisées, les tableaux cliniques de syndromes grippaux fébriles posent un grave problème de diagnostic différentiel. Même face à un tableau clinique de syndrome ictéro-hémorragique, le clinicien n'envisage la leptospirose que s'il est sensibilisé à cette pathologie et s'il peut disposer, à un tarif et d'une accessibilité suffisants, d'un diagnostic biologique de confirmation. Ainsi, certaines affections peuvent rester d'étiologie inconnue par défaut de disponibilité du diagnostic de leptospirose. Le diagnostic de certitude de la leptospirose repose sur la mise en évidence de Leptospire dans les liquides biologiques (culture - qui est longue et très délicate - ou amplification génique à partir de sang, d'urine ou de LCR), ou par une séroconversion (nécessitant donc 2 prélèvements successifs), mise en évidence par le test de micro-agglutination (MAT) particulièrement délicat aussi, et qui n'est mis en œuvre que dans un nombre limité de laboratoires spécialisés. La mise en place de ces techniques de diagnostic doit se faire en appui avec des centres référents expérimentés sur ces techniques. Cette difficulté diagnostique est un des éléments contribuant significativement à la sous-estimation de cette maladie dans nombre de pays. Pourtant, un diagnostic précoce permet une prise en charge médicale efficace, améliorant nettement le pronostic pour le patient. Pour les gestionnaires de la santé publique, la reconnaissance de la présence de cette maladie zoonotique et environnementale et l'évaluation de son importance peuvent permettre d'orienter des décisions touchant aux priorités sanitaires locales ou régionales, à la politique de santé publique vétérinaire, à l'aménagement du territoire dans le cadre de la gestion hydrographique ou des déchets, ou au contrôle des espèces animales sauvages ou en divagation.

Objectifs principaux :

Le but de notre projet est de développer, au sein de plusieurs instituts du RIIP dans des pays où la leptospirose pourrait être fortement sous-estimée des outils diagnostiques, d'évaluer la présence et l'importance de la leptospirose dans ces pays, par une étude de sa contribution à des syndromes cliniques de diagnostic différentiel complexe.

Méthodologie :

Pour parvenir à ces objectifs, notre projet a été découpé selon les 3 volets suivants :

- Mise en place du diagnostic moléculaire de la leptospirose et aide à la mise en place d'autres techniques diagnostiques (mini-MAT ou à minima IGM-ELISA PanBio), pilotée par l'IPNC ;
- Conduite d'une étude chez des patients hospitalisés présentant un tableau clinique compatible avec une leptospirose pour évaluer la proportion de cas attribuables à cette affection, pilotée par le CPC ;
- Création et animation d'un réseau d'expertise Leptospirose au sein du RIIP pour mener à bien ces actions et envisager les développements ultérieurs.

Résultats et perspectives :

Les objectifs n'ont pas été totalement atteints. Un certain nombre de difficultés peuvent expliquer ce fait :

Le volume de travail et l'énergie nécessaires à la complétion des démarches administratives et éthiques avaient été sous-estimés. Cet obstacle a été accru par l'arrêt de travail du coordinateur de ce volet clinique, alors affecté au Centre Pasteur du Cameroun. Il a tout de même pu être levé grâce à une prolongation d'une année de l'ACIP, l'aide du Pôle Intégré de Recherche Clinique et la mobilisation du Dr Franck Berger en soutien à C. Goarant sur ces dossiers. Néanmoins, l'étude clinique qui a finalement pu être initiée n'a pas atteint les objectifs escomptés, ou n'est pas encore achevée dans un institut (Cameroun).

La situation politique et sociale en Côte d'Ivoire a empêché le déroulement normal du projet dans cet institut.

Certains instituts se sont heurtés à des difficultés relationnelles avec des équipes voisines et notre projet s'est retrouvé concurrent d'autres projets qui remportaient une meilleure adhésion des cliniciens ou des autorités sanitaires locales (Guadeloupe).

Le recrutement restreint au secteur hospitalier a limité la portée de l'étude (Guyane, Guadeloupe).

Néanmoins, il convient également de souligner un certain nombre de points positifs et de succès dans ce projet :

- Le diagnostic biologique précoce de leptospirose est maintenant possible à l'aide de techniques très sensibles et spécifiques de PCR en temps réel dans les instituts partenaires. Au Cambodge où cette capacité diagnostique existait déjà, le passage à une technique plus spécifique et non sensible aux contaminations croisées a permis de fiabiliser les analyses. Ce dernier institut a également décidé au cours de ce projet de développer la technique de MAT pour la sérologie. La plupart des instituts partenaires conserveront cette capacité diagnostique au-delà de cette ACIP, renforçant la prise en considération de la leptospirose dans des diagnostics différentiels délicats.
- L'effet d'entraînement escompté a été effectif, puisqu'un nouveau projet au sein du RIIP explorera la leptospirose humaine à Madagascar et en République Centrafricaine. Ce nouveau projet témoigne de l'émergence d'une dynamique sur cette maladie négligée au sein du RIIP.
- Enfin, la poursuite du projet au Cameroun au-delà du terme de notre projet devrait permettre de documenter la présence de cette maladie si elle est présente. De même, l'IP de Guadeloupe devrait envoyer à l'IP de Nouvelle-Calédonie les échantillons étudiés pour confirmation dans les prochains jours.

Valorisation actuelle :

Rapport final de projet ACIP, rendu en décembre 2012.

Pour plus d'informations, contacter Dr Cyrille GOARANT cgoarant@pasteur.nc

10 - Diagnostic de la leptospirose parmi des groupes à risque et des syndromes fébriles à Tananarive et à Bangui

Chercheur principal : Benoit GARIN, Institut Pasteur de Madagascar

Collaborations nationales : Cyrille GOARANT, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie
Pascale BOURHY, Centre National de Référence de la Leptospirose, Institut Pasteur, France

Collaborations internationales : Rindra RANDREMANANA, Mino RAJERISON et Ronan JAMBOU, Institut Pasteur de Madagascar - Sébastien BREUREC, Institut Pasteur de Bangui

Promoteur : Institut Pasteur

Budget du projet : 56 640 € soit 6 759 000 FCFP, dont 11 700 € soit 1 396 180 FCFP attribués à l'IPNC
Financement : Division International Institut Pasteur (ACIP)

Echéancier : Début : décembre 2012 - Fin prévue : décembre 2014

Contexte : La leptospirose est une maladie infectieuse (zoonose) due à une bactérie du genre *Leptospira*. Sept de ces espèces *L. interrogans*, *L. borgpetersenii*, *L. santarosai*, *L. noguchii*, *L. weilii*, *L. kirschneri* et *L. alexanderi* sont les principaux agents de la leptospirose. Le réservoir des leptospires pathogènes est essentiellement animal (rats) mais se trouve aussi être le sol et l'eau. La contamination se fait principalement à travers l'eau ou la boue contaminée par des urines d'animaux infectés essentiellement par les muqueuses. La maladie revêt des aspects cliniques très variés, du syndrome pseudo-grippal aux formes éventuellement létales (hépatorénales, pulmonaires). La confirmation diagnostique par le laboratoire d'un cas suspect de leptospirose nécessite l'utilisation conjointe de plusieurs types d'examen : culture, qPCR, ELISA et MAT (test de référence). La leptospirose est une anthrozoose essentiellement professionnelle (voiries, abattoirs, vétérinaires, animaliers). On estime à plus de 500 000, le nombre de cas de leptospiroses sévères par an dans le monde avec un taux de mortalité supérieur à 10 %. L'épidémiologie de la leptospirose est étroitement liée aux conditions hygrométriques, et à la saison des pluies. Sa distribution géographique concerne donc surtout les pays chauds et humides : Asie du sud-est, Pacifique, Amérique latine, mais elle est décrite partout dans le monde. Dans la plupart des pays en voie de développement, la leptospirose est sous-diagnostiquée. Aussi bien à Madagascar qu'en RCA, l'épidémiologie de la leptospirose est inconnue, bien qu'à Madagascar il existe déjà des données permettant de penser que cette maladie pourrait être endémique.

Objectifs principaux : Evaluer les séroprévalences et incidences de la leptospirose dans deux populations à risque et dépister les cas cliniques parmi les syndromes fébriles recrutés hors hôpital.

Objectifs secondaires : Mettre en place des outils diagnostics à l'Institut Pasteur de Madagascar et en Centrafrique. Identifier des sérovars circulants en pathologie humaine.

Méthodologie : Investigation de populations à risque de leptospirose (personnels de la voirie et les auxiliaires vétérinaires) et de patients cliniquement symptomatiques recrutés par les laboratoires des Instituts et le personnel des cohortes précédemment citées.

L'enquête sérologique sur les populations à risque comportera 2 prélèvements à 6 mois d'intervalle. Le diagnostic des cas cliniques fébriles sera fait grâce à la culture, la qPCR et l'ELISA.

Résultats préliminaires : Le démarrage du projet s'est concentré sur le choix des méthodes diagnostiques et l'échange de contrôles positifs quantifiés pour la PCR en temps réel.

Conclusion et perspectives : Cette étude permettra de mettre en évidence la leptospirose humaine à Madagascar et en République Centrafricaine, de connaître son incidence dans les groupes à risque investigués et la proportion des formes asymptomatiques, de décrire les tableaux cliniques et les facteurs de risque associés à la leptospirose dans les pays étudiés. Au niveau microbiologique, elle permettra de connaître la génétique des souches circulant dans ces deux pays.

Pour plus d'informations, contacter Dr Cyrille GOARANT egoarant@pasteur.nc ou Dr Benoit GARIN bgarin@pasteur.mg.

11 - La leptospirose dans les états insulaires du Pacifique : développement des capacités diagnostiques et évaluation du poids de la maladie.

Chercheur principal : Cyrille GOARANT

Autres chercheurs :

George Junior PAKOA, Vila Central Hospital, Vanuatu (coordinateur national)

Mike KAMA, Ministry of Health, Fiji (coordinateur national)

Daniel MEYNARD, Agence de Santé des îles Wallis & Futuna (coordinateur local)

Collaboration nationale :

Agence de Santé des îles Wallis & Futuna

Collaborations internationales :

Ministère de la Santé du Vanuatu

Ministère de la Santé de Fiji

College of Medicine, Nursing and Health Sciences, Fiji National University, Fiji

Budget du projet : 350 000 € soit 42 000 000 FCFP

Financement : Secrétariat Permanent pour le Pacifique, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

Echéancier : Début : octobre 2011 - Fin prévue : décembre 2014

Contexte :

La leptospirose est la zoonose la plus répandue au niveau mondial, et est également fréquemment décrite comme une maladie tropicale émergente, principalement en région intertropicale. Néanmoins, du fait de la diversité des tableaux cliniques et des difficultés de son diagnostic biologique, elle est souvent négligée et non prise en compte dans le diagnostic différentiel des syndromes fébriles aigus. La mise en place d'une capacité diagnostique de cette maladie permettra sa meilleure prise en charge, la mise en place d'une antibiothérapie précoce étant un élément déterminant du pronostic de cette maladie parfois fatale.

L'acquisition d'une compétence diagnostique de cette maladie pouvant avoir un poids considérable en santé publique semble importante dans les états partenaires.

La reconnaissance de l'expertise de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie sur les questions de santé publique, notamment sur la leptospirose, constitue un atout pour l'insertion régionale de la Nouvelle-Calédonie.

A part dans les 3 collectivités françaises (Nouvelle-Calédonie, Polynésie, Wallis & Futuna) où des données épidémiologiques et l'expertise biologique de diagnostic sont disponibles, la leptospirose est peu documentée dans le reste du Pacifique alors que les conditions écologiques et les suspicions cliniques portent à croire que cette maladie est fréquente.

Objectifs principaux :

- Etablir et animer un réseau d'institutions, de médecins et de biologistes témoignant un intérêt dans le diagnostic et l'évaluation de l'incidence de la leptospirose à Fidji, au Vanuatu et à Wallis et Futuna. Etablir des circuits d'acheminement et d'échanges de prélèvements permettant la confirmation des cas suspects par l'IPNC. Ceci nécessite la mise en place de convention d'échanges de matériel biologique (sérum précoces pour diagnostic moléculaire, sérum tardifs pour diagnostic sérologique, le MAT utilisant un large panel de sérogroupes, extraits ADN, amplicons diagnostiques...);

- Mettre en place un diagnostic sérologique rapide de première intention de la leptospirose dans les archipels de Fidji et du Vanuatu ;
- Transférer et accompagner la mise en place d'une capacité de diagnostic moléculaire de la leptospirose à Fidji, avec l'appui de l'expertise de l'IPNC dans ce domaine (choix de la technique, mise au point et optimisation, sensibilité et spécificité...) ;
- Caractériser les souches de leptospires impliqués dans les cas humains de leptospirose par analyse des séquences des cas confirmés par PCR ou par analyse des sérologies positives, à l'aide du MAT utilisant un large panel de sérogroupes ;
- Investiguer, le cas échéant, une épidémie ou un cluster de cas survenant au cours du projet dans l'un des pays partenaires ;
- Etendre la capacité diagnostique aux cas cliniques vétérinaires et aux animaux potentiellement réservoirs, afin de permettre d'éventuelles mesures de lutte ciblées sur les réservoirs liés aux cas humains.

Méthodologie :

Transfert de technologie, accueil de stagiaires et sessions de formation sur site.

Mise en œuvre d'une étude clinique chez les 3 partenaires.

Animation du projet, réflexions sur le secteur vétérinaire et les animaux réservoirs.

Résultats préliminaires :

Les techniques diagnostiques ont été mises en place au cours de l'année 2012, par l'accueil de stagiaires et / ou des sessions de formation sur site. Les techniques d'ELISA IgM sont ainsi disponibles chez nos 3 partenaires, la PCR en temps réel est également en place à Fidji.

Les démarches administratives et éthiques ont (pour leur plus grande partie) été menées à bien et s'achèveront début 2013. L'étude clinique elle-même débutera en 2013.

Des documents pédagogiques et de sensibilisation ont également été réalisés pour le Vanuatu.

Conclusion et perspectives :

La mise en place de ce projet demande beaucoup d'énergie et d'animation, mais l'étude clinique devrait effectivement débuter en 2013, permettant d'accroître les connaissances sur le poids de cette zoonose dans les pays insulaires partenaires. L'extension au secteur vétérinaire et à l'étude des animaux réservoirs semble susciter un vif intérêt, laissant entrevoir la mise en œuvre d'une phase ultérieure pour étudier ce volet.

Pour plus d'informations, contacter Dr Cyrille GOARANT cgoarant@pasteur.nc

12 - Etude de la régulation du système flagellaire des leptospires *in vivo*

Chercheur principal : Dr Mariko MATSUI

Autres chercheurs et collaborateurs :

Dr Cyrille GOARANT, responsable de l'UREL

Mme Marie-Estelle SOUPE-GILBERT, technicienne de recherche de l'UREL

Dr Mathieu PICARDEAU, responsable de l'Unité de Biologie des Spirochètes, Institut Pasteur, Paris

Mr. Ambroise LAMBERT, étudiant en 2^{ème} année de thèse à l'Unité de Biologie des Spirochètes, Institut Pasteur, Paris

Collaboration nationale : Unité des Spirochètes, Institut Pasteur, Paris

Budget du projet : 7500 € soit 895 000 FCFP

Financement : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

Echéancier : Début : février 2012 - Fin : décembre 2014

Contexte :

Lors de notre étude publiée dans le journal *Applied and Environmental Microbiology* (Differential *In Vivo* Gene Expression of Major *Leptospira* Proteins in Resistant or Susceptible Animal Models, 78 (17) : 6372–6376), nous avons mis en évidence une régulation différentielle de l'expression du gène *flaB2* qui code pour une sous-unité protéique majeure du flagelle des leptospires. En effet, la répression de l'expression de *FlaB2* dans le sang de souris par rapport aux conditions de cultures *in vitro* et l'absence de régulation dans le sang de hamster laissent supposer qu'une perte de mobilité des leptospires pourrait se produire dans le modèle murin, favorisant leur élimination par le système immunitaire de l'hôte, ou limitant sa capacité à coloniser les organes cibles.

Objectifs principaux :

La modification ou non de la mobilité des leptospires pourrait être un paramètre important du maintien de la virulence de ces bactéries au cours de l'infection. Nous nous sommes donc intéressés à l'étude de la régulation des protéines du système flagellaire des leptospires *in vivo* (1), et l'implication possible que cela pourrait avoir au niveau de la mobilité de ces bactéries (2). Pour la partie (1), nous avons ciblé les gènes dont l'expression a précédemment été étudiée dans des conditions de cultures *in vitro*. Ils codent, soit pour des sous-unités du filament flagellaire (*flaA1*, *flaA2*, *flaB1*, *flaB2*, *flaB3*, et *flaB4*), soit pour un constituant de la jonction (*flgL*) ou de la partie basale (*flhF*, *fliL* et *fliY*), ou encore pour des protéines impliquées dans le moteur flagellaire (*flhA*, *fliO*, *fliS*).

Méthodologie :

Nous avons effectué la quantification de l'expression génique des protéines constituant le système flagellaire des leptospires dans des modèles animaux sensible (hamster Syrien doré), ou résistant (souris OF1) injectés avec la souche virulente Verdun de *Leptospira interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae ou la souche L495 de *L. interrogans* sérovar Manilae [partie (1)]. L'expression des gènes de leptospires a été quantifiée par la technique de RT-qPCR après extraction des ARN totaux à partir du sang des animaux prélevés 24h post-infection, ainsi que dans les cultures *in vitro* (à 30 et 37°C). Les méthodologies pour la partie (2) sont en cours d'élaboration. Brièvement, la mobilité des leptospires sera évaluée selon le type de sérum (provenant de souris ou de hamster), utilisé pour la culture des leptospires grâce à la mesure de la vitesse ou du type de déplacement par observation microscopique à fond noir. Par ailleurs, la croissance, préférentielle ou non, des leptospires, selon le type de sérum, sera évaluée en gélose semi-solide. Le chimiotactisme des leptospires vers ces mêmes sérums sera aussi analysé par test standardisé en capillaires.

Résultats préliminaires :

Concernant l'étude de l'expression des gènes cibles *in vivo* (1), nous n'avons pas observé de régulation différentielle significative entre hamsters et souris dans le sang des animaux pour une majorité de gènes (*flaA1*, *flaA2*, *flaB4*, *flgL*, *flhA*, *flhF*, *fliL*, *fliO*, *fliS*, et *fliY*). Pour *flgL*, *flhA* et *fliL*, on observe tout de même une différence significative de l'expression entre les leptospires en culture *in vitro* et dans le sang des animaux. Cette différence est d'autant plus

significative si on compare l'expression *in vitro* vs *in vivo* globale (cumul de l'expression hamsters + souris). De façon intéressante, l'expression de gènes codant pour 3 sous-unités du filament flagellaire est différemment régulée entre hamster et souris de façon significative (**FlaB1** et **FlaB2**, $p < 0,05$), ou une tendance non significative (**FlaB3**, $p = 0,0519$).

Parallèlement, nous voulions procéder à l'observation des leptospires pré-incubés dans du sang ou du sérum de souris ou de hamsters en les filmant au microscope à fond noir [partie (2)], afin de calculer leur vitesse de déplacement. Pour l'instant, les microscopes à fond noir de l'IPNC ne disposent pas de caméra et les microscopes à caméra n'ont pas les réglages (objectif, condenseur ou filtre) pour faire des observations en fond noir. L'Unité des Spirochètes à Paris a développé et standardisé un test d'évaluation du chimiotactisme en capillaires et l'a appliqué à notre questionnement. Les premiers résultats ne concluent pas à une attraction différentielle des leptospires de la souche Verdun selon le type de sérum (hamster ou souris) testé.

Perspectives :

Les étapes suivantes seront de : (3) étudier l'expression *in vivo* des gènes codant uniquement pour des sous-unités du filament flagellaire (*flaA1*, *flaA2*, *flaB1*, *flaB2*, *flaB3*, et *flaB4*), mais cette fois pour la souche L495 du sérovar Manilae (plus mobile que la souche Verdun) ; (4) la mise au point des techniques d'analyses de la croissance des leptospires sur gélose semi-molle ainsi que l'installation de la microscopie à fond noir à l'IPNC afin de (5) évaluer la mobilité des 2 souches étudiées.

Pour plus d'informations, contacter Dr Mariko MATSUI mmatsui@pasteur.nc

13 - Revue de la littérature sur la réaction de Jarisch-Herxheimer sur les personnes atteintes de leptospirose et traitées par amoxicilline

Chercheurs principaux : Gilles GUERRIER (CHT, Nouméa) et Eric D'ORTENZIO (URE-EMI, IPNC)

Collaboration locale : Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie

Promoteur : IPNC

Budget du projet : 1000 € soit 119 000 FCFP

Echéancier : Début : septembre 2012 - Fin : janvier 2013

En considérant une moyenne de 60 cas annuels de leptospirose confirmée, recrutés dans les centres participant à l'étude et une incidence de réaction de JH de 20%, les données de 180 sujets devraient être analysées pour montrer une efficacité (réduction de 50%) du protocole progressif (puissance 80% ; risque alpha 5%) correspondant à une durée d'étude de 3 ans.

Contexte :

La leptospirose est responsable de défaillances viscérales dans 10 à 30%, associées à un taux de mortalité significatif. La défaillance d'organe la plus fréquemment observée est l'insuffisance rénale. L'administration d'antibiotique n'est pas dépourvue d'effets délétères potentiels comme les réactions allergiques ou encore la réaction de Jarisch-Herxheimer (JH). La réaction de JH, initialement décrite chez les patients syphilitiques traités par le mercure, a été observée au cours du traitement de plusieurs autres spirochetoses, telles que la maladie de Lyme ou les fièvres récurrentes. Cette réaction, probablement secondaire à la libération d'endotoxines et à la sécrétion de médiateurs de l'inflammation, est caractérisée par la survenue brutale d'un collapsus tensionnel avec fièvre, sueurs et malaise, dans les heures qui suivent l'administration d'un traitement antibiotique. L'incidence des réactions de JH dans le contexte de leptospirose traitée par antibiotiques, est mal précisée mais ce phénomène pourrait aggraver une insuffisance rénale débutante.

Objectifs principaux :

Estimer l'incidence des réactions de JH au cours du traitement des cas de leptospirose humaine en NC.

Méthodologie :

Revue systématique de la littérature.

Valorisation actuelle :

Guerrier G, D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer Reaction in Leptospirosis: A Systematic Review. **PLoS ONE**. 2013 8(3): e59266.

Conclusion et perspectives :

Amélioration de la connaissance sur la survenue de la réaction de Jarisch-Herxheimer après administration d'antibiotique chez des personnes atteintes de leptospirose sévère. Cette réaction potentiellement grave doit être prise en considération lors de la prise en charge des patients.

Arboviroses : 3 projets

1 -DENPACSUD : Epidémiologie moléculaire des virus de la dengue des épidémies passées et actuelles de Nouvelle-Calédonie et du Pacifique sud

Chercheur principal : VM CAO-LORMEAU, Institut Louis Malardé
Autres chercheurs : M. DUPONT-ROUZEYROL, O. O'CONNOR

Collaborations nationales : Institut Louis Malardé, Tahiti, Institut Pasteur, Paris

Collaboration internationale : Centre Collaborateur OMS Arbovirus, Brisbane, Australie

Budget du projet : 244 920 € dont IPNC : 45 240 € soit 5 428 800 FCFP
Agence Nationale pour la Recherche

Echéancier : juillet 2009 - juillet 2013

Contexte :

La dengue classique et ses formes sévères restent un problème de santé publique majeur dans pratiquement toutes les régions tropicales et intertropicales. L'agent étiologique de la dengue est un virus à ARN de la famille des *Flaviviridae* transmis par des moustiques du genre *Aedes*, principalement *Ae aegypti*. Il existe quatre sérotypes de dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4). L'infection induit une immunité durable contre le sérotype infectant, mais l'immunité croisée contre les autres sérotypes n'est que temporaire.

Dans le Pacifique Sud, les plus lointaines épidémies de « dengue probable » datent de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle. Entre 1943 et 1944, la DENV-1 a été à l'origine d'une véritable pandémie dans la région. Puis le virus n'a plus été détecté, avant de ré-émerger 20 ans plus tard avec la DENV-3. Depuis, des épidémies dues aux différents sérotypes de dengue se sont succédé de façon régulière dans les îles du Pacifique Sud (SPIC). Les premières formes hémorragiques sont apparues dans la région au début des années 70, avec des épidémies de DENV-2 en 1971 en Polynésie française et de DENV-1 en 1975 à Tonga.

L'histoire aussi bien passée que contemporaine de la dengue dans le Pacifique Sud (Polynésie française, Îles Cook, Samoa, Tonga, Fidji, Wallis et Futuna-WF, Nouvelle-Calédonie, Vanuatu), montre la nécessité d'y coordonner aussi bien les activités de surveillance que de recherche. Les contextes géographique et sociologique qu'elles partagent (insularité, climat, présence de vecteurs endémiques, faibles flux de population...) font de l'épidémiologie de la dengue dans ces îles, une exception parmi les autres régions du monde où circule le virus. De plus, la multiplication des échanges commerciaux avec ces régions et entre les îles s'est montrée particulièrement propice à l'émergence d'épidémies de dengue en cascade, notamment en 2003-2004 et en 2007-2008 avec la DENV-1, en 2008-2009 avec la DENV-4, et plus récemment en 2012 avec la DENV-1 et la DENV-3.

Objectifs principaux :

L'objectif de cette étude est de caractériser l'évolution génétique des souches virales de dengue dans les îles du Pacifique Sud (sources d'introduction, dérive génétique, événements de recombinaisons), en l'associant à différents facteurs : temporels, géographiques, éco-biologiques (climat, vecteurs), épidémiologiques (période épidémique / inter-épidémique), cliniques... Cette étude contribuera à identifier les événements et les facteurs qui caractérisent l'épidémiologie de la dengue en Nouvelle-Calédonie et dans la région.

Méthodologie :

Analyse moléculaire des virus de la dengue, analyses phylogénétiques.

Résultats :

Depuis le début des années 2000, la Nouvelle-Calédonie a subi plusieurs épidémies de dengue de grande ampleur. Cette succession d'épidémies impliquant principalement le sérotype 1 sur une aussi longue période est inhabituelle pour le pays. En effet, lors de l'introduction de DENV-4 en 2008, le remplacement de sérotype attendu n'a pas été observé, à l'inverse de ce qui s'est passé par le passé en Nouvelle-Calédonie ou en Polynésie Française en 2009. Enfin, la réapparition de DENV-1 en 2010 et 2012, après déjà près de 10 ans de circulation de DENV-1, est surprenante.

Sur la base de la séquence du gène de l'enveloppe (gène E), les souches de DENV-1 se répartissent en 5 génotypes distincts selon leur localisation géographique : génotype I (Asie du Sud-Est, Chine et Afrique de l'est), génotype II (Thaïlande), génotype III (Malaisie), génotype IV (Pacifique) et génotype V (Amérique/Afrique). L'analyse phylogénétique des souches de DENV-1 circulant en NC et dans d'autres pays du Pacifique entre 2001 et 2012 a permis de mettre en évidence en Nouvelle-Calédonie, de multiples introductions de DENV en provenance du Pacifique (génotype IV) ou d'Asie du Sud-Est (génotype I). Une co-circulation des deux génotypes a notamment été observée en Nouvelle-Calédonie au cours du premier semestre 2012, avant que le génotype I devienne prédominant.

Valorisation actuelle :

Publications :

Aubry M, Roche C, Dupont-Rouzeyrol M, Aaskov J, Viallon J, Marfel M, Lalita P, Elbourne-Duituturaga S, Chanteau S, Musso D, Pavlin BI, Harrison D, Kool JL, Cao-Lormeau VM. "Use of serum and blood samples on filter paper to improve the surveillance of dengue in Pacific Island Countries". *J Clin Virol*. 2012 Jun 11.

Cao-Lormeau VM, Roche C, Aubry M, Teissier A, Lastère S, Daudens E, Mallet HP, Musso D, Aaskov J. "Recent emergence of dengue virus serotype 4 in French Polynesia results from multiple introductions from other South Pacific islands". *PLoS One*. 2011;6(12):e29555.

Communications :

Cao-Lormeau VM. "Epidemiology, molecular epidemiology and surveillance of dengue viruses in the South Pacific region". *7th Congress of Tropical Medicine and International Health, Barcelone*, 3-6 octobre 2011.

Cao-Lormeau VM. "Dengue in South Pacific". *The Global Dengue Risk Map – The 3D Initiative*, Château des Ravatys, France, 19-20 avril 2012.

Poster :

Aubry M, Dupont-Rouzeyrol M, Roche C, O'Connor O, Lastère S, Chanteau S, Aaskov J, Cao-Lormeau VM. "Epidemiology and genetic evolution of dengue viruses in the French Pacific Territories". Poster. *59th Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Atlanta, 3-7 novembre 2010.

Dupont-Rouzeyrol M, Aubry M, O'Connor O, Roche C, Laster S, Chanteau S, Aaskov J, Cao-Lormeau VM. "Epidemiology and genetic evolution of dengue viruses in the French Pacific Territories". Poster. *43th Institut Pasteur International Network meeting*, Hong-Kong, 22-23 novembre 2010.

Dupont-Rouzeyrol M, Aubry M, O'Connor O, Roche C, Gourinat AC, Grangeon JP, Chanteau S, Aaskov J, Cao-Lormeau VM. Inhabituelle circulation prolongée de dengue en Nouvelle Calédonie. *Journée Médicale Calédonienne*, Nouméa, 22 juin 2012.

Conclusion et perspectives :

Ces résultats soulignent l'intérêt d'une surveillance régulière des souches de DENV circulant en Nouvelle-Calédonie et dans le Pacifique. Le profil épidémiologique particulier des épidémies dans le Pacifique Sud suggère une soumission du virus à des contraintes spécifiques (facteurs environnementaux...). La perspective proche d'un futur vaccin contre les 4 sérotypes de virus de la dengue doit tenir compte de ce contexte insulaire, différent de celui des pays où se font actuellement les essais vaccinaux.

2 - Les pseudo-particules virales de dengue: application au sérodiagnostic et à la séroneutralisation

Chercheur principal : M. DUPONT-ROUZEYROL, IPNC et P. WANG, HKU-PRC

Collaboration nationale : Institut Pasteur, Paris

Collaboration internationale : Hong-Kong University, Pasteur Research Center

Budget du projet : Total : 49 500 € dont IPNC : 17 500 € soit 2 100 000 FCFP

Institut Pasteur (ACIP)

Echéancier : juillet 2010 - juillet 2012

Contexte : La dengue est un problème de santé publique majeur dans pratiquement toutes les régions tropicales et subtropicales du globe, du fait de l'augmentation des épidémies et des formes sévères de la maladie. A ce titre, la dengue est considérée comme une maladie prioritaire des programmes de recherche en santé publique. Dans l'attente d'un vaccin et en absence de traitement spécifique, il est indispensable d'utiliser des tests performants afin de poser un diagnostic précis d'infection. Au début de l'infection, le diagnostic peut se faire par RT-PCR, par isolement du virus sur cellules ou par la détection de l'antigène viral NS1 ; après 5 jours, le diagnostic repose sur des méthodes sérologiques. Ces tests de diagnostic immunologique, bien que ne permettant de poser qu'un diagnostic probabiliste, présentent l'avantage d'une fenêtre de prélèvement beaucoup plus large, d'un acheminement du prélèvement à température ambiante, d'une facilité d'utilisation et des coûts réduits. Ils sont, de ce fait, largement développés et commercialisés.

L'Institut Pasteur de Hong-Kong (HKU-PRC) a développé un système de production de pseudo-particules virales de dengue pour les quatre sérotypes de dengue. Ces pseudo-particules, également appelées « virus-like particles » (VLP) sont produites par la co-expression des protéines d'enveloppe pré-M et E du virus en cellules humaines. Les VLP, uniquement composées des glycoprotéines virales d'enveloppe sont une source d'antigènes natifs et non infectieux qui ont été proposées pour le développement de candidats vaccins et de tests de diagnostic pour un nombre croissant de virus.

Objectifs principaux : utiliser les VLP afin de :

- Mettre en place un test de diagnostic immunologique de la dengue spécifique de chacun des 4 sérotypes du virus (IPNC);
- Evaluer le potentiel des VLP dans le développement d'un test de type séroneutralisation pour les virus de la dengue via l'intégration d'un système rapporteur (HKU-PRC).

Ces applications plus rapides, moins contraignantes et plus abordables financièrement que les tests classiques de sérotypage ou de séroneutralisation, pourraient servir aussi bien au sérodiagnostic des malades qu'à des études séro-épidémiologiques.

Résultats : La mise en place d'un test de diagnostic immunologique de la dengue spécifique des 4 sérotypes n'a pu être que partiellement confirmée. La mise au point du test MAC-Elisa a pu être validée et a permis de réaliser un test précoce valide statistiquement de sérodiagnostic générique de la dengue (IgM), utilisant un antigène non infectieux. Il n'en a pas été de même pour le test de sérodiagnostic précoce (IgM) spécifique de chaque sérotype. Il semblerait en effet que la reconnaissance VLP/ IgM humaines anti-dengue ne soit pas suffisamment spécifique pour permettre d'avancer la notion de sérotype dans le diagnostic sérologique de la dengue, et ce, malgré toutes les améliorations et mises au point qui ont été menées.

Une seconde génération de VLPs comportant un système rapporteur de type luciférase a pu être développée. Ces VLP-luc ont pu ainsi être utilisées pour étudier la capacité du virus de la dengue à se lier aux cellules. Cependant, du fait de l'instabilité et de la perte rapide de l'activité luciférase à 37°C (et ce, malgré les différentes constructions testées), les études du processus d'entrée du virus dans les cellules ne pourront être mises en œuvre comme souhaitées.

Conclusion et perspectives : En conclusion, les VLP sont une bonne source d'antigène pour le sérodiagnostic de la dengue par détection des IgM par Mac-Elisa, mais ce test ne peut être utilisé comme outil pour le diagnostic du sérotype en cause. De plus, l'utilisation des VLP-luc comme source non-infectieuse dans le cadre des études de séroneutralisation, n'a pu aboutir du fait de l'instabilité de l'activité luciférase.

3 - Séroprévalence de la dengue et autres arboviroses en Nouvelle-Calédonie

Chercheur principal : DASS-NC

Autres chercheurs : M. DUPONT-ROUZEYROL, O. O'CONNOR

Collaborations nationales : CNR Arbovirus, Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées, CHT G. Bourret, Institut Louis Malardé

Collaboration internationale : Secrétariat général de la Communauté du Pacifique

Promoteur : DASS-NC

Budget du projet : Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie, dont CNR Arbovirus/IPNC : 10 000 € soit 1 190 000 FCFP

Echéancier : novembre 2012 - mars 2014

Contexte :

Les maladies transmises par les insectes sont largement répandues dans le monde, plus particulièrement dans les zones tropicales et intertropicales. Les arbovirus sont des virus ayant pour vecteur les arthropodes suceurs de sang : moustiques, tiques et phlébotomes. Ce nom provient de la contraction de l'expression anglaise arthropod-borne viruses. La classification regroupant les arbovirus en fonction de leur mode de transmission pose quelques problèmes car elle rassemble des virus morphologiquement hétérogènes appartenant à plusieurs familles distinctes, et notamment *Flaviviridae*, *Togaviridae*... Chez l'homme, la plupart des infections à arbovirus sont asymptomatiques. En cas de maladie symptomatique, l'infection débute par un syndrome fébrile aigu, d'allure grippale, le plus souvent spontanément résolutif. Dans une proportion variable des cas et en fonction du virus en cause et du terrain, apparaîtra un syndrome polyalgique, des éruptions cutanées, un syndrome hémorragique, une méningo-encéphalite ou une atteinte hépatique ou rénale. L'identification et le diagnostic des arboviroses peuvent donc s'avérer difficiles s'ils ne sont basés que sur la clinique. Or, de nombreuses épidémies de dengue et d'autres arboviroses (Ross River, chikungunya...) ont touché la Nouvelle-Calédonie et le Pacifique depuis le début du XXème siècle. Si les épidémies de dengue sont relativement bien documentées, il n'en est pas de même pour les autres arboviroses. De ce fait, le niveau de protection immunitaire de la population calédonienne contre ces arboviroses n'est pas connu.

Objectifs principaux :

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la séroprévalence des arboviroses (Virus de : Dengue 1 à 4, Chikungunya, Ross River, Nil Occidental et Encéphalite Japonaise) dans la population calédonienne.

Méthodologie :

Protocole de recherche non interventionnelle : étude observationnelle descriptive, transversale rétrospective, de séroprévalence.

Conclusion et perspectives :

De nombreuses épidémies de dengue et d'autres arboviroses (Ross River, chikungunya...) ont touché la Nouvelle-Calédonie depuis le début du XXème siècle. Cependant, le niveau de protection immunitaire de la population n'est pas connu. Connaître le profil sérologique des Calédoniens pour les différentes arboviroses recherchées serait utile, afin de mieux définir la population susceptible d'être infectée par les futures épidémies.

Ces éléments permettraient également :

- de mieux connaître l'épidémiologie des arboviroses en Nouvelle-Calédonie,
- d'améliorer la stratégie de prévention,
- d'optimiser le diagnostic précoce,
- et de planifier les stratégies d'action face à l'introduction ou la réintroduction d'un de ces virus sur le territoire.

1 - AEDENPAC : Le moustique *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue et du chikungunya dans le Pacifique : surveillance et acquisition des connaissances pour un meilleur contrôle

Chercheur principal : L. GUILLAUMOT

Autres chercheurs : M. DUPONT-ROUZEYROL, O. O'CONNOR

Collaborations nationales : Institut Louis Malardé, Tahiti, Institut de Recherche pour le Développement, Nouméa, CHT Gaston-Bourret, Nouméa

Collaborations internationales : Ministère de la Santé de Fidji, Ministère de la Santé de Tonga, Université d'Otago, Nouvelle-Zélande, Secrétariat général de la Communauté du Pacifique

Budget du projet : Total : 190 000 € (phase 1 et 2) soit 22 800 000 FCFP
Fonds du Pacifique (AFD), Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie

Echéancier : juillet 2011 - juillet 2014

Contexte : Les maladies transmises par les insectes sont largement répandues dans le monde, plus particulièrement dans les zones tropicales et intertropicales. Nous sommes actuellement témoins de l'extension, l'émergence ou la réémergence de certaines d'entre elles, en lien avec les changements démographiques et sociétaux, ainsi que les modifications environnementales et climatiques. Les arboviroses ayant pour vecteurs des moustiques, comme la dengue et le chikungunya, en constituent des exemples criants. Les virus de ces deux maladies sont transmis principalement par *Aedes aegypti*, mais également par d'autres moustiques du genre *Aedes*.

En l'absence de traitements spécifiques et de vaccins, les seules méthodes pour prévenir la transmission des virus de la dengue et du chikungunya, consistent à surveiller et contrôler le moustique vecteur. Aujourd'hui, l'efficacité de la lutte anti-vectorielle est altérée par l'apparition et la diffusion de phénomènes de résistance aux insecticides, et souffre par ailleurs d'une réduction drastique de l'éventail de molécules utilisables en santé publique. Qui plus est, le déficit de connaissances et de données récentes sur le statut des moustiques vecteurs dans la région, constitue un handicap majeur, les données entomologiques de référence pour les ETIOs (Etats et Territoires Insulaires d'Océanie) datant pour la plupart de plus de trente ans. Or, la diversité génétique, la structuration et la dynamique des populations de moustiques vecteurs sont des facteurs qui conditionnent, non seulement, la distribution et l'évolution des résistances aux insecticides, mais également la compétence vectorielle, et donc les processus de transmission des pathologies infectieuses. La consolidation des données entomologiques relatives aux vecteurs d'arboviroses dans les ETIOS est un pré-requis indispensable à une meilleure évaluation du risque épidémique. Les épidémies d'arboviroses résultent d'interactions complexes entre l'homme, les vecteurs, les virus et l'environnement. Le climat, les activités et les comportements anthropiques sont autant de facteurs susceptibles de jouer un rôle déterminant sur la transmission des arboviroses, en agissant notamment sur la densité vectorielle, la durée du cycle vectoriel, ou encore la fréquence du contact homme-vecteur. Or, les liens associant la répartition et la densité des vecteurs, le climat et les dynamiques épidémiques restent méconnus.

Objectifs principaux : ce projet vise à l'amélioration de la Santé Publique dans le Pacifique, et plus particulièrement à Fidji et Tonga, au travers de la surveillance anti-vectorielle pour laquelle l'IPNC et l'ILM ont acquis une expertise reconnue. L'objectif principal est, à travers la mise en réseau des compétences et des besoins de cinq pays et territoires du Pacifique Sud : Polynésie Française, Tonga, Fidji, Nouvelle-Calédonie et Nouvelle-Zélande, d'améliorer la prévention des épidémies de dengue et autres maladies transmises par les moustiques.

Les activités prévues dans le cadre de ce projet sont centrées sur le principal vecteur de la dengue et du chikungunya dans les ETIOs, le moustique *Ae. aegypti*.

Ces activités ont pour objectifs:

- i) la mise en réseau de spécialistes dans les ETIOs concernés, avec pour objectif la mise en place d'une surveillance entomologique pérenne dans les îles du Pacifique par le biais du transfert des compétences nécessaires;
- ii) un contrôle plus efficace de ces pathologies par l'approfondissement des connaissances sur le vecteur visant à une meilleure compréhension de la transmission des agents pathogènes et des mécanismes de résistance aux méthodes de lutte (aspects de structuration génétique des populations, résistance aux insecticides, compétence vectorielle);
- iii) une caractérisation des relations existantes entre le climat, les vecteurs et les épidémies de dengue dans les états insulaires débouchant sur la mise au point d'indices de risque prédictifs à partir des données climatiques. Ces connaissances seront nécessaires afin de guider les autorités sanitaires des pays concernés dans la mise en place de stratégies de lutte anti-vectorielle adaptées, d'une part, et d'autre part, permettront la définition d'indicateurs de risque épidémique propre à chaque pays, éléments essentiels du processus de prévention.

Méthodologie :

Transfert de compétences : mise en place et amélioration du réseau de surveillance entomologique à Fidji et Tonga. Formation et perfectionnement de personnel local à l'identification des espèces de moustiques et au calcul d'indices de densité vectorielle, à l'élevage en insectarium et à la réalisation des tests de résistance aux insecticides selon les protocoles OMS.

Etudier la variabilité morphométrique, biologique et génétique (méthode des microsattellites) des populations d'*Ae. aegypti* au sein d'une même île, et à travers l'Océan Pacifique en suivant un transect Est/Ouest contenu entre les parallèles 10° et 22°Sud depuis les Îles Marquises (139°Ouest) jusqu'à Ouvéa (166°Est).

Etudier la compétence du vecteur pour le virus de la dengue, en fonction de la résistance aux insecticides chez des populations identifiées génétiquement, afin de perfectionner la compréhension de l'émergence et de l'amplification des épidémies à l'échelle locale.

Etudier l'influence des effets locaux du climat sur les vecteurs et sur les épidémies, et proposer un indice de risque basé sur les prévisions climatiques saisonnières, afin de prévoir les risques d'épidémie plusieurs mois à l'avance et en réduire l'impact.

Résultats préliminaires :

La réunion préparatoire du projet a eu lieu du 12 au 14 novembre 2012 à Nouméa. Elle a permis une :

- Prise de contact, échanges entre les différents partenaires du projet pour préciser le contexte dans lequel se déroulera le projet.

- Définition et standardisation des protocoles concernant la collecte, l'élevage, et la réalisation des tests de résistance.

- Définition de la méthode pour l'étude de diversité génétique.

- Recensement des données épidémiologiques, météorologiques et entomologiques concernant Fidji, Tonga et la PF pour la mise en place d'un modèle rétrospectif sur les relations climat/dengue.

La formation de deux entomologistes du Ministère de la Santé de Fidji a eu lieu en novembre 2012 à l'IPNC, à Nouméa. Le transfert de compétence a pour objet principal les techniques de prélèvement de moustiques et la collecte de données de densité vectorielle, ainsi que les techniques d'élevage en insectarium et à la mise en œuvre de tests de sensibilité aux insecticides.

Les premières campagnes de prélèvement d'*Ae. aegypti* ont débuté en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie Française, dans le cadre du volet diversité génétique et étude de la résistance aux insecticides.

Valorisation actuelle :

Communications : Guillaumot L. The AeDenPac project. Workshop on dengue and emerging arboviruses in PICTs, September 3, 2012, Tahiti, French Polynesia

Conclusion et perspectives :

Le but de ce programme est de mettre en place un réseau de compétences, afin de répondre aux besoins des ETIOs concernés. Le savoir-faire qui sera transmis pourra être mis à profit pour la surveillance et le contrôle d'autres espèces vectorielles, notamment les espèces impliquées dans la transmission de la filariose lymphatique. A travers ce programme, l'amélioration des connaissances sur la résistance aux insecticides, la structuration génétique des populations, et la compétence vectorielle d'*Ae. aegypti* permettront de mieux guider les autorités sanitaires des pays concernés dans la mise en place de stratégies de lutte anti-vectorielle adaptées à « la réalité du terrain ». Cette étude des relations climat/moustique/épidémies contribuera par ailleurs à la définition d'indicateurs de risque épidémique propre à chaque pays.

2 - Etude de l'influence de la température sur l'expression et l'activité des enzymes de détoxification des insecticides et conséquences sur la résistance chez *Aedes aegypti*.

Chercheur principal : Isabelle DUSFOUR (IPG)

Autres chercheurs : Laurent GUILLAUMOT (IPNC), Cédric RAMDINI, Clare STRODE, Carlos ROBELLO

Collaborations nationales : Institut Pasteur de la Guyane, DSDS de la Guadeloupe.

Collaborations internationales : Institut Pasteur de Montevideo, Liverpool School of Tropical Medicine

Budget du projet : 49 651,80 € soit 5 923 459 XPF

Actions Concertées Inter Pasteuriennes (ACIP)

Echéancier : Début : septembre 2010 - Fin prévue : août 2013

Contexte :

Le moustique *Aedes aegypti* est le vecteur principal de nombre d'arboviroses dont la dengue et le chikungunya, pour lesquels n'existent ni vaccin ni traitement. Le contrôle de ces maladies dépend donc entièrement de la capacité des communautés à lutter contre cet insecte, ce qui implique, en bien des cas, l'utilisation d'insecticides. Cependant, l'efficacité de ces produits est de plus en plus mise en échec par le développement de phénomènes de résistance. Parmi les causes de cette résistance se trouvent l'altération des cibles de l'insecticide tels que les canaux sodium voltage-dépendants (mutations *kdr*) et la surproduction d'enzymes de détoxification (résistance métabolique). Récemment, de nouveaux outils tels que la puce à ADN « *Aedes* détox chip » ont permis d'identifier des gènes de détoxification potentiellement impliqués dans la résistance métabolique aux insecticides, et ont mis en lumière le rôle des facteurs abiotiques naturels et anthropiques qui peuvent diversifier et influencer sur l'expression des gènes de détoxification. Cependant, les études examinant les répercussions des facteurs abiotiques sur la résistance métabolique sont encore rares.

Objectifs principaux :

Ce projet vise à étudier l'influence de la température - un important facteur abiotique - sur la résistance métabolique d'*Aedes aegypti* aux insecticides pyréthrinoides, et à répondre à trois questions principales:

- 1) Quels sont les mécanismes impliqués dans la résistance aux insecticides chez des populations d'*Aedes aegypti* provenant de régions différentes du point de vue environnemental et climatique ?
- 2) Dans quelle mesure la température peut-elle affecter la surexpression des gènes de détoxification ?
- 3) Y a-t-il un seuil de température qui induit une réduction ou une augmentation de l'activité enzymatique ?

Ce projet a également pour objectif de mettre en relation des personnes intéressées par tous les aspects de la résistance aux insecticides, à l'intérieur et à l'extérieur du Réseau International des Institut Pasteur.

Méthodologie :

Une approche multidisciplinaire a été choisie pour répondre aux questions ci-dessus.

- Identifier et comparer des modèles d'expression de gènes impliqués dans les mécanismes de résistance chez trois populations sauvages d'*Ae. aegypti* (Guadeloupe, Nouvelle-Calédonie et Guyane Française), et une souche sensible de référence (Paea), par analyse d'expression sur une puce à ADN.
- Séquençage de tout ou partie du gène codant pour les canaux sodium pour déterminer si des mutations de type *kdr* interviennent également dans le profil de résistance de ces populations.
- Après obtention de la ligne de base, les profils d'expression génique de désintoxication sont comparés entre populations d'*Ae. aegypti* élevées à des températures différentes.
- Evaluation des écarts de température qui pourraient influencer l'efficacité de la détoxification et affecter la surveillance de la résistance.

Résultats préliminaires :

Une large surexpression des gènes codant pour la mono oxygénase Cytochrome P450 a été mise en évidence chez les trois populations sauvages. D'autres gènes de détoxification sont également surexprimés, mais à une moindre échelle. La présence de mécanismes complémentaires a été montrée par la sur ou sous-expression de certains gènes liés au système immunitaire. Ces résultats ont été complétés par la mise en évidence de mutations des gènes codant pour les canaux sodium, susceptibles de conférer une résistance aux pyréthrinoides.

Valorisation actuelle :

Présentation orale :

Dusfour I, Guillaumot L, Ramdini C, Strode C, Robello C., Unravelling insecticide resistance in mosquitoes: combination of field and molecular technology expertise. Second Meeting of the Institut Pasteur International Network Americas Region "Alliance for Molecular Research in Infectious Diseases", Institut Pasteur de Montevideo, Oct. 30, 2012, Montevideo - Uruguay

Conclusion et perspectives :

L'étude de l'influence de la température sur la surexpression des gènes mis en évidence est en cours. Les connaissances attendues doivent apporter une meilleure compréhension des mécanismes de résistance, et une meilleure gestion de cette dernière.

3 - Evaluation d'une stratégie d'auto-dissémination du pyriproxifène pour la lutte contre le moustique *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) en Nouvelle Calédonie.

Chercheur principal : Jean-Paul GRANGEON (DASS-NC)

Autres chercheurs : Hadrien MARTIN-HERROU, Maguy DAURES, Laurent GUILLAUMOT, Julien THIRIA, Kevin LUCIEN.

Collaborations nationales : DASS-NC, Ville de Nouméa

Promoteur : ex. Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)

Budget du projet : 46 244 € soit 5 518 348 XPF
Gouvernement de Nouvelle-Calédonie

Echéancier : Début : juillet 2012 - Fin prévue : juin 2014

Contexte :

En l'absence de traitement spécifique et de vaccin opérationnel, les actions de lutte anti-vectorielle des autorités sanitaires de Nouvelle-Calédonie contre la dengue et le chikungunya, reposent sur des actions de lutte contre les populations adultes et les populations immatures des moustiques vecteurs. Ces actions se heurtent à de nombreux obstacles : insuffisance du respect des consignes de prévention par les habitants, proportion de résidents absents lors du passage des agents de prévention, existence de gîtes larvaires indétectables, qui échappent à la destruction, résistance aux insecticides, comportement endophile des moustiques adultes les mettant à l'abri des nébulisations d'insecticides. La recherche de stratégies alternatives est donc une priorité.

Une technique novatrice, dite « d'auto-dissémination », consiste à attirer les vecteurs adultes dans des stations de dissémination où ils sont mis en contact avec une formulation adéquate d'un Régulateur de Croissance des Insectes (RCI), le pyriproxifène (PPF). Ce produit, actif à des doses infinitésimales et sans effet sur les insectes adultes, est ensuite transporté par les moustiques eux-mêmes vers les gîtes larvaires dont il contamine l'eau, inhibant l'émergence de nouveaux vecteurs.

Objectifs principaux :

L'objectif général de ce projet est d'évaluer dans les conditions de la Nouvelle-Calédonie la stratégie d'auto-dissémination de pyriproxifène pour le contrôle d'*Aedes aegypti*. Les objectifs spécifiques sont :

- Évaluer le niveau de sensibilité au PPF des populations locales d'*Aedes aegypti* en Nouvelle-Calédonie, et déterminer la concentration seuil à partir de laquelle l'émergence des moustiques est inhibée (phase I) ;
- Déterminer le modèle de station de dissémination le plus adapté, évaluer en milieu contrôlé l'aptitude des moustiques à assurer la dissémination du PPF vers des récipients non traités (phase II) ;
- Évaluer l'impact de la stratégie en conditions de terrain sur les populations sauvages d'*Aedes aegypti* en milieu urbain en Nouvelle-Calédonie (phase III).

Méthodologie :

Le projet doit se dérouler sur 3 phases, les méthodologies sont les suivantes :

- Phase I : essais en laboratoire, tests en gobelets de l'effet du produit sur des immatures d'*Aedes aegypti* issus d'une population locale, et d'une souche de référence sensible.
- Phase II : essais en laboratoire et en plein air en conditions contrôlées. Tests comparatifs de pièges à moustiques de type BG Sentinel® modifiés, et de pièges-pondoirs revêtus d'une toile enduite de PPF. Mesures de l'effet sur des larves en gobelets du transfert de PPF par des femelles *Aedes aegypti* mises en présence de ces stations de dissémination, le tout à l'intérieur d'une enceinte sous moustiquaire.
- Phase III : essais en conditions naturelles. Suite à la mise en œuvre de stations de dissémination dans un quartier de Nouméa, évaluation du transfert de PPF par les moustiques sauvages, et mesure de l'impact de ce transfert sur la densité vectorielle.

Résultats préliminaires :

Un entomologiste a été recruté, les tests de la phase I sont en cours dans les locaux de la Ville de Nouméa. Des piégeages de moustiques ont lieu en routine dans deux quartiers de Nouméa, afin de déterminer la densité vectorielle naturelle en prévision de la phase III.

Conclusion et perspectives :

En cas de succès, la stratégie d'auto-dissémination de pyriproxyfène, intégrée à d'autres actions de prévention (éducation sanitaire, campagnes de sensibilisation...) pourrait contribuer au maintien d'une densité vectorielle, suffisamment faible pour que la transmission des arbovirus soit interrompue.

Les modalités de mise en œuvre des stations de dissémination pour la lutte contre les épidémies resteront à déterminer.

1 - Prévalence de la cardiopathie rhumatismale chez les enfants scolarisés en CM1 et dépistés par échographie cardiaque en Nouvelle-Calédonie, 2008-2012.

Chercheurs principaux : Eric D'ORTENZIO (URE-EMI, IPNC) et Noémie BAROUX (URE-EMI, IPNC)

Autres chercheurs ou collaborateur : Bernard ROUCHON (Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie), Bertrand HUON (Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie), Agnès GERMAIN (Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie), Jean-Michel MEUNIER (Cardiologie libérale)

Collaboration locale : Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle-Calédonie

Promoteur :

Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle-Calédonie

Budget du projet : 8 333 € soit 1 000 000 FCFP

Echéancier : Début : mai 2011 - Fin : avril 2012

Contexte :

La cardiopathie rhumatismale, séquelle du rhumatisme articulaire aigu, est une cause importante de morbidité et de mortalité dans la région du Pacifique. La prévalence médiane de la cardiopathie rhumatismale chez les enfants âgés de 5 à 14 ans dans le Pacifique, a été estimée à 7,6 pour 1000 (IC à 95% (2,5-13,5)). L'épidémiologie de la cardiopathie rhumatismale en Nouvelle-Calédonie était peu ou pas documentée. Une première étude en 1986 basée sur 76 patients atteints de rhumatisme articulaire aigu a été réalisée et une étude menée en 2006 a estimé l'incidence annuelle des infections invasives à streptocoque du groupe A en Nouvelle-Calédonie.

Objectifs principaux :

Evaluer la prévalence de la cardiopathie rhumatismale chez les enfants de CM1 en Nouvelle-Calédonie.

Méthodologie :

Un programme annuel de dépistage de la cardiopathie rhumatismale est mené par l'Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle-Calédonie pour tous les enfants scolarisés en CM1 en Nouvelle-Calédonie. Pour répondre à l'objectif du projet, nous avons utilisé les données recueillies au cours de ce dépistage écho-cardiographique entre 2008 et en 2010.

Résultats finaux :

Parmi les 12 728 enfants dépistés en 2008-2010 (moyenne d'âge de 9,6 ans), 114 enfants avaient été diagnostiqués avec une cardiopathie rhumatismale, correspondant à un taux de prévalence de 8,9 cas pour 1000 [IC95% (7,3-10,6)]. Cette étude a permis de documenter une forte prévalence de la cardiopathie rhumatismale en Nouvelle-Calédonie, en particulier dans les communes situées en dehors du Grand Nouméa et parmi les enfants d'origine mélanésienne.

Valorisation actuelle :

Baroux N, Rouchon B, Huon B, Germain A, Meunier JM, D'Ortenzio E. High prevalence of rheumatic heart disease in schoolchildren detected by echocardiography screening in New Caledonia. **J Paediatr Child Health.** 2013 Feb;49(2):109-14. doi: 10.1111/jpc.12087. Epub 2013 Jan 25

Conclusion et perspectives :

Ces résultats attestent du poids de la maladie en Nouvelle-Calédonie et s'ajoutent aux fortes prévalences documentées dans les autres îles du Pacifique, alors que la cardiopathie rhumatismale est une cause importante de morbidité et de mortalité dans les pays tropicaux.

2 - Facteurs de risque de la cardiopathie rhumatismale en Nouvelle-Calédonie

Chercheurs principaux : Eric D'ORTENZIO (URE-EMI, IPNC) et Noémie BAROUX (URE-EMI, IPNC)

Autres chercheurs ou collaborateur : Bernard ROUCHON et Agnès GERMAIN (Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie)

Collaboration locale : Agence Sanitaire et Sociale de la Nouvelle-Calédonie (ASS-NC)

Promoteur : URE-EMI, IPNC

Budget du projet : 25 000 € soit 3 000 000 FCFP

Echéancier : Début : mai 2011 - Fin : avril 2012

Contexte :

La cardiopathie rhumatismale est une atteinte des valves et du muscle cardiaque résultant de l'inflammation et des lésions cicatricielles laissées par le rhumatisme articulaire aigu, qui est lui-même la conséquence d'une infection à streptocoque du groupe A. Beaucoup plus rare qu'autrefois dans les pays développés, le rhumatisme articulaire aigu reste endémique dans les pays en développement, et est une des grandes causes de maladie cardiaque et de mortalité précoce. Les facteurs socio-économiques classiques (pauvreté, promiscuité), avec la difficulté d'accès aux soins et la malnutrition, restent des facteurs importants intervenant dans l'incidence du rhumatisme articulaire aigu et de la cardiopathie rhumatismale. L'Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie organise chaque année un dépistage de la cardiopathie rhumatismale chez les enfants scolarisés en CM1. Très peu d'études épidémiologiques ont été réalisées en Nouvelle-Calédonie, et à notre connaissance, aucune n'a étudié les facteurs de risques de survenue de cardiopathie rhumatismale.

Objectifs principaux :

Rechercher les facteurs socio-économiques associés à la survenue d'une cardiopathie rhumatismale chez les enfants âgés de 9-10 ans en Nouvelle-Calédonie en 2010.

Méthodologie :

Etude épidémiologique observationnelle, rétrospective, de type cas-témoins.

Résultats finaux :

Notre étude a mis en évidence que les enfants mélanésiens sont 6 fois plus à risque de développer une cardiopathie rhumatismale que les enfants non mélanésiens. Les hypothèses, pour expliquer cette inégalité, seraient : un mode de vie favorisant les angines à Streptocoque du groupe A (SGA) non traitées, une susceptibilité génétique ou plus probablement l'association de ces deux conditions.

Valorisation actuelle :

D'Ortenzio E, Baroux N, Rouchon B. Ethnic disparities in the risk of rheumatic heart disease among schoolchildren in New Caledonia: a case-control study. **Poster 6th World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Feb 2013, Cape Town, South Africa.**

D'Ortenzio E, Baroux N, Rouchon B. Increased risk of rheumatic heart disease in Melanesian schoolchildren: a case-control study in New Caledonia. **Article soumis (11/02/2013) dans « Australian and New Zealand Journal of Public Health ».**

Conclusion et perspectives :

Ces résultats devraient encourager la prévention primordiale, le traitement de l'angine à SGA et le dépistage de la cardiopathie rhumatismale dans les populations à risque. Une étude génétique pourrait écarter ou renforcer l'hypothèse de la susceptibilité génétique de la cardiopathie rhumatismale chez les mélanésiens.

3 - Déterminant de la mauvaise observance à l'antibioprophylaxie secondaire pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu en Nouvelle-Calédonie.

Chercheurs principaux : Brunelle GASSE (URE-EMI, IPNC) et Eric D'ORTENZIO (URE-EMI, IPNC)

Autres chercheurs ou collaborateur : Noémie BAROUX (URE-EMI) ; Bernard ROUCHON (Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie) ; Jean Michel MEUNIER (Cardiologie libérale) ; Isabelle de FREMICOURT (Direction de l'Action Communautaire et de l'Action Sanitaire de la Province des Iles Loyauté, Nouvelle-Calédonie).

Collaborations locales : Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie (ASS-NC) et Direction de l'Action Communautaire et de l'Action Sanitaire de la Province des Iles (DACAS), Lifou, Nouvelle-Calédonie.

Promoteur : IPNC et DACAS

Budget du projet : 16 666 € soit 3 000 000 FCFP

Echéancier : Début : janvier 2012 - Fin : septembre 2012

Contexte :

En Nouvelle-Calédonie, le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est classé priorité de santé publique en raison d'une forte incidence. L'antibioprophylaxie secondaire par des injections de pénicilline, seul traitement visant à prévenir les rechutes de RAA et l'aggravation des cardiopathies rhumatismales, se heurte à des difficultés d'observance.

Objectifs principaux :

L'objectif de cette étude était de déterminer l'observance des patients et les facteurs qui l'influencent, au sein de la population insulaire de Lifou.

Méthodologie :

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle, de type cohorte rétrospective, quantitative et qualitative, conduite sur l'île de Lifou en Nouvelle-Calédonie. L'étude s'est déroulée entre janvier 2012 et juin 2012, date de l'arrêt de la collecte des données.

Résultats finaux :

Cette étude rétrospective a inclus 70 patients résidant à Lifou sous antibioprophylaxie intramusculaire depuis au moins 12 mois. L'observance moyenne était de 77% et la proportion de patients non-observants de 46%. Trois facteurs significatifs indépendants étaient protecteurs de non-observance : un nombre de personnes dans le foyer ≥ 6 (OR=0,2 [IC 95% 0,1 – 0,7]), une prise en charge des soins à 100% (OR=0,2 [IC 95% 0,1 – 0,7]), un antécédent de RAA (OR=0,2 [IC 95% 0 – 0,9]).

Valorisation actuelle :

Gasse B, Baroux N, Rouchon B, Meunier JM, de Frémicourt I, D'Ortenzio E. Determinants of poor adherence to secondary antibiotic prophylaxis for rheumatic fever recurrence on Lifou, New Caledonia: a retrospective cohort study. **BMC Public Health.** 2013 Feb 12;13(1):131.

Conclusion et perspectives :

La mise en place d'une concertation entre le personnel soignant et les patients afin de déterminer plus précisément les freins à l'observance et les solutions locales pourrait être envisagée. Pour favoriser l'observance, un registre de qualité, un système de rappel efficace, une éducation à la maladie des patients et des soignants, un rôle central du soignant référent dans la coordination des soins et une offre de soins adaptée à la demande et au contexte local et culturel semblent de même nécessaires.

4 - Etude épidémiologique, clinique et moléculaire des infections à streptocoque bêta-hémolytiques du groupe A, Nouvelle-Calédonie, 2012.

Chercheurs principaux : Eric D'ORTENZIO (URE-EMI, IPNC) et Noémie BAROUX (URE-EMI, IPNC)

Autres chercheurs ou collaborateurs : Sylvain MERMOND (Laboratoire d'Hématologie, IPNC), Régis GOURSAUD (LBM, IPNC), Myrielle DUPONT-ROUZEROL (URE-DA, IPNC), Nathalie AMADEO (LBM, IPNC), Sylvie TARDIEU (Centre Hospitalier du Nord), Isabelle MISSOTTE (Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie), Andrew STEER (Université de Melbourne), Pierre SMEESTERS (Université de Melbourne).

Collaborations locales : Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie et Centre Hospitalier du Nord

Collaborations internationales : Murdoch Childrens Research Institute, The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia

Promoteur : IPNC

Budget du projet : 5000 € soit 6 000 000 FCFP

Echéancier : Début : janvier 2012 - Fin : en cours

Contexte :

Les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A (SGA) sont responsables d'un grand nombre d'infections : les infections non invasives, les infections invasives, les infections toxiques et les séquelles post-infectieuses (dont le rhumatisme articulaire aigu). Certaines souches de SGA sont particulièrement virulentes. La protéine M de surface a un rôle dans l'adhérence des streptocoques et joue aussi un rôle majeur dans l'inhibition de la phagocytose. Il a été recensé plus de 150 types différents de protéine M identifiés à ce jour (*emm*-type). Il n'existe pas aujourd'hui de vaccin contre les infections à SGA. Cependant, des études de candidats vaccins utilisant plusieurs antigènes spécifiques ont été ou sont réalisées. Une étude réalisée sur la distribution des souches de SGA en NC parmi les infections invasives en 2006, a montré une circulation de souches différente de celles retrouvées dans le vaccin 26-valent, et une forte incidence des maladies invasives à SGA estimée à 38 cas pour 100 000 habitants.

Objectifs principaux : Etudier la distribution des souches de SGA responsables des infections invasives et non invasives en Nouvelle-Calédonie.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude microbiologique et épidémiologique prospective observationnelle non-interventionnelle basée sur une surveillance passive. Tout prélèvement bactériologique réalisé chez un adulte ou un enfant entre le 1er janvier et le 31 décembre 2012 par un service hospitalier du Centre Hospitalier Territorial (CHT), du Centre Hospitalier Spécialisé (CHS), ou du Centre Hospitalier du Nord (CHN), et pour lequel un SGA a été isolé par le laboratoire de bactériologie de l'IPNC ou du CHN, a été collecté et envoyé à l'Université de Melbourne pour typage. Les dossiers médicaux sont consultés et des informations sur la nature du prélèvement, sur le diagnostic et sur les antécédents médicaux sont collectées à partir d'un questionnaire standardisé.

Résultats finaux : Environ 350 souches ont été envoyées pour typage à Melbourne. Les résultats sont en attente. La quasi-totalité des dossiers médicaux ont été consultés.

Valorisation actuelle : Etude en cours.

Conclusion et perspectives :

Amélioration des connaissances sur l'épidémiologie des souches de SGA circulant en NC, intérêt des vaccins candidats en cours de réalisation dans le contexte calédonien.

5 - Revue systématique de la littérature des souches de streptocoque du groupe A probablement rhumatogènes

Chercheur principal : Noémie BAROUX (URE-EMI, IPNC)

Autres chercheurs : Eric D'ORTENZIO (URE-EMI, IPNC), Pierre SMEESTERS (Université de Melbourne), Andrew STEER (Université de Melbourne)

Collaboration internationale : Université de Melbourne

Promoteur : IPNC

Budget du projet : 8 333 € soit 1 000 000 FCFP

Echéancier : Début : décembre 2012 - Fin : Etude en cours

Contexte : Certaines souches de SGA sont dites rhumatogènes, la protéine M de surface jouant un rôle dans l'adhérence des streptocoques et aussi un rôle majeur dans l'inhibition de la phagocytose. Actuellement, la mise en cause de certaines souches de SGA dans le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est basée sur des liens épidémiologiques lors d'épidémies de RAA (majoritairement survenues aux Etats-Unis entre 1950 et 2000). La dernière revue de littérature recensant les souches impliquées dans le RAA a été réalisée en 1980 par A. BISNO.

Objectifs principaux : Décrire les souches de SGA mises en cause dans le RAA.

Méthodologie : Nous avons cherché les articles scientifiques publiés entre le 1 janvier 1944 (date des critères de Jones, diagnostic du RAA) et le 31 Décembre 2012, dans la base de données PubMed. Les titres et résumés ont été examinés et évalués. Les articles rapportant des *emm*-type de SGA isolé chez des patients atteints de RAA ont été sélectionnés.

Résultats finaux : Ces recherches ont conduit à une présélection de plus de 400 articles. Après analyse, 30 articles ont été inclus et les publications complètes ont été examinées.

Valorisation actuelle : étude en cours

Conclusion et perspectives :

Nous nous attendons à un plus grand nombre d'*emm*-types de SGA impliqués dans le RAA que ceux habituellement cités dans la littérature scientifique. Ce résultat soulèvera le problème de la diversité des *emm*-type impliqués dans le RAA, notamment dans un contexte de développement de vaccin à valences prédéfinies.

Autre projet de recherche : 2 projets

Bio-prospection et biodiversité de micro-organismes des milieux extrêmes des lagons de la Nouvelle-Calédonie

Chercheur principal : M. DUPONT-ROUZEYROL, IPNC - C. SIMON-COLIN, Ifremer
Chercheur IPNC : E. CHALKIADAKIS (Doctorant : IPNC et Ifremer)

Collaborations nationales : Ifremer, Laboratoire Biotechnologies Molécules Marines (Brest) et LEAD (Nouvelle-Calédonie), BIODIMAR, Université de la Nouvelle-Calédonie

Budget du projet : Phase 1 : 25 000 € Phase 2 : 20 000 € soit 2 400 000 FCFP
Ministère de l'Outre-Mer (2009-2011 et 2012-2014)

Echéancier : juillet 2009 - juillet 2014

Contexte :

Les microorganismes marins (bactéries et micro-algues) représentent la plus grande part de vie dans les océans mais on estime que 99% d'entre eux sont encore à découvrir. Or, les avancées dans le domaine de la biologie moléculaire et de microbiologie rendent désormais possibles l'étude et l'utilisation de ces microorganismes marins. Négligés jusqu'à présent, ces organismes pourraient donc bien être le principal gisement de nouvelles molécules des prochaines décennies.

La diversité des milieux et des habitats marins se reflète dans la diversité des organismes et de leurs métabolites. L'exploration des écosystèmes atypiques (sédiments des fonds sous-marins, les lagunes hyper salines, tapis microbiens, etc...) a permis la découverte de microorganismes qui, en réponse à des conditions environnementales extrêmes, ont développé au cours de l'évolution, des moyens d'adaptation nécessaire à leur survie et leur prolifération. Ce projet biotechnologique sur les bactéries « extrémophiles » a pour objectif de rechercher des biomolécules d'intérêt que sont les exo polysaccharides (EPS) et les poly hydroxy-alcanoates (PHA). Ces biopolymères marins ont montré leur potentiel de valorisation dans les domaines de l'environnement, l'alimentation, la cosmétique, la santé, etc.

La Nouvelle-Calédonie est dotée d'un ensemble d'atouts pour ce projet : milieux naturels littoraux, côtiers et marins au sein desquels existent des gradients thermiques, d'hypersalure/dessalure, de chocs UV, de PH, d'évaporation, d'inondation/exondation, déterminant des habitats atypiques dans lesquels les micro-organismes doivent développer des stratégies adaptatives et de défense potentiellement uniques.

Objectifs principaux :

Les objectifs de ce projet sont les suivants :

- Création d'une collection de microorganismes calédoniens,
- Criblage et identification de biopolymères d'intérêt biotechnologique,
- Valorisation des biopolymères.

Méthodologie :

Campagne de prélèvements, isolation bactérienne, criblage de l'activité EPS, PHA ou antibiotique, caractérisation des souches d'intérêt et des biopolymères produits.

Résultats :

Deux campagnes de prospection, réalisées en avril 2010 et 2011, ont abouti à la collection de près de 770 isolats bactériens. Ces bactéries ont été obtenues à partir de prélèvements divers (sédiments, algues, biofilms, invertébrés, crustacés...) récoltés principalement sur des plateaux coralliens découvrant, des tannes salées, des mangroves, des embouchures de rivières, ... Le criblage de cette collection a permis d'identifier que plus de la moitié des souches de la collection produisaient des EPS, dont plus de 5% pouvaient être considérées comme des souches hautement productrices. Le criblage a mis en évidence une souche productrice de PHA de type élastomérique (PHA à moyenne chaîne, PHA mcl), et un nombre plus important de souches capables de synthétiser des PHA à courte chaîne (PHA scl), plus cristallins. Concernant les souches productrices d'EPS, les 43 souches les plus intéressantes en terme de rendement de production ont été sélectionnées et étudiées afin

d'optimiser leurs conditions de culture en fermenteur. Sur ces 43 souches, 15 EPS ont été produits et caractérisés d'un point de vue de la composition globale. Les premières analyses indiquent des compositions chimiques intéressantes suggérant des applications dans des secteurs industriels tels que la cosmétique ou encore le secteur minier pour leur potentiel de chélation des métaux lourds.

Valorisation actuelle :

Communications :

E. Chalkiadakis, M. Dupont-Rouzeyrol, C. Simon-Colin. The application of the LightCycler 2.0 Instrument ROCHE RT-PCR for bacteria phylogenetic study. Rocher User Group, septembre 2012, Taupo, Nouvelle-Zélande.

E. Chalkiadakis, H. Amir, J. Guezennec, S. Chanteau, M. Dupont-Rouzeyrol et C. Simon-Colin Bioprospection des micro-organismes marins issus des milieux atypiques de la Nouvelle-Calédonie : Recherche, Caractérisation et Valorisation des biopolymères en biotechnologie. Doctoriales de l'UNC. Octobre 2012, Nouméa.

Conclusion et perspectives :

Les biotechnologies dites bleues sont au carrefour de toutes les autres biotechnologies (santé, industries, agro-alimentaire et environnement) et l'attente est forte vis-à-vis de la mise en évidence de nouvelles molécules issues du milieu marin. Les bactéries calédoniennes ont déjà prouvé leurs capacités à produire des biopolymères. Les applications de ces biopolymères se situent à la fois dans le court terme (cosmétologie, environnement..), ou dans le plus long terme (santé) et sont à préciser. Ces applications sont de nature à favoriser le développement d'activités nouvelles en Nouvelle-Calédonie tant au niveau de la R&D que de la production de ces biomolécules (comme ce qui a été fait en Polynésie Française avec l'entreprise Pacific BioTech).

Détection des virus entériques pathogènes en Nouvelle-Calédonie

Chercheur principal : Jérémie LANGLET (ESR New Zeland)

Chercheurs IPNC : Ann-Claire GOURINAT (Laboratoire d'immuno-sérologie/Biologie moléculaire)
Florence URBES (Laboratoire Hygiène et Environnement)

Partenaires :

- Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie
- Direction des affaires sanitaires et sociales de Nouvelle-Calédonie : DASS-NC (Départements de Santé et Santé-Environnement)
- Service Aménagement et Gestion de l'Eau, Province Nord
- Institute of Environmental Science and Research Limited: ESR
- SIPRES (Service hygiène de la ville de Nouméa)
- Bureau des services publics de l'eau, Province Sud

Budget du projet : 80 432 € soit 9 651 840 FCFP

Participations financières :

- Fonds Pacifique (Secrétariat permanent pour le Pacifique / SPP /Fonds de coopération économique, Sociale et culturelle pour le pacifique) 51 %
- DASS-NC, Cellule Santé et Environnement : 30 %
- Autres participation : ESR Ltd - Service Aménagement et Gestion de l'Eau, Province Nord - Institut Pasteur

Echéancier :

Début du projet : avril 2012 – fin du projet : 2013

Contexte :

Les **gastro-entérites virales** constituent en fréquence la deuxième cause de morbidité après les infections respiratoires, et sont responsables d'un impact économique important entraînant des dépenses médicales considérables. Parmi les virus entériques pathogènes, les **norovirus** sont l'une des causes principales de gastro-entérites dans le monde, toutes tranches d'âge confondues, et ils sont responsables de la majorité des infections alimentaires d'origine virale dans les pays développés.

Actuellement, les norovirus ainsi que d'autres virus entériques majeurs ne sont pas recherchés en Nouvelle-Calédonie. **L'objectif** de ce projet est de permettre l'identification et de connaître la saisonnalité des virus entériques pathogènes qui circulent en Nouvelle-Calédonie, dans la population humaine et dans l'environnement.

Etat d'avancement :

Réalisation de 51 RT-PCR temps réel norovirus (génogroupe I et II) sur échantillons de selles diarrhéiques du service de pédiatrie du CHT. Le norovirus génogroupe II (NoVGII) a été retrouvé chez 4 patients.

III – Valorisation scientifique en 2012

11 Publications en 2012 dans des revues internationales : 5 en 1^{er} auteur
12 Communications, dont 2 Posters dans des congrès internationaux : 9 en 1^{er} auteur
21 Publications, communications et posters en Nouvelle-Calédonie

53 % sur les Arboviroses et leurs vecteurs

III-1 -Valorisation au niveau International

11 Publications dans des revues internationales à comité de lecture

Arboviroses : 4

Aubry M, Roche C, Dupont-Rouzeyrol M, Aaskov J, Viallon J, Marfel M, Lalita P, Elbourne-Duituturaga S, Chanteau S, Musso D, Pavlin BI, Harrison D, Kool JL, Cao-Lormeau VM. Use of serum and blood samples on filter paper to improve the surveillance of dengue in Pacific Island Countries. **J Clin Virol**. 2012 Jun 11.

Dupont-Rouzeyrol M, Caro V, Guillaumot L, Vazeille M, D'Ortenzio E, Thiberge JM, Baroux N, Gourinat AC, Grandadam M, Failloux AB. Chikungunya virus and the mosquito vector Aedes aegypti in New Caledonia (South Pacific Region). **Vector Borne Zoonotic Dis**. 2012 Dec;12(12):1036-41.

E. Descloux, M. Mangeas, C-E. Menkes, M. Lengaigne, A. Leroy, T Tehei, L Guillaumot, Teurlai, A-C. Gourinat, J. Benzler, A. Pfannstiel, J-P. Grangeon, N. Degallier, X. De Lamballerie. Climate-Based Models for Understanding and Forecasting Dengue Epidemics. **PloS Negl Trop Dis**. 2012;6 (2):e1470

L. Guillaumot, R. Ofanaoa, L. Swillen, N. Singh, H. Bossin, F. Schaffner. Distribution of Aedes albopictus (Diptera, Culicidae) in southwestern Pacific countries, with first report from the Kingdom of Tonga Climate-Based Models for Understanding and Forecasting Dengue Epidemics. **Parasites & Vectors**. 2012, nov., 6; 5:247

Leptospirose : 2

Matsui, M., Soupé, M.E., Becam, J., Goarant, C. Differential in vivo gene expression of major Leptospira proteins in resistant or susceptible animal models. **Applied and environmental microbiology**. 2012, sept : 78, 6372-6376.

Bourhy P, Nato F, Chanteau S, Goarant C, Darteville S, Picardeau M. 2012. **European Patent EP123062150**: Use of *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge bacteria for diagnosing leptospirosis

Divers : 5

Mermond S, Zurawski V, D'Ortenzio E, Driscoll AJ, DeLuca AN, Deloria-Knoll M, Mo JC, Murdoch DR, Missotte I, Besson-Leaud L, Chevalier C, Debarnot V, Feray F, Noireterre S, Duparc B, Fresnais F, O'Connor O, Dupont-Rouzeyrol M, Levine OS. Lower Respiratory Infections Among Hospitalized Children in New Caledonia: A Pilot Study for the Pneumonia Etiology Research for Child Health Project. **Clin Infect Dis**. 2012;54 (Suppl 2).

Lahra MM, Limnios EA, Dorji D, Bakar HM, Guillard B, Sopheak H, Ping YY, Buadromo EM, Kumar P, Singh S, Lo J, Lo A, Bala M, Risbud A, Deguchi T, Tanaka M, Watanabe Y, Lee K, Chong Y, Noikaseumsy S, Phouthavane T, Sam IC, Tundev O, Lwin KM, Eh PH, Goarant C, Goursaud R, et al. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific and South East Asian Regions, 2010. **Commun Dis Intell Q Rep**. 2012 Mar 31;36(1):95-100.

Matsui M, Adib-Conquy M, Coste A, Kumar-Roiné S, Pipy B, Laurent D, Pauillac S. Aqueous extract of Vitex trifolia L. (Labiatae) inhibits LPS-dependent regulation of inflammatory mediators in RAW 264.7 macrophages through inhibition of Nuclear Factor kappa B translocation and expression. **J Ethnopharmacol**. 2012, 143(1):24-32

Garin B, Gouali M, Wouafo M, Perche AM, Thu PM, Ravaonindrina N, Urbès E, Gay M, Diawara A, Leclercq A, Rocourt J, Pouillot R. Prevalence, quantification and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. On chicken neck-skins at points of slaughter in 5 major cities located on 4 continents. *International Journal of Food Microbiology*, 157 (2012) 102-107

Members of the Western Pacific Region Global Influenza Surveillance and Response System. Epidemiological and virological characteristics of influenza in the Western Pacific Region of the World Health Organization, 2006-2010. *PLoS One*. 2012;7(5):e37568.

12 Communications dont 2 posters - Congrès, conférences hors Nouvelle-Calédonie

Arboviroses et vecteurs : 8

Workshop on dengue and emerging arboviruses in PICTs, September 3, 2012, Tahiti, French Polynesia

Dupont-Rouzeyrol M. Chikungunya in the Pacific Region : the New Caledonia story. *Communicateur: M. Dupont-Rouzeyrol*

Guillaumot L. The AeDenPac project. *Communicateur: L. Guillaumot*

MCAA/ARA Conference September 13, 2012, Surfers Paradise, Australie.

Dupont-Rouzeyrol M., Caro V, Guillaumot L., Vazeille M, D'Ortenzio E., Thiberge JM, Baroux N., Gourinat AC., Grandadam M, Failloux AB. Chikungunya and *Aedes aegypti* in New Caledonia. *Communicateur: M. Dupont-Rouzeyrol*

Guillaumot L., Ofanoa R, Swillen L, Singh N, Bossin HC, Schaffner F, *Aedes albopictus* in Southern Pacific countries, first report from the Kingdom of Tonga. *Communicateur: L. Guillaumot*

Lucien K, Grangeon JP, Guillaumot L., Chikungunya virus alert in New Caledonia. When conventional methods of vector control need dramatic enhancement *Communicateur: L. Guillaumot*

Roche User Group, septembre 2012, Taupo, Nouvelle-Zélande.

Girault D., Gourinat AC., Dupont-Rouzeyrol M. : Evolution of the Dengue virus detection in New Caledonia. *Communicateur: D. Girault*

Dupont-Rouzeyrol M., Aubry M, O'Connor O., Roche C, Gourinat AC., Grangeon JP, Chanteau S., Aaskov J, Cao-Lormeau VM. Inhabituelle circulation prolongée de dengue en Nouvelle Calédonie. *Communicateur: M. Dupont-Rouzeyrol*

2nd Meeting of the Institut Pasteur International Network Americas Region "Alliance for Molecular Research in Infectious Diseases", Institut Pasteur de Montevideo, Oct. 30, 2012, Montevideo - Uruguay

Dusfour I., Guillaumot L., Ramdini C, Strode C, Robello C, Unravelling insecticide resistance in mosquitoes: combination of field and molecular technology expertise. *Communicateur: I. Dusfour*

Leptospirose : 2

Communication dans le cadre du projet fond Pacifique leptospirose

Vila Central Hospital, aout 2012, Port Vila, Vanuatu

Gourinat AC., D'Ortenzio E., Goarant C. The human disease leptospirosis. *Communicateur : AC Gourinat*

Gordon Conference "Biology of Spirochetes", Ventura, CA, USA, Janvier 2012 - Poster

Becam J, Gourinat AC., Laumond-Barry S, Goarant C. (2012) : Molecular epidemiology of leptospirosis in New Caledonia evidences an emerging strain.

Divers : 2

Roche User Group, septembre 2012, Taupo, Nouvelle-Zélande.

E. Chalkiadakis., M. Dupont-Rouzeyrol., C. Simon-Colin. The application of the LightCycler 2.0 Instrument ROCHE RT-PCR for bacteria phylogenetic study. *Communicateur: E. Chalkiadakis*

Sixth Meeting of National Influenza Centres in the Western Pacific and South-East Asia Regions, 29-31 May 2012. Hanoi, Viet Nam - Poster

Gourinat AC, Barthel A, Granjeon JP. Dynamic pattern of circulating seasonal and pandemic influenza viruses from 2001 to 2011 in New Caledonia.

III.2 - Valorisation : Nouvelle-Calédonie
6 publications et 15 communications scientifiques
4 communications grand public

6 Publications

Arboviroses et vecteurs : 4

E. Descloux, M. Mangeas, CE Menkès, A. Leroy, T. Tehei, L. Guillaumot, M. Teurlai, AC Gourinat et al. Influence du climat sur la dynamique des épidémies de dengue en Nouvelle-Calédonie, 1971-2010, Apport de la modélisation pour comprendre et anticiper les risques. - **Inform'Action** n°36, Novembre 2012, p 14-18

-D'Ortenzio E, Gourinat AC, Dupont-Rouzerol M, Guillaumot L, Chanteau S, Grandadam M. Chikungunya : Actualités sur une maladie émergente en Nouvelle-Calédonie. **Bulletin Médical Calédonien et Polynésien** n°60, Mars 2012. p 12-14.

D'Ortenzio E, Guillaumot L. Changements climatiques et extension des maladies à transmission vectorielles : mythe ou réalité ? - **Inform'Action** n° 36, Novembre 2012. p. 10-13

-Guillaumot L, D'Ortenzio E. **Bulletin du Réseau de Surveillance Entomologique du Vecteur de la Dengue et du Chikungunya en Nouvelle-Calédonie.** 2012 – Diffusion par courrier électronique et sur le site internet IPNC – 10 numéros.

Légionelles : 2

Florence Urbès, Régis Goursaud, Eric D'Ortenzio. Légionelle et légionellose en Nouvelle-Calédonie, 2005-2010. **Inform'Action** n°35. Mai 2012. p 15-20.

Florence Urbès, Régis Goursaud, Éric D'Ortenzio. Information Légionelle et légionellose en Nouvelle-Calédonie, 2005-2010. **Revue parlementaire**, 2012

15 Communications dont 1 poster

Arbovirus et vecteurs : 8

AeDenPac kick-off meeting, November 12, 2012, Noumea. Nouvelle-Calédonie.

M. Dupont-Rouzeyrol. Molecular epidemiology aspects of Arboviruses in New Caledonia.
Communicateur: M. Dupont-Rouzeyrol

Dupont-Rouzeyrol M, Mathieu-Daudé F. Aedes aegypti in the PICTs: Genetic Diversity
Communicateur: M. Dupont-Rouzeyrol

Guillaumot L. AeDenPac, Project summary *Communicateur: L. Guillaumot*

Pfannstiel A, Guillaumot L. Dengue and Chikungunya history and situation in New Caledonia,
Communicateur: L. Guillaumot

Guillaumot L, Vector Situation , Surveillance and Control in New Caledonia,
Communicateur: L. Guillaumot

Gourinat AC. Dengue diagnosis and surveillance in New Caledonia, *Communicateur: AC GOURINAT*

Forum de l'Œil - Observatoire de l'Environnement en NC. 18-21 juin 2012, Nouméa NC
Surveillance des moustiques vecteurs de maladies en Nouvelle-Calédonie.
Communicateur: L. Guillaumot

Labnet Meeting, 26-28 juin 2012, Nouméa

Gourinat AC. Update activities and way forward for Dengue, influenza and leptospirosis.

Communicateur: AC Gourinat

Leptospiroses : 3

Goarant C, Perez J, Brescia F. Rongeurs réservoirs de la leptospirose dans une région hyper-endémique, conséquences en cas de lutte contre les rongeurs. **Journées Médicales Calédoniennes**, Juin 2012, Nouméa, Nouvelle-Calédonie. *Communicateur: C. Goarant*

Becam J, Gourinat AC, Goarant C. Apport de la PCR au diagnostic précoce et épidémiologie moléculaire de la leptospirose. **Journées Médicales Calédoniennes**, Juin 2012, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

Goarant C: La leptospirose en Nouvelle-Calédonie. Connaissances de l'épidémiologie d'intérêt pour la problématique vaccinale. Présentation sollicitée auprès des médecins de la médecine du travail de Nouvelle-Calédonie. Mai 2012, Nouméa, Nouvelle-Calédonie. *Communicateur: C. Goarant*

Rhumatisme articulaire aigu : 1

D'Ortenzio E, Baroux N, Rouchon B. Les facteurs de risque de la cardiopathie rhumatismale chez les enfants en Nouvelle-Calédonie. 1^{ère} **Journée médicale du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie**, Juin 2012, Nouméa, Nouvelle-Calédonie *Communicateur : Eric D'Ortenzio*

Divers : 3

E. Chalkiadakis, H. Amir, J. Guezennec, S. Chanteau, M. Dupont-Rouzeyrol et C. Simon-Colin Bioprospection des micro-organismes marins issus des milieux atypiques de la Nouvelle-Calédonie : Recherche, Caractérisation et Valorisation des biopolymères en biotechnologie. **Doctoriales de l'UNC**. Octobre 2012, Nouméa. *Communicateur: E. Chalkiadakis*

Mermond S, Zurawski V, D'Ortenzio E, Driscoll AJ, DeLuca AN, Deloria-Knoll M, Mo JC, Murdoch DR, Missotte I, Besson-Leaud L, Chevalier C, Debarnot V, Feray F, Noireterre S, Duparc B, Fresnais F, O'Connor O, Dupont-Rouzeyrol M, Levine OS. Les infections respiratoires basses de l'enfant responsables d'hospitalisation en Nouvelle-Calédonie : projet PERCH (Pneumonia Etiology Research for Child Health). **Journée Médicale Calédonienne**, Nouméa, 22 juin 2012. *Communicateur : Sylvain Mermond*

Chalus E, O'Connor O, Oftadeh S, Baroux N, D'Ortenzio E, Mermond S Etude de l'impact des vaccins pneumococciques conjugués en Nouvelle-Calédonie : état des lieux des sérotypes circulants et de la résistance aux antibiotiques en 2009. **Poster - Journée Médicale Calédonienne**, Nouméa, 22 juin 2012.

4 Communication « Grand public » en Nouvelle-Calédonie

Goarant C, Brescia F : Restitution de l'étude sur les rongeurs et la leptospirose menée dans 2 tribus de Bourail. Maison de Deva, Bourail, 18 juin 2012.

Communicateurs : Goarant C et Brescia F

Goarant C, Brescia F : Restitution de l'étude sur les rongeurs et la leptospirose menée à Pothé et Bouirou. Tribu de Bouirou, Bourail, 10 novembre 2012.

Communicateurs : Goarant C et Brescia F

Fête de la Science 2012 : Déplacement de l'IPNC (village des sciences) : à Lifou, Koné et Nouméa. Accueil de classes de lycée et collège à l'IPNC. Conférence : Qu'est-ce que l'épidémiologie N. Baroux à Koné. Octobre 2012.

Guillaumot L, Kilama S : Semaine de lutte contre la Dengue et le Chikungunya, Salle de la Mairie de Nouméa. Tenue du stand IPNC Entomologie Médicale, accueil de scolaires, du 19 au 22 novembre 2012.

Participation à des Congrès, ateliers, séminaires, réunions hors NC : 14 pour 7 scientifiques

IV - Les Abstracts des publications dans des revues internationales

Arboviroses et vecteurs

Dupont-Rouzeyrol M, Caro V, Guillaumot L, Vazeille M, D'Ortenzio E, Thiberge JM, Baroux N, Gourinat AC, Grandadam M, Failloux AB. Chikungunya virus and the mosquito vector *Aedes aegypti* in New Caledonia (South Pacific Region). **Vector Borne Zoonotic Dis.** 2012 Dec;12(12):1036-41.

Chikungunya virus (CHIKV) is transmitted to humans through the bite of *Aedes* mosquitoes. During the 2005-2006 epidemic that occurred in the Indian Ocean Islands, a viral strain harboring a substitution of an alanine to valine at position 226 (E1-A226V) of the E1 glycoprotein enhanced the transmissibility of CHIKV by *Aedes albopictus*. In March 2011, autochthonous transmission of CHIKV was reported in New Caledonia (NC), an island located in the southwest Pacific Ocean. This was the first report of local chikungunya (CHIK) transmission in this region of the world. Phylogenetic analysis based on the complete genome demonstrated that the CHIKV-NC strain isolated from the first autochthonous human case belongs to the Asian lineage. This is consistent with the Indonesian origin of CHIK cases previously imported and detected. Thus the CHIKV-NC does not present a valine substitution at position E1-226. In New Caledonia, the putative vector of CHIKV is *Aedes aegypti*, since no other potential vector has ever been described. For example, *A. albopictus* is not found in NC. Vector competence experiments showed that *A. aegypti* from New Caledonia was able to transmit, as early as 3 days post-infection, two CHIKV strains: CHIKV-NC belonging to the Asian lineage, and CHIKV-RE from Reunion Island harboring the E1-A226V mutation. Thus the extrinsic incubation period of both CHIKV strains in this vector species could be considered to be quite short. These results illustrate the threat of the spread of CHIKV in the South Pacific region. From February to June 2011 (the end of the alert), only 33 cases were detected. Implementation of drastic vector control measures and the occurrence of the cold season probably helped to limit the extent of the outbreak, but other factors may have also been involved and are discussed.

Guillaumot L, Ofanoa R, Swillen L, Singh N, Bossin HC, Schaffner F. Distribution of *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) in southwestern Pacific countries, with a first report from the Kingdom of Tonga. **Parasit Vectors.** 2012 Nov 6;5:247.

BACKGROUND:

Aedes (*Stegomyia*) *albopictus* is currently one of the most notorious globally invasive mosquito species. Its medical importance is well documented, and its fast expansion throughout most continents is being monitored with concern. It is generally assumed that its expansion through the Western Pacific island countries has not progressed since its establishment in Fiji in 1989. However, the current status of *Ae. albopictus* in the Pacific region is largely unknown.

FINDINGS:

According to data from the literature and our own observations, *Ae. albopictus* is currently present in the following countries of the southern Pacific region: Papua New Guinea, Solomon Islands, Fiji, and the Kingdom of Tonga, where it was first detected in July 2011. It is absent from New Caledonia and French Polynesia where routine entomological surveillance is carried out, and was not detected during entomological work in 2007, either on the Cook Islands or on the Wallis and Futuna Islands. The species was not reported from American Samoa in 2004, but it is mentioned as probably present in Vanuatu. This is the first report of *Ae. albopictus* in Tonga.

CONCLUSIONS:

The introduction and establishment of *Ae. albopictus* in Tonga was expected due to the geographical proximity of this country to Fiji where the species is strongly established. The pathway of introduction is unknown. The expansion of *Ae. albopictus* in the Pacific region poses an increasing threat to public health given the role this mosquito plays as primary vector of emerging infectious diseases such as Chikungunya fever.

Descoux E, Mangeas M, Menkes CE, Lengaigne M, Leroy A, Tehei T, Guillaumot L, Teurlai M, Gourinat AC, Benzler J, Pfannstiel A, Grangeon JP, Degallier N, De Lamballerie X., Climate-based models for understanding and forecasting dengue epidemics. **PLoS Negl Trop Dis**. 2012;6(2):e1470

BACKGROUND:

Dengue dynamics are driven by complex interactions between human-hosts, mosquito-vectors and viruses that are influenced by environmental and climatic factors. The objectives of this study were to analyze and model the relationships between climate, *Aedes aegypti* vectors and dengue outbreaks in Noumea (New Caledonia), and to provide an early warning system.

METHODOLOGY/PRINCIPAL FINDINGS:

Epidemiological and meteorological data were analyzed from 1971 to 2010 in Noumea. Entomological surveillance indices were available from March 2000 to December 2009. During epidemic years, the distribution of dengue cases was highly seasonal. The epidemic peak (March-April) lagged the warmest temperature by 1-2 months and was in phase with maximum precipitations, relative humidity and entomological indices. Significant inter-annual correlations were observed between the risk of outbreak and summertime temperature, precipitations or relative humidity but not ENSO. Climate-based multivariate non-linear models were developed to estimate the yearly risk of dengue outbreak in Noumea. The best explicative meteorological variables were the number of days with maximal temperature exceeding 32°C during January-February-March and the number of days with maximal relative humidity exceeding 95% during January. The best predictive variables were the maximal temperature in December and maximal relative humidity during October-November-December of the previous year. For a probability of dengue outbreak above 65% in leave-one-out cross validation, the explicative model predicted 94% of the epidemic years and 79% of the non epidemic years, and the predictive model 79% and 65%, respectively.

CONCLUSIONS/SIGNIFICANCE:

The epidemic dynamics of dengue in Noumea were essentially driven by climate during the last forty years. Specific conditions based on maximal temperature and relative humidity thresholds were determinant in outbreaks occurrence. Their persistence was also crucial. An operational model that will enable health authorities to anticipate the outbreak risk was successfully developed. Similar models may be developed to improve dengue management in other countries.

Aubry M, Roche C, Dupont-Rouzeyrol M, Aaskov J, Viallon J, Marfel M, Lalita P, Elbourne-Duituturaga S, Chanteau S, Musso D, Pavlin BI, Harrison D, Kool JL, Cao-Lormeau VM. Use of serum and blood samples on filter paper to improve the surveillance of dengue in Pacific Island Countries. **J Clin Virol**. 2012 Sep;55(1):23-9.

Background: In Pacific Island Countries (PICs) the epidemiology of dengue is characterized by long-term transmission of a single dengue virus (DENV) serotype. The emergence of a new serotype in one island country often indicates major outbreaks with this serotype will follow in other PICs.

Objectives: Filter paper (FP) cards on which whole blood or serum from dengue suspected patients had been dried was evaluated as a method for transportation of this material by standard mail delivery throughout the Pacific.

Study design: Twenty-two FP-dried whole blood samples collected from patients in New Caledonia and Wallis & Futuna Islands, during DENV-1 and DENV-4 transmission, and 76 FP-dried sera collected from patients in Yap State, Majuro (Republic of Marshall Islands), Tonga and Fiji, before and during outbreaks of DENV-2 in Yap State and DENV-4 in Majuro, were tested for the presence of DENV RNA, by serotype specific RT-PCR, at the Institut Louis Malardé in French Polynesia.

Results: The serotype of DENV could be determined, by a variety of RT-PCR procedures, in the FP-dried samples after more than three weeks of transport at ambient temperatures. In most cases, the sequencing of the envelope gene to genotype the viruses also was possible.

Conclusions: The serotype and genotype of DENV can be determined from FP-dried serum or whole blood samples transported over thousands of kilometers at ambient, tropical, temperatures. This simple and low-cost approach to virus identification should be evaluated in isolated and resource poor settings for surveillance for a range of significant viral diseases.

Key words: Dengue virus; Filter paper; Real-time RT-PCR; Pacific Island Countries; Surveillance

Leptospirose

Matsui M, Soupé ME, Becam J, Goarant C. 2012. Differential *in vivo* gene expression of major *Leptospira* proteins in resistant or susceptible animal models. **Appl Environ Microbiol.** 2012 Sep;78(17):6372-6376.



Differential *In Vivo* Gene Expression of Major *Leptospira* Proteins in Resistant or Susceptible Animal Models

Mariko Matsui, Marie-Estelle Soupé, Jérôme Becam, and Cyrille Goarant

Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, Institut Pasteur International Network, Bacterial Research Laboratory, Noumea, New Caledonia

Transcripts of *Leptospira* 16S rRNA, FlaB, LigB, LipL21, LipL32, LipL36, LipL41, and OmpL37 were quantified in the blood of susceptible (hamsters) and resistant (mice) animal models of leptospirosis. We first validated adequate reference genes and then evaluated expression patterns *in vivo* compared to *in vitro* cultures. LipL32 expression was downregulated *in vivo* and differentially regulated in resistant and susceptible animals. FlaB expression was also repressed in mice but not in hamsters. In contrast, LigB and OmpL37 were upregulated *in vivo*. Thus, we demonstrated that a virulent strain of *Leptospira* differentially adapts its gene expression in the blood of infected animals.

Bourhy P, Nato F, Chanteau S, Goarant C, Darteville S, Picardeau M. 2012. **European Patent EP123062150**: Use of *Leptospira fainei* serovar Hurstidge bacteria for diagnosing leptospirosis.

Transcripts of *Leptospira* 16S rRNA, FlaB, LigB, LipL21, LipL32, LipL36, LipL41, and OmpL37 were quantified in the blood of susceptible (hamsters) and resistant (mice) animal models of leptospirosis. We first validated adequate reference genes and then evaluated expression patterns *in vivo* compared to *in vitro* cultures. LipL32 expression was downregulated *in vivo* and differentially regulated in resistant and susceptible animals. FlaB expression was also repressed in mice but not in hamsters. In contrast, LigB and OmpL37 were upregulated *in vivo*. Thus, we demonstrated that a virulent strain of *Leptospira* differentially adapts its gene expression in the blood of infected animals.

Divers

Mermond S, Zurawski V, D'Ortenzio E, Driscoll AJ, DeLuca AN, Deloria-Knoll M, Mo JC, Murdoch DR, Missotte I, Besson-Leaud L, Chevalier C, Debarnot V, Feray F, Noireterre S, Duparc B, Fresnais F, O'Connor O, Dupont-Rouzeyrol M, Levine OS. Lower Respiratory Infections Among Hospitalized Children in New Caledonia: A Pilot Study for the Pneumonia Etiology Research for Child Health Project. **Clin Infect Dis** 2012;54 (Suppl 2).

We conducted a prospective pilot study over a 1-year period in New Caledonia in preparation for the Pneumonia Research for Child Health (PERCH) project. The pathogens associated with hospitalized lower respiratory infections in children were identified through the use of culture of induced sputum and blood, urinary antigen detection, polymerase chain reaction (PCR) on respiratory specimens, and serology on paired sera. Respiratory viruses were detected on respiratory specimens by immunofluorescence and PCR, and by serology on paired sera. Pathogens were detected in 87.9% of the 108 hospitalized cases. Viruses represented 81.6% of the 152 pathogens detected. Respiratory syncytial virus and rhinovirus were the most frequent, accounting for 32.2% and 24.3% of the pathogens identified, respectively. Only 26.3% of 99 induced sputum specimens collected were determined to be of good quality, which may be a consequence of the collection method used.

Garin B, Gouali M, Wouafo M, Perchec AM, Thu PM, Ravaonindrina N, Urbès F, Gay M, Diawara A, Leclercq A, Rocourt J, Pouillot R. Prevalence, quantification and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. On chicken neck-skins at points of slaughter in 5 major cities located on 4 continents. *International Journal of Food Microbiology* 157 (2012) 102–107.

Quantitative data on *Campylobacter* contamination of food are lacking, notably in developing countries. We assessed *Campylobacter* contamination of chicken neck-skins at points of slaughter in 5 major cities in Africa (Dakar in Senegal, Yaounde in Cameroon), Oceania (Noumea in New Caledonia), the Indian Ocean (Antananarivo in Madagascar) and Asia (Ho Chi Minh City (HCMC) in Vietnam.

One hundred and fifty slaughtered chickens were collected in each of the 5 major cities from semi-industrial abattoirs or markets (direct slaughter by the seller), and 65.5% (491/750) were found to be *Campylobacter*-positive. Two cities, Yaounde and Noumea, demonstrated high prevalence *Campylobacter* detection rates (92.7% and 96.7% respectively) in contrast with HCMC (15.3%).

Four species were identified among 633 isolates, namely *C. jejuni* (48.3%), *C. coli* (37.3%), *C. lari* (11.7%) and *C. upsaliensis* (1%). HCMC was the only city with *C. lari* isolation as was Antananarivo for *C. upsaliensis*. *C. coli* was highly prevalent only in Yaounde (69.5%).

Among the 491 samples positive in *Campylobacter* detection, 329 were also positive with the enumeration method. The number of *Campylobacter* colony-forming units (CFU) per gram of neck-skin in samples positive in enumeration was high (mean of the $\log_{10}$: 3.2 $\log_{10}$ CFU/g, arithmetic mean: 7 900 CFU/g). All the cities showed close enumeration means except HCMC with a 1.81 $\log_{10}$ CFU/g mean for positive samples. Semi-industrial abattoir was linked to a significant lower count of *Campylobacter* contamination than direct slaughter by the seller ($p=0.006$).

On 546 isolates (546/633, 86.3%) tested for antibiotic susceptibility, resistance to erythromycin, ampicillin and ciprofloxacin was observed for respectively 11%, 19% and 50%. HCMC was the city where antibiotic resistant rates were the highest (95%, $p=0.014$).

Considering the 329 positive chickens in *Campylobacter* enumeration, the mean number of resistant isolates to at least 2 different antibiotic families (19.8%), may be estimated ca. 1 500 CFU/g; the corresponding mean of the $\log_{10}$ would be 2.5 $\log_{10}$ CFU/g.

As chickens are sold at slaughter and brought directly at home to be cooked, these data suggest a high probability of cross-contamination. A substantial proportion of isolates are drug-resistant, which could lead to potential public health issues. Health authorities should consider measures to reduce *Campylobacter* contamination of chicken during farming and at slaughter, and to provide appropriate food hygiene education. Further studies are needed in particular to investigate food-handling practices in domestic kitchens.

Lahra MM, Limnios EA, Dorji D, Bakar HM, Guillard B, Sopheak H, Ping YY, Buadromo EM, Kumar P, Singh S, Lo J, Lo A, Bala M, Risbud A, Deguchi T, Tanaka M, Watanabe Y, Lee K, Chong Y, Noikaseumsy S, Phouthavane T, Sam IC, Tundev O, Lwin KM, Eh PH, **Goarant C, Goursaud R**, and all. Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific and South East Asian Regions, 2010. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2012 Mar 31;36(1):95-100.

The World Health Organization (WHO) Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP) has conducted continuous surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region (WPR) to optimise antibiotic treatment and control of gonococcal disease since 1992. From 2007, this has been enhanced by the inclusion of data from the WHO South East Asian Region (SEAR). Over time, there has been recruitment of additional centres in both regions. This report provides an analysis of antimicrobial resistance in *N. gonorrhoeae* in the WHO WPR and SEAR derived from results of the 2010 GASP surveillance. In 2010 there were 9,744 *N. gonorrhoeae* isolates examined for their susceptibility to one or more of the antibiotics used for the treatment of gonorrhoea, incorporating External Quality Assurance controlled methods, from reporting centres in 19 countries and/or jurisdictions. A high proportion of penicillin and quinolone resistance was again detected amongst isolates tested in the 'Asian' countries of WHO WPR and SEAR. In contrast, lower levels of penicillin and quinolone resistance were reported from the Pacific Islands of Fiji and New Caledonia. The proportion of gonococci reported as having 'decreased susceptibility' to the third-generation cephalosporin antibiotic ceftriaxone varied widely, ranging from 1.3% to 55.8%. There is a continued need for revision and clarification of some of the in vitro criteria that are currently used to categorise the clinical importance of gonococci with different ceftriaxone and oral cephalosporin MIC levels, and to relate these to treatment outcome. Azithromycin resistance was very low in most countries reporting, except in Mongolia where it was 34%. The number of instances of spectinomycin resistance remained low. A high proportion of strains tested continued to exhibit high-level plasmid mediated resistance to tetracyclines. The continuing emergence and spread of antibiotic resistant gonococci in and from the WHO WPR and SEAR underlines the importance of the maintenance and expansion of surveillance programs such as GASP, which are essential for disease control.

Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie IPNC
Présentation de l'IPNC
et Résumé du rapport d'activités 2012

80 personnels (78,1 ETP Equivalent Temps Plein)

14 scientifiques (chercheurs et biologistes médicaux) – 32 techniciens de laboratoire
- 7 cadres administratifs

Locaux de 1500 m2 dont 700 m2 de laboratoire

L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) est un établissement secondaire de l'Institut Pasteur (Paris) (IP), fondation privée reconnue d'utilité publique. En 1955, l'Institut de microbiologie de Nouvelle-Calédonie créé en 1913, devient l'Institut Pasteur de Nouméa, puis prend son appellation actuelle d'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie en 1989.

L'IPNC est membre du Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) dont il partage la mission principale, la lutte contre les maladies infectieuses. Il assure dans ce but quatre activités principales :

Recherche, Santé Publique, Service, Formation

Ce réseau regroupe 32 Instituts répartis sur les cinq continents, avec près de 10 000 collaborateurs

Budget 2012 : 8,9 millions € 1,061 milliards XPF

Les laboratoires de service

Laboratoire de Biologie Médicale, Laboratoire Hygiène et Environnement

L'IPNC réalise les examens de microbiologie et d'hématologie du Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret (CHT) dont il partage les locaux. Il est aussi un laboratoire de biologie médicale pour la population de NC et assure des examens spécialisés.

Les examens de biologie médicale sont réalisés dans les laboratoires d'Hématologie, de Bactériologie- Parasitologie et d'Immuno-sérologie/biologie moléculaire.

242 895 analyses réalisées sur 142 123 prélèvements reçus ou effectués, en 2012

79 % des prélèvements provenaient du CHT

Le Laboratoire Hygiène et Environnement réalise des analyses microbiologiques des eaux de consommation et des aliments. Il a un rôle d'expertise auprès de la Nouvelle-Calédonie (eaux de baignade, produits export comme les crevettes, le thon.)

Il participe aussi à la surveillance de l'hygiène hospitalière.

Près de 8700 échantillons analysés (eaux-aliments) en 2012

72% des ressources financières de l'IPNC provenaient en 2012 des activités des laboratoires de service

L'IPNC : un Centre de Recherche

3 grandes thématiques : les arboviroses, la leptospirose, le Rhumatisme Articulaire Aigu

Les différents thèmes de recherche s'appuient sur les priorités de santé publique de la Nouvelle-Calédonie et de la Région Pacifique. **28 projets de recherche** étaient en cours en 2012 sur les thèmes suivants :

Leptospirose (13), Dengue (3)– Rhumatisme articulaire aigu (6) - Entomologie médicale (4) - autres (2)

L'IPNC dispose d'un laboratoire de haute sécurité biologique de niveau 2+ (P2 +),

le seul présent en Nouvelle-Calédonie

Tous ces programmes se font en collaboration avec des structures et organisations nationales et internationales (RIIP et IP, IRD, IFREMER, Université de la Nouvelle-Calédonie, Institut Agronomique Calédonien, Secrétariat général de la Communauté du Pacifique, Monash University Australia, Collaborating Centre for Arbovirus Reference and Research Australia, Westmead hospital Australia, Murdoch Research Children Institute of Melbourne, Melbourne University), Institut de Recherche L. Malardé (Polynésie Fr) (Liste non exhaustive).

Ils bénéficient de **financements de plusieurs bailleurs de fonds** : Institut Pasteur, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère de l'Outre-Mer, Gouvernement de Nouvelle-Calédonie, Fonds Pacifique à travers l'AFD, ANR, ANRS, IPNC.

Par ses capacités techniques et scientifiques, l'IPNC est partie prenante de la « Plate-forme de recherche pour les sciences du vivant de la Nouvelle-Calédonie » qui mutualise des moyens technologiques de 6 organismes de recherche présents localement avec le soutien de l'Etat français. L'IPNC a postulé pour être membre associé dans le futur PRESICA, Pôle de Recherche d'Enseignement Supérieur et d'Innovation Calédonien.

11 Publications en 2012 dans des revues internationales : 5 en 1^{er} auteur

12 Communications, dont 2 Posters dans des congrès internationaux : 9 en 1^{er} auteur

21 Publications, communications et posters en Nouvelle- Calédonie

Santé Publique

Surveillance biologique des maladies - Surveillance entomologique

A la demande des autorités sanitaires locales, la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales (DASS), l'Agence Sanitaire et Sociale (ASS), et en collaboration étroite avec elles, l'IPNC participe à la veille sanitaire et à la surveillance épidémiologique des maladies. Il réalise en particulier **la surveillance biologique des maladies infectieuses** endémiques (leptospirose, tuberculose, infections sexuellement transmissibles, infections à pneumocoques, etc.), et celles à risque épidémique comme la dengue et la grippe.

Référence et expertises

- L'IPNC est Centre National de Référence OMS pour la Grippe humaine et la Grippe aviaire.
- Il tient lieu de Laboratoire de référence pour la surveillance biologique de la dengue et autres arboviroses pour la Nouvelle-Calédonie (NC), de la leptospirose pour la NC et Wallis & Futuna.
- Il est Laboratoire de niveau 2 dans le Réseau Océanien de Surveillance de la Santé Publique.
- Il est l'Observatoire Régional du Pneumocoque permettant le suivi des sérotypes circulants.
- L'Unité de Recherche et d'Expertise « Entomologie médicale », en partenariat étroit avec la DASS et les communes du « Grand Nouméa », est responsable du suivi spatio-temporel de la densité, ainsi que de la vérification de la sensibilité aux insecticides des moustiques vecteurs de maladies. Il a également à charge la surveillance autour des zones portuaires et aéroportuaires dans le cadre du Règlement Sanitaire International.

L'IPNC participe au suivi de la résistance aux antibiotiques des bactéries d'intérêt médical, en collaboration étroite avec les cliniciens du CHT G. Bourret et des autres Hôpitaux de NC ; il est membre du Comité de lutte contre les Infections nosocomiales du CHT. L'IPNC est l'Observatoire Régional du Pneumocoque pour la NC, permettant le suivi des sérotypes circulants.

Cette surveillance biologique se fait en collaboration étroite avec nos laboratoires, permettant ainsi l'isolement et/ou l'identification moléculaire de virus comme ceux de la dengue, du chikungunya, de la grippe humaine (dont celui de la Grippe pandémique A/H1N1), de la grippe aviaire, du VIH, et de bactéries comme les leptospires, le pneumocoque, le bacille de la tuberculose. Le Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie finance en partie la surveillance biologique des maladies infectieuses et la surveillance entomologique.

La Formation

- Les Laboratoires de l'IPNC peuvent accueillir des stagiaires notamment en Licence, Master, Thèse de doctorat, stage post-doctoral, internat de biologie, et Thèse de médecine et de pharmacie, ainsi que des techniciens de laboratoire dans le cadre de la formation initiale ou continue. En 2012, 1 doctorant, 1 master, 1 licence
- L'IPNC organise ou participe à des cours et ateliers pour la formation locale et régionale de techniciens de laboratoire.
- Les scientifiques participent à des enseignements dispensés à l'Université de la Nouvelle-Calédonie.

La qualité des formations délivrées est liée aux activités de recherche, de santé publique et de service que nous menons parallèlement, puisque nos enseignants sont des acteurs de terrain chacun dans leur domaine.

La formation professionnelle continue en 2012

Nombre d'actions de formation réalisées : 26

Nombre de bénéficiaires : 105

Formations à caractère scientifique et technique : 12

Formation « Ressources Humaines, Administration et Informatique » : 8

Formations Assurance Qualité : 3

Formations « Sécurités » : 3

Coût : 1,925 millions XPP – 37 707 €,

ce qui représente le double de l'obligation légale de financement par l'employeur.

L'avenir

L'installation de l'IPNC au sein du futur Médipôle, prévue en 2016 à KOUTIO, avec le Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret et le Pôle Cancérologie, va permettre un agrandissement des surfaces des laboratoires, pour fournir des prestations et une expertise de haut niveau dans le respect des normes internationales d'hygiène et de biosécurité.

L'objectif sera d'obtenir, dans les deux ans suivant l'installation, les accréditations COFRAC pour les laboratoires de biologie médicale et pour le laboratoire Hygiène et environnement.

Le Campus du Médipôle à Koutio, périphérie Nord de Nouméa – prévision 2016
(Plan général II.A.Zuga SARL – Agence Beauvais et associés)

Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret



Dans le cadre de la lutte contre les maladies infectieuses, l'IPNC se veut être un observatoire microbiologique pour la santé humaine, au bénéfice des populations de Nouvelle-Calédonie et de la Région Pacifique.

Ses quatre missions - Service, Santé publique, Recherche, Formation - sont étroitement intriquées et se potentialisent mutuellement. C'est ce qui fait la force et la qualité de l'IPNC et qui explique la reconnaissance scientifique qu'il a au niveau local, régional et international.

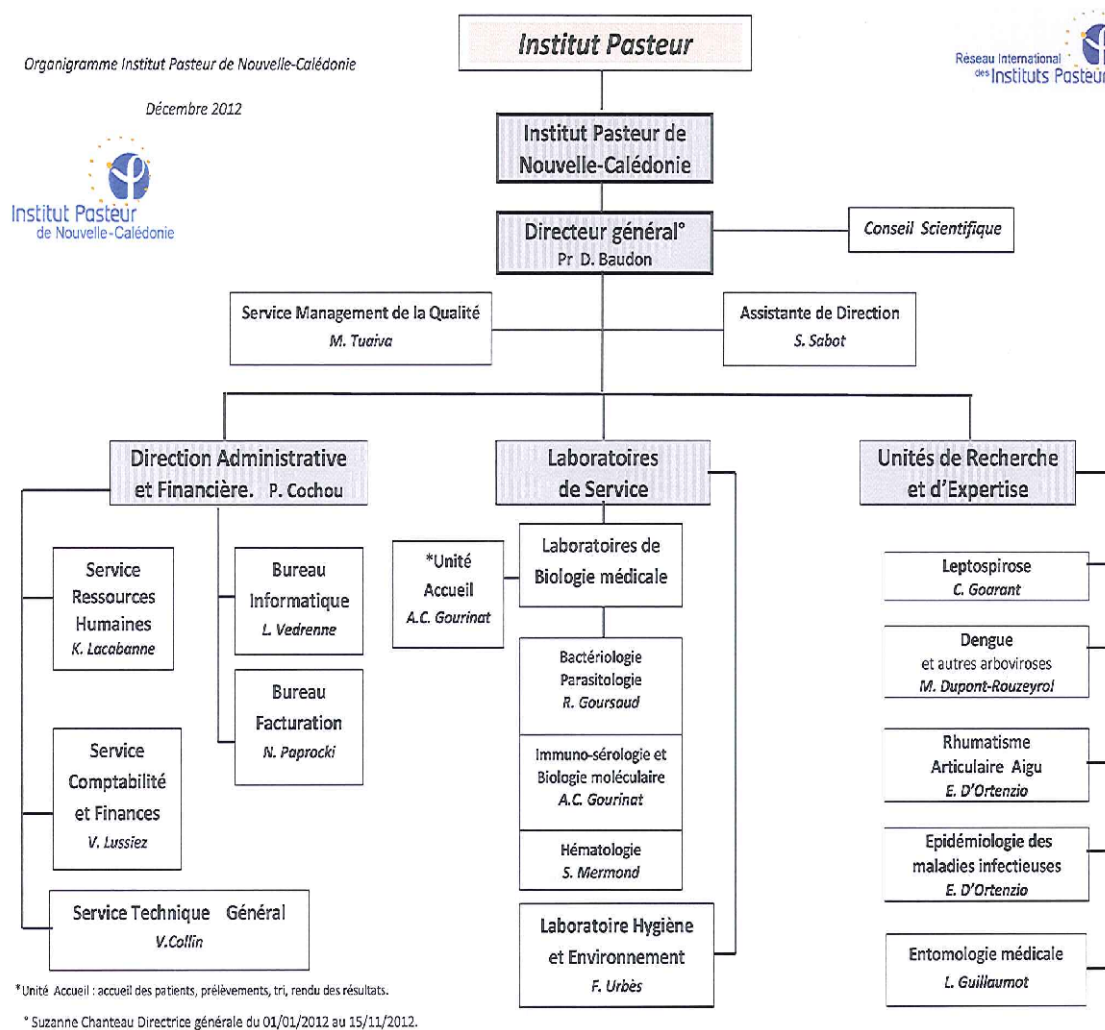
Annexe 2

Organigramme de l'IPNC - décembre 2012

Jusqu'au 15 novembre 2012, la Direction générale était assurée par Suzanne CHANTEAU.

Depuis le 16 novembre, elle est assurée par le Professeur Dominique BAUDON.

Dans ce rapport et sur cet organigramme, pour ce qui concerne la Recherche, nous utilisons les termes d'URE, Unité de Recherche et d'Expertise, bien que cette terminologie n'ait été officialisée qu'en 2013.



Annexe 3

Courriels pour plus d'informations

Si vous souhaitez avoir des informations plus complètes sur les activités de l'IPNC en 2012, vous pouvez vous adresser aux responsables des URE et au Chefs des différents laboratoire et services dont les mails sont donnés ci-dessous

Responsable	Service	Courriel
Pr Dominique BAUDON	Direction générale	dbaudon@pasteur.nc
Pierre COCHOU	Direction administrative & financière	pcochou@pasteur.nc
Marie-Gloria LUTUI-TEFUKA	Management de la qualité	mlutui@pasteur.nc
Julien COLOT	Laboratoire de bactériologie & parasitologie	jcolot@pasteur.nc
Ann-Claire GOURINAT	Laboratoire d'immunologie-sérologie & biologie moléculaire	agourinat@pasteur.nc
Sylvain MERMOND	Laboratoire d'hématologie	smermond@pasteur.nc
Florence URBES	Laboratoire hygiène & environnement	furbes@pasteur.nc
Cyrille GOARANT	Unité de recherche & expertise Leptospirose- URE-L	cgoarant@pasteur.nc
Myrielle DUPONT-ROUZEYROL	Unité de recherche & expertise Arboviroses- URE-A	mdupont@pasteur.nc
Noémie BAROUX*	Unité de recherche & expertise : - Epidémiologie des maladies infectieuses URE-Emi - Rhumatisme articulaire aigu URE-Raa	nbaouroux@pasteur.nc
Laurent GUILLAUMOT	Unité de recherche & expertise Entomologie médicale URE-Em	lguillaumot@pasteur.nc

*Le Dr Eric D'ORTENZIO était en 2012 le Responsable des URE-Emi et URE-Raa. Il a quitté l'IPNC en 2013.

Pour toute information concernant ces URE, prière de vous adresser à Noémie BAROUX, Statisticienne épidémiologiste qui assure l'intérim de Responsable de l'URE.

Annexe 4

Annuaire de l'IPNC 2012

Direction générale, UREs et Laboratoires

(International 687)

* DIRECTION GENERALE

POSTE

Directrice générale jusqu'à novembre : Suzanne CHANTEAU	27.02.80	500
Directeur général à compter du 16/11/2012 : Pr Dominique BAUDON		
Directeur Administratif et Financier : Pierre COCHOU	27.02.82	510
Secrétariat Direction/Administration : Sidavy SABOT	27.02.80	501
Responsable Management de la Qualité : J. Mireille TUAIVA	27.00.47	557

* BUREAU INFORMATIQUE

Coordinateur informatique : Lilian VEDRENNE	27 02 92
---	----------

* UNITES DE RECHERCHE & D'EXPERTISE

- <u>Dengue & autres arboviroses</u> : Responsable : Myrielle DUPONT	27.75.30	560
O. O'CONNOR, technicienne recherche : 565		
- <u>Leptospirose</u> : responsable : Cyrille GOARANT	27.75.31	570
Chercheur M. MATSUI	27.97.46	571
M.E. SOUPE-GILBERT, technicienne recherche		595
- <u>Entomologie médicale</u> : Laurent GUILLAUMOT, Responsable	27.97.47	563
- <u>Epidémiologie des maladies inf.</u> - RAA : Responsable : Eric D'ORTENZIO	27.36.34	525
Biostatisticienne, N. BAROUX : 595 - Secrétaire, Rachèle DAMBREVILLE		527

* LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE

Responsable : Dr Sylvain MERMOND	27.75.32	526
Hématologie		531

* LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE/PARASITOLOGIE

Responsable : Dr Regis GOURSAUD	27.02.93	582
Interne de bactériologie : Sophie CHALMIN		548

* LABORATOIRE D'IMMUNOSEROLOGIE /BIOLOGIE MOLECULAIRE

Responsable : Dr A.C. GOURINAT	27.02.85	546
Interne : Anne BARTHEL		569

* LABORATOIRE D'HYGIENE ET ENVIRONNEMENT

Responsable : Florence URBES	27.02.89	540
------------------------------------	----------------	-----