



Institut Pasteur  
de Nouvelle-Calédonie

# Rapport d'activité

## 2015



**« Le hasard ne favorise que les esprits bien préparés »**  
(Louis Pasteur)



L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie est un établissement secondaire de l'Institut Pasteur, fondation privée reconnue d'utilité publique, lié à la Nouvelle-Calédonie par une convention du 28 décembre 1989. Il assure une mission de service public dans les domaines de la santé publique, de la formation et de la recherche médicale appliquée en restant en contact étroit avec la réalité de santé de la Nouvelle-Calédonie par ses prestations de service au profit des structures publiques de soins. C'est un partenaire important des autorités sanitaires de la Nouvelle-Calédonie qui peuvent s'appuyer sur la plateforme de laboratoires de santé publique, l'expertise disponible associée à celle du Réseau International des Instituts Pasteur et les résultats des études menées par les chercheurs pour orienter la politique de santé publique de la Nouvelle-Calédonie.

### **Budget 2015 en bref :**

Le budget annuel de 2015 s'élève à 1,15 milliards de XPF et se répartit en terme de charge pour 66% aux activités de service, 18% aux activités de santé publique, 11% aux activités de recherche et 5% à la formation.

### **Faits marquants de santé publique**

En 2015, la situation épidémiologique est préoccupante en ce qui concerne la tuberculose avec un doublement du taux d'incidence et la lèpre avec 5 nouveaux cas diagnostiqués.

De même, la veille microbiologique a montré une plus forte circulation de bactéries multirésistantes en dehors du CHT et devrait conduire les autorités sanitaires à s'appuyer sur une évaluation du risque en milieu communautaire, pour définir une politique de santé publique visant à réduire les risques de propagation de ces bactéries.

Les activités de surveillance de la grippe ont montré une circulation de virus grippaux B de sous-types différents qui viseraient à recommander l'utilisation d'un vaccin tétravalent qui couvre les deux sous-types concernés. Il a aussi été noté que le réseau de surveillance sentinelle est moins informatif que l'hôpital, ce qui pourrait alors conduire à redéfinir une stratégie de surveillance des virus grippaux en s'appuyant sur l'hôpital.

### **Les thématiques de recherche**

A la fin de l'année 2015, l'IPNC comptait 5 unités ou groupes de recherche qui ont permis de mener 18 programmes de recherche sur les thèmes habituels menés au sein de l'IPNC en lien avec les priorités de santé publique de la Nouvelle-Calédonie à savoir dans les domaines de la virologie avec les arboviroses et risques vectoriels, de la bactériologie avec la leptospirose mais également les risques de diffusion des germes multirésistants. Le conseil scientifique qui s'est réuni en novembre 2015 a bien mis en exergue les enjeux des travaux menés au sein de l'IPNC au profit de la Nouvelle-Calédonie et de la région Pacifique.

### **CRESICA et projet partagé**

Partie prenante du consortium CRESICA, les équipes de l'IPNC ont participé en 2015 à la dynamique des groupes de travail ayant impliqué tous les chercheurs et qui a conduit à la validation du projet partagé et à sa présentation au cours du COSRI et du CCR aux autorités de l'état et du gouvernement.



L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie tient à remercier l'ensemble des personnes ayant contribué au développement des activités de surveillance et de recherche au profit des populations de la Nouvelle-Calédonie :

- Le Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie qui lui a confié ces missions de service public.
- La Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de la Nouvelle-Calédonie.
- L'Agence Sanitaire et Sociale.
- La direction du Centre Hospitalier Territorial et l'ensemble de ses médecins.
- L'ESPAS-CMP.
- Les médecins des CDAG.
- Les membres du réseau de surveillance Sentinelle de la Nouvelle-Calédonie.
- Le personnel du Service d'Inspection et de Prévention des Risques Environnementaux et Sanitaires (SIPRES) de la Mairie de Nouméa.
- Le personnel des Services Techniques de la Mairie du Mont Dore.
- Le personnel des Services Techniques de la Mairie de Dumbéa.
- Les biologistes des laboratoires de la Nouvelle-Calédonie qui participent aussi activement aux activités de surveillance.
- l'OMS.
- le Centre for Disease Control and Prevention des USA pour sa participation à la surveillance de la grippe.
- le CCOMS grippe à Melbourne pour le typage des virus et les tests de résistance aux antiviraux.
- Le Centre National de Référence des arbovirus à Marseille.
- Le Centre National de Référence du VIH du CHU de Rouen.
- Le Réseau International des Instituts Pasteur
- L'Institut Pasteur à Paris





Mot du directeur général	9
Organisation générale	11
Conseil scientifique	13
Activités de service	15
• Laboratoire de biologie médicale	15
• Laboratoire d'hygiène et environnement	19
Santé Publique	21
• Surveillance entomologique	21
• Surveillance biologique des arboviroses	31
• Surveillance des virus grippaux	39
• Surveillance de l'infection par le VIH	43
• Surveillance microbiologique	49
• Surveillance des pneumocoques	53
• Surveillance des mycobactéries	55
• Surveillance de la leptospirose	59
Recherche	65
• Epidémiologie	65
• Entomologie médicale	67
• Dengue et arboviroses	73
• Leptospirose	79
• Immunité et inflammation	85
• Bactériologie expérimentale	87
Publications et Congrès	91
Formations	95
Communication	99
Synthèse budgétaire	101



Les missions de santé publique confiées à l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) sont essentielles pour la Nouvelle-Calédonie et la Région Pacifique. Elles bénéficient par la structuration de l'IPNC de l'appui des unités de recherche qui permet d'améliorer la connaissance sur les priorités de santé publique et ainsi de pouvoir adapter les moyens de lutte pour mieux contrôler ces maladies qui peuvent impacter le développement du territoire et de la région.

Il est indispensable de partager et de diffuser les résultats de la surveillance biologique et de la recherche menées sur le territoire. Le rapport d'activité est l'un des moyens de répondre à cette nécessité d'échange et doit permettre à chaque niveau du système sanitaire de trouver les informations dont il a besoin pour orienter ses actions et sensibiliser les populations et les partenaires institutionnels aux problèmes de santé sur lesquels ils peuvent et doivent devenir des acteurs clés.

L'année 2015 aura été dans le champ des maladies infectieuses une année sans épidémie de grande ampleur. Mais l'absence des grandes flambées épidémiques de dengue et autre arbovirose ne doit pas pour autant nous faire occulter les épidémies localisées liées aux infections bactériennes qui touchent plus régulièrement les services hospitaliers ou des collectivités réduites et nous interrogent souvent quant à la réponse à apporter du fait de l'apparition de multi-résistances aux antibiotiques classiquement utilisés. Réduisant l'arsenal thérapeutique disponible, ces épidémies à germes multi-résistants, aujourd'hui localisées, pourraient dans un proche avenir devenir des urgences de santé publique si une diffusion communautaire à large échelle survenait.

L'IPNC demeure l'unique plateforme de santé publique de la Nouvelle-Calédonie qui permet d'assurer de façon quotidienne une véritable surveillance des agents pathogènes et une évaluation du risque au profit des populations de la Nouvelle-Calédonie. Son positionnement stratégique au service du Centre Hospitalier Territorial est d'une part le gage d'une meilleure surveillance des pathogènes probablement les plus virulents car ayant conduit les patients infectés à développer des formes graves et d'autre part l'assurance de mener des études cliniques par des collaborations renforcées avec les cliniciens hospitaliers. De facto, l'IPNC appuie ainsi le CHT dans sa mission de service public et plus spécifiquement de santé publique.

Il est clair que l'enjeu de cette mission au sein du CHT a toujours été bien pris en compte par le gouvernement de la Nouvelle-Calédonie puisqu'aujourd'hui l'IPNC continuera à s'adosser au CHT avec son transfert concomitant en 2016 au Médipole de Koutio. L'IPNC poursuivra donc bien sa double mission de santé publique et de recherche qui en fait son originalité et qui permet par la mutualisation des moyens de réduire globalement les coûts inhérents aux activités de biologie médicale.

Les enjeux de l'IPNC vont également à la formation et à l'ouverture de l'expertise calédonienne par le développement des activités d'appui à la santé publique et de recherche au-delà de la Nouvelle-Calédonie en s'appuyant sur des collaborations internationales et sur le Réseau International des Instituts Pasteur.

Vincent RICHARD



## Direction Générale

Vincent Richard

du 01/01 au 31/10/15  
Dominique Baudon

**Assistante de direction:** Sidavy Sabot

**Service Management de la qualité:** Gloria Lutui-Tefuka

**Conseil scientifique:** 5 membres  
Pr J.Aaskov, Pr B. Adler, Pr A. Steer, Dr E. Descloux, Dr D. Fontenille

## Direction administrative & financière

Pierre Cochou

**Service Comptabilité & Finances:** Véronique Lussiez

**Service technique général:** Viviane Collin

**Service des Ressources Humaines:** Karen Lacabanne

**Bureau Facturation/Tri:** Nathalie Paprocki

**Bureau Informatique:** Lilian Vedrenne

## Laboratoire de services

**Laboratoire de biologie médicale** Centre de prélèvements externes: A. Biron  
Coordonnateur: Julien Colot  
Serologie & Biol moléculaire: AC.Gourinat  
Bactério-Parasito-Mycol: J.Colot  
Hématologie: MA. Goujart

**Laboratoire d'hygiène et environnement :** Florence Urbès

## Recherche

Coordonnateur:  
Cyrille Goarant

**URE Leptospirose:** Cyrille Goarant

**URE Arboviroses:** Myrielle Dupont-Rouzeyrol

**URE Entomologie médicale :** Nicolas Pocquet / Laurent Guillaumot

**URE Epidémiologie:** Magali Teurlai

**Groupe Immuno/Inflammation:** Mariko Matsui

### Mouvements de personnels cadres en 2015

**Mars 2015 :** Arrivées de Magali Teurlai en épidémiologie et Nicolas Pocquet en entomologie médicale

**Novembre 2015 :** Arrivée du Dr Vincent Richard en remplacement du Pr Dominique Baudon au poste de directeur général de l'Institut Pasteur.

**Décembre 2015 :** Départ à la retraite de Laurent Guillaumot, responsable de l'UREEM



### Membres et affiliations

- Président :
  - Pr John Aaskov, Université technologique du Queensland, Brisbane, Australie
- Membres
  - Pr Ben Adler, Université de Monash, Melbourne, Australie
  - Dr Didier Fontenille, Institut Pasteur du Cambodge
  - Dr Elodie Descloux, Centre hospitalier territorial Gaston Bourret, Nouméa
  - Pr associé Andrew Steer, Université de Melbourne, Royal Children's Hospital, Australie

### Date du dernier Conseil Scientifique

- 17-18 Novembre 2015

### Recommandations du Conseil Scientifique

- Revue systématique des projets de recherche soumis à un financement sur fonds propres de l'IPNC pour validation par la direction générale
- Valorisation des données du laboratoire d'analyse médicale (surveillance biologique)
- Etude de la prévalence de l'infection à SARM (*staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) en milieu communautaire à mettre en œuvre dans le cadre d'une stratégie globale de renforcement des liens avec les cliniciens du CHT et de développement d'études cliniques avec les équipes du CHT.
- Relancer le programme de recherche sur le RAA.
- En arbovirologie, identifier un ou deux axes de recherche pertinents pour la région Pacifique
- Poursuivre la thématique de recherche sur la compétence vectorielle qui permet de renforcer les liens entre les unités d'arbovirologie et d'entomologie médicale
- Identifier en priorité le réservoir de *L. Pyrogenes* tout en poursuivant la culture de *Leptospira* dans le bétail et chez les autres animaux.
- Poursuite des travaux sur l'immunologie de la leptospirose en lien avec l'expertise de l'Institut Pasteur à Paris.

### Actions pour 2016

- Création de groupes thématiques de travail pour identifier les axes de recherche futurs.
- Renforcement de l'animation scientifique par des réunions hebdomadaires d'échanges entre scientifiques, des séminaires et des séances de bibliographie.
- Mise en place d'une procédure d'appel à projets à financement interne.
- Création d'un groupe « Immunité et inflammation » avant d'envisager une nouvelle unité de recherche.





## Laboratoire de biologie médicale

## Laboratoire de Bactériologie/Parasitologie/Mycologie

Responsable du Laboratoire : Dr Julien COLOT

## Personnels

- 1 pharmacien biologiste,
- 1 interne, 1 volontaire du service civique,
- 1 cadre médico-technique (en commun pour l'ensemble des laboratoires du LBM),
- 11 ETP techniciens de jour et 3,5 ETP techniciens de nuit,
- 1 aide-préparatrice, 1 agent bioservice

## Equipements

- 1 spectromètre de masse MALDI-TOF (Bruker) pour l'identification bactérienne
- 2 automates pour les antibiogrammes : Vitek2C et miniAPI (Biomérieux),
- 1 automate d'hémoculture BacT/ALERT®3D (Biomérieux)
- 1 automate de culture en milieu liquide pour les mycobactéries (Bactec MGIT)
- 1 automate de PCR d'urgence, le GeneXpert (Cepheid), financé par le CHT Gaston Bourret
- 4 microscopes

## Activités

En 2015, **44 768 demandes d'examens** ont été faites auprès du laboratoire

<b>Bactériologie :</b>	<b>40302 examens (90 % des analyses)</b>
• Hémocultures :	10580
(Proportion de flacons d'hémoculture positifs = 12 %)	
• Examens urinaires : (ECBU, recherche d'antigènes solubles)	9035
• Examens génitaux (vaginaux, urétraux) :	4423
• Examens respiratoires (crachat, aspiration, LBA...) :	3095
• Examens tissulaires (plaie, abcès, cornée...) :	3083
• Examens de selles (coproculture, recherche rotavirus et adénovirus ...) :	1932
• Examens de néonatalogie (liquide gastrique, placenta) :	1720
• Recherche de bactéries multi-résistantes dans le cadre de la participation aux activités du CLIN :	3143
• Examens de liquides biologiques précieux (LCR, ascite...)	1802
• Examens de matériels (cathéter, chambre implantable, sonde, drain...),	1281
• Identification et/ou d'antibiogramme provenant d'autres LBM :	208

Mycobactériologie : 3182 examens (7 % des analyses)

- 120 examens directs positifs correspondant à 29 patients bacillifères
- 52 nouveaux patients tuberculeux ont été diagnostiqués en 2015

Mycologie : 704 examens (2 % des analyses)

- 202 champignons microscopiques identifiés dont 78 levures, 37 Aspergillus, 21 dermatophytes dont 18 Trichophyton rubrum, 10 Sporothrix schenckii

Parasitologie : 580 examens (1 % des analyses)

- 58 parasites identifiés : 16 amibes, 12 ankylostomes, 10 anguillules et 8 Giardia intestinalis

## Laboratoire d'hématologie

Responsable du Laboratoire : Dr Marie-Amélie Goujart

### Personnels

- 1 pharmacien biologiste,
- 1 interne,
- 1 cadre médico-technique (en commun pour l'ensemble des laboratoires du LBM),
- 3 ETP techniciens de jour et 1 ETP technicien de nuit,
- 1 agent bioservice (en commun avec le LBM)

### Equipements

- 2 automates SYSMEX<sup>®</sup> XN-1000<sup>™</sup> pour la réalisation des hémogrammes,
- 1 automate BD FACSCOUNT<sup>™</sup> pour l'analyse des sous-populations lymphocytaires CD3/CD4/CD8 principalement dans le suivi des patients HIV,
- 4 microscopes (Leica).
- Investissement en 2015 : acquisition d'un nouvel automate de coloration SMARTCOLOR<sup>™</sup> (Fumouze diagnostics)

NB : En 2015, l'IPNC a équipé le groupe de recherche « Immunité et Inflammation » d'un cytomètre en flux BD FACS Canto II (Becton-Dickinson). Bien que cet équipement ait vocation à des activités de recherche, il est également utilisé par le service d'hématologie qui développe des analyses précédemment sous-traitées en métropole, et ce pour un diagnostic plus précoce au bénéfice des patients. C'est un des nombreux exemples qui démontre l'intérêt de mutualiser au sein d'une même et unique structure des activités de service public, ici au profit du CHT, et de recherche. Le modèle

calédonien de convention avec l'Institut Pasteur est en ce sens exemplaire car il n'existe nulle part à travers le monde.

## Activités

En 2015, **83 305 demandes d'examens** ont été faites auprès du laboratoire d'hématologie.

### Hématologie cellulaire : (99 % des analyses)

- Demandes d'hémogrammes : 79198  
(NB : 12 % des hémogrammes contrôlés en plus sur frottis sanguins)
- Demandes de réticulocytes : 1842
- Demandes de myélogrammes : 335
- Demandes de vitesse de sédimentation : 1188
- Demandes de temps de saignement : 12

### Cytométrie en flux : (0,8 % des analyses)

- Demandes immunophénotypages lymphocytaires 670

### Parasitologie sanguine : (0.1 % des analyses)

- Recherche de paludisme 57
- Recherche de microfilaires 2
- Demande de Babésiose 1

## Laboratoire d'immunologie, sérologie et biologie moléculaire

Responsables du Laboratoire : Dr Ann-Claire Gourinat / Antoine Biron

### Personnels

1 pharmacien biologiste  
9 ETP techniciens

### Equipements

Plateforme de sérologie immunologie : 1 automate ARCHITECT i1000SR® (Abbott™), 2 automates de microplaque Elisa ELISPEED DUO (Bioadvance™), 1 automate VIDAS (Biomérieux™), 1 microscope à fluorescence, 1 automate de sérothèque NEOSAMPLE (Bio Sampling Systems™).

Plateforme de biologie moléculaire : 2 automates d'extraction MagNa Pure LC2.0 (Roche™) et Easy Mag (Biomérieux™), 1 Light Cycler 480 (Roche™) partagé avec les unités de recherche, 1 Light Cycler 2.0 (Roche™), 1 Light Cycler 96 (Roche™), 1 NucliSENS EasyQ (Biomérieux™)

### Activités

En 2015, le laboratoire a réalisé **51 304 examens**.

Sérologies bactériennes : 6 411 examens (dont 88% pour le dépistage de la syphilis)  
(Syphilis, Chlamydiae trachomatis, salmonelloses, mycoplasmes, streptocoques)

Sérologies parasitaires : 3 980 examens –Toxoplasmose (77% de sérologies), paludisme, amibiase.

Sérologies virales : 18 470 examens

Dengue, Chikungunya, hépatite A, B et C, VIH, CMV, EBV, rubéole, VZV, HSV.

Sérologie rougeole (depuis avril 2015).

Immunologie : 2 753 examens

Anticorps anti-nucléaires, anticorps anti ADN natif, Auto Ac anti Ag nucléaires solubles, Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, facteurs rhumatoïdes ; Anticorps anti Béta2GP1 et anti cardiolipines (depuis mai 2015).

Biologie moléculaire : 13 443 examens

PCR Chikungunya, dengue, leptospirose, Zika, BK, HSV, VZV, CMV, enterovirus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, gonocoque, Chlamydiae trachomatis, VIH (Charge virale), grippe, coqueluche, PVL, meningo-pneumocoque

Marqueurs tumoraux : 2462 examens

(CA19.9, CA15.3, CA125, AFP, ACE, PSA).

Autres : 3785 examens

(VRS et Adénovirus sur prélèvements respiratoires, Adeno-Rota et NoroVirus sur prélèvements de selles).

Responsable du Laboratoire : Florence Urbès

### Personnels

- 1 responsable
- 1 secrétaire
- 1 coordinatrice technique
- 2 techniciens
- 1 aide technicien
- 1 préleveur externe

### Equipements

- Matériels courants de laboratoire
- Maldi-tof, partagé avec le LBM et la plateforme de recherche

### Activités

En 2015, **10 133 demandes d'examens** ont été faites auprès du laboratoire : 56% ont concerné des analyses d'eaux, 22% des aliments et 4% des produits industriels.

En matière de surveillance, le LHE participe au suivi de la qualité bactériologique des eaux de baignade et de piscine selon la délibération n° 23/CP du 1er juin 2010 portant dispositions administratives applicables aux piscines et fixant les principes généraux en matière de normes sanitaires et d'hygiène applicables aux piscines et aux eaux de baignade en Nouvelle-Calédonie.

En 2015, **335** analyses d'eaux de baignade ont été réalisées pour le compte de la DASS : les analyses réalisées ont porté sur la recherche des *Escherichia Coli* et des Entérocoques par la méthode NPP. Sur ces 335 analyses, 7 (2%) ont été jugées non satisfaisantes.

Cette activité réalisée pour le compte de la DASS représente environ 3 % des activités du LHE de l'IPNC. Ces analyses se sont faites dans le cadre du marché public n°082M12 pour un montant de 4 476 270 F CFP.

De plus Le LHE est sollicité pour la recherche des *Legionella* environnementales lors de déclaration de légionellose humaine. En 2015, ce laboratoire a été impliqué pour l'évaluation du risque de 3 cas humains.

En 2015, le LHE est également intervenu au niveau du Médipôle dans l'évaluation des risques par le contrôle des circuits d'eaux et de l'hygiène des salles avant remise des clefs par le gouvernement au CHT. Au total, ont ainsi été réalisées :

- 188 recherches de *Legionella* (1 positif),
- 107 recherches de *Pseudomonas aeruginosa* (6 positifs),
- 274 analyses de surfaces pour l'étude de la flore totale et la recherche de moisissures. Aucune des analyses n'a dépassé les seuils recommandés et aucun pathogène n'a été identifié.
- 98 analyses d'air (8 prélèvements avec présence d'*Aspergillus*)

Le LHE assure également une mission d'audits de la filière de production de crevettes pour le compte du bureau Veritas, organisme certificateur métropolitain.



L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie assure des missions de laboratoire calédonien de référence en attendant que la Nouvelle-Calédonie se dote des outils juridiques qui permettront aux autorités sanitaires d'ériger officiellement certains laboratoires en Laboratoire de Référence. Cependant, dans le cadre de la surveillance biologique, l'IPNC bénéficie de l'appui de la Nouvelle-Calédonie qui finance une partie de la charge salariale et un certain nombre d'analyses réalisées au profit de la surveillance. La surveillance entomologique bénéficie d'une plus grande attention de la part des autorités sanitaires qui participent de façon très significative au financement de cette activité majeure dans le cadre de l'évaluation des risques liés aux maladies à transmission vectorielle.

## Surveillance entomologique

Unité de recherche et d'expertise en entomologie médicale

Responsables : Laurent Guillaumot / Nicolas Pocquet

Technicien en entomologie : Sosiasi Kilama

Collaborations : Magali Teurlai (URE Epidémiologie)

Financements : DASS-NC, IPNC, IPP

### Ce qu'il faut retenir pour 2015

- *Aedes aegypti* reste en 2015 le seul vecteur d'importance présent en Nouvelle-Calédonie.
- Les indices entomologiques sont stationnaires par rapport aux années précédentes.
- La résistance d'*Aedes aegypti* à la deltaméthrine reste modérée sur le grand Nouméa.
- *Aedes aegypti* est retrouvé sensible au malathion sur le grand Nouméa.
- Aucune introduction d'espèces de moustiques exogènes n'a été signalée aux points d'entrée internationaux (ports et aéroport).

La surveillance des moustiques vecteurs par l'Unité de Recherche et d'Expertise en entomologie médicale (URE-EM) de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) comporte trois volets principaux :

- Surveillance des populations d'*Ae. aegypti* sur le grand Nouméa, dans le cadre du Réseau de Surveillance Entomologique (RSE).
- Suivi de la sensibilité aux insecticides des populations locales de ce vecteur.
- Surveillance entomologique aux frontières afin de détecter toute introduction d'espèces de moustiques exogènes.

Parallèlement à ces activités, l'URE-EM de l'IPNC joue un rôle de conseil auprès des autorités sanitaires en matière de Lutte Anti-Vectorielle (LAV), assume des fonctions de formation et participe à des recherches opérationnelles sur les nouvelles stratégies de contrôle des moustiques.

Les activités de surveillance ont été financées essentiellement par le Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie (budget de l'ASS-NC). La surveillance entomologique aux frontières est en partie prise en charge par les organismes gestionnaires des ports et aéroport internationaux : société Mobil, société Tokuyama, SLN, Port Autonome de Nouvelle-Calédonie, société Sodemo (Port Moselle), Marine Nationale (Base Chaleix) et CCI (Aéroport de Tontouta).

## I – Données du Réseau de Surveillance Entomologique (RSE) sur le grand Nouméa

### I.1 - Fonctionnement du RSE en 2015

Initié en 1997, le Réseau de Surveillance Entomologique (RSE) est le fruit d'une collaboration entre la Direction des affaires sanitaires et sociales de la Nouvelle-Calédonie (DASS-NC) et les mairies de Nouméa, du Mont Dore et de Dumbéa.

Les objectifs du RSE sont le suivi des variations spatio-temporelles des populations du vecteur *Aedes aegypti* sur le grand Nouméa, l'évaluation de l'impact des actions de prévention, et la recherche d'éventuelles espèces exogènes récemment introduites.

Le fonctionnement du RSE n'a pas subi de modification majeure en 2015. Cinq secteurs situés dans les communes partenaires font l'objet d'un suivi mensuel assuré par les mairies et l'IPNC (Figure 1). Ces secteurs sont constitués de maisons individuelles regroupées en « grappes » de 15 à 35 maisons. Une centaine de maisons sont tirées au sort chaque mois dans chacun des secteurs, soit environ 500 maisons visitées par mois. Pour chaque maison visitée, les gîtes larvaires d'*Ae. aegypti* sont recherchés aux abords de l'habitation. Lorsqu'un gîte positif est retrouvé, le type de gîte est renseigné, et le nombre de larves de stade 4 et de nymphes est comptabilisé. Sur la ville de Nouméa, une trentaine de pièges pondoires collants sont également installés chaque mois dans le but de capturer des femelles adultes à la recherche d'un gîte de ponte.

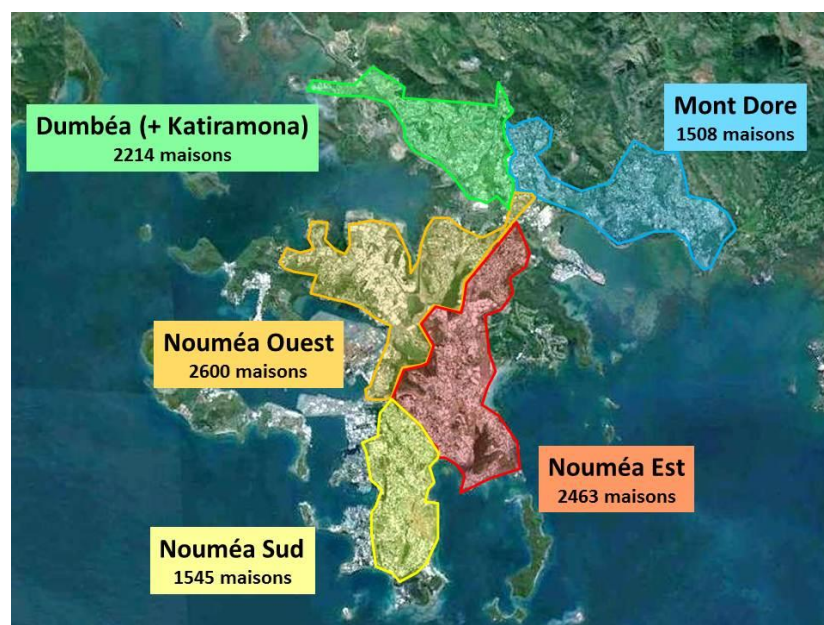


Figure 1 : Limites géographiques des 5 secteurs du RSE et nombre de maisons recensées. La base de tirage totalise 10330 maisons, soit environ un tiers des habitations des communes concernées.

Les données collectées sur le terrain permettent de calculer les indices entomologiques suivants :

- L'indice maisons (IM), correspondant au pourcentage de maisons positives parmi les maisons visitées,
- L'indice de Breteau (IB), correspondant au nombre de gîtes positifs retrouvés pour 100 maisons visitées,
- L'indice nymphes par maison (INM), correspondant au nombre de nymphes retrouvées par maison visitée,



- L'indice de productivité d'adultes (IPA), correspondant au nombre d'individus aux stades pré-imaginaux par maison visitée,
- L'indice pièges pondoirs collants (IPPC), correspondant au rapport du nombre de femelles capturées sur le nombre de pièges posés (uniquement calculé pour la ville de Nouméa).

NB : Parmi ces différents indices, l'IM et l'IB sont des indicateurs du comportement de la population face aux gîtes larvaires d'*Ae. aegypti*, l'INM et l'IPA renvoie des informations sur l'évolution des densités d'*Ae. aegypti* en fin de développement larvaire, et l'IPPC renseigne sur l'évolution des densités d'adultes de cette espèce.

## **I.2 - Résultats du RSE en 2015**

### **I.2.1 - Indices entomologiques sur les trois secteurs de Nouméa en 2015**

En moyenne, sur les trois secteurs, seul 9% des maisons visitées se sont avérées positives (IM), avec 13 gîtes positifs retrouvés pour 100 maisons visitées (IB). Ces valeurs très faibles de l'IM et de l'IB traduisent un bon comportement général de la population vis-à-vis de la destruction des gîtes larvaires d'*Ae. aegypti*, ainsi qu'une bonne intégration des messages de prévention. Cependant, il existe des différences relativement importantes entre les secteurs Sud, Est et Ouest de la ville. En effet, si le secteur Sud présente en moyenne sur l'année 2015 des IM et IB très faibles (5,4 et 7,2 respectivement), ces mêmes indices sont plus forts dans les secteurs Est (7,8 et 11) et Ouest (13,1 et 20,2). L'IM a même dépassé les 20% de maisons positives dans le secteur Ouest au mois de mars 2015.

L'IPA et l'INM suivent les mêmes tendances sur l'année 2015, avec respectivement 1,3 et 0,2 individus recensés par maison visitée en moyenne sur l'ensemble de la ville. Là encore, une différence marquée apparaît entre le secteur Ouest (IPA=2,1 ; INM=0,3), et les secteurs Sud (IPA=0,6 ; INM=0,09) et Est (IPA=1,1 ; INM=0,1).

Sur l'ensemble de Nouméa, l'IPPC est lui aussi très faible pour l'année 2015, avec en moyenne 0,24 femelles capturées par piège et par mois. Le faible nombre de pièges pondoirs collants posés par secteur (environ 10 par secteur et par mois) ne permet pas de comparer les secteurs entre eux. Ces résultats seront discutés plus avant dans la section 1.2.3.

Bien que l'ensemble des indices entomologiques soient faibles sur la ville de Nouméa, des efforts restent à fournir pour réduire les densités d'*Ae. aegypti*. Ces efforts devront se concentrer en grande partie sur le secteur Ouest de la ville, l'ensemble des indices y étant plus fort que dans les secteurs Sud et Est.

### **I.2.2 - Indices entomologiques sur les villes de Dumbéa et du Mont Dore en 2015**

Les indices entomologiques pour la ville de Dumbéa sont globalement plus élevés que sur Nouméa, avec un IM moyen sur l'année 2015 de près de 17% de maisons positives et un IB de 23 gîtes positifs pour 100 maisons visitées. L'IPA et l'INM sont eux aussi plus élevées qu'à Nouméa (3,5 et 0,6 respectivement).

Les valeurs moyennes des indices sur la ville du Mont Dore en 2015 sont assez comparables à celles observées pour Dumbéa (IM=19, IB=25, IPA=3,9 ; INM=0,4). Les données récoltées sont toutefois plus parcellaires et rendent difficile l'interprétation d'une quelconque évolution des densités de vecteurs au cours de l'année 2015.

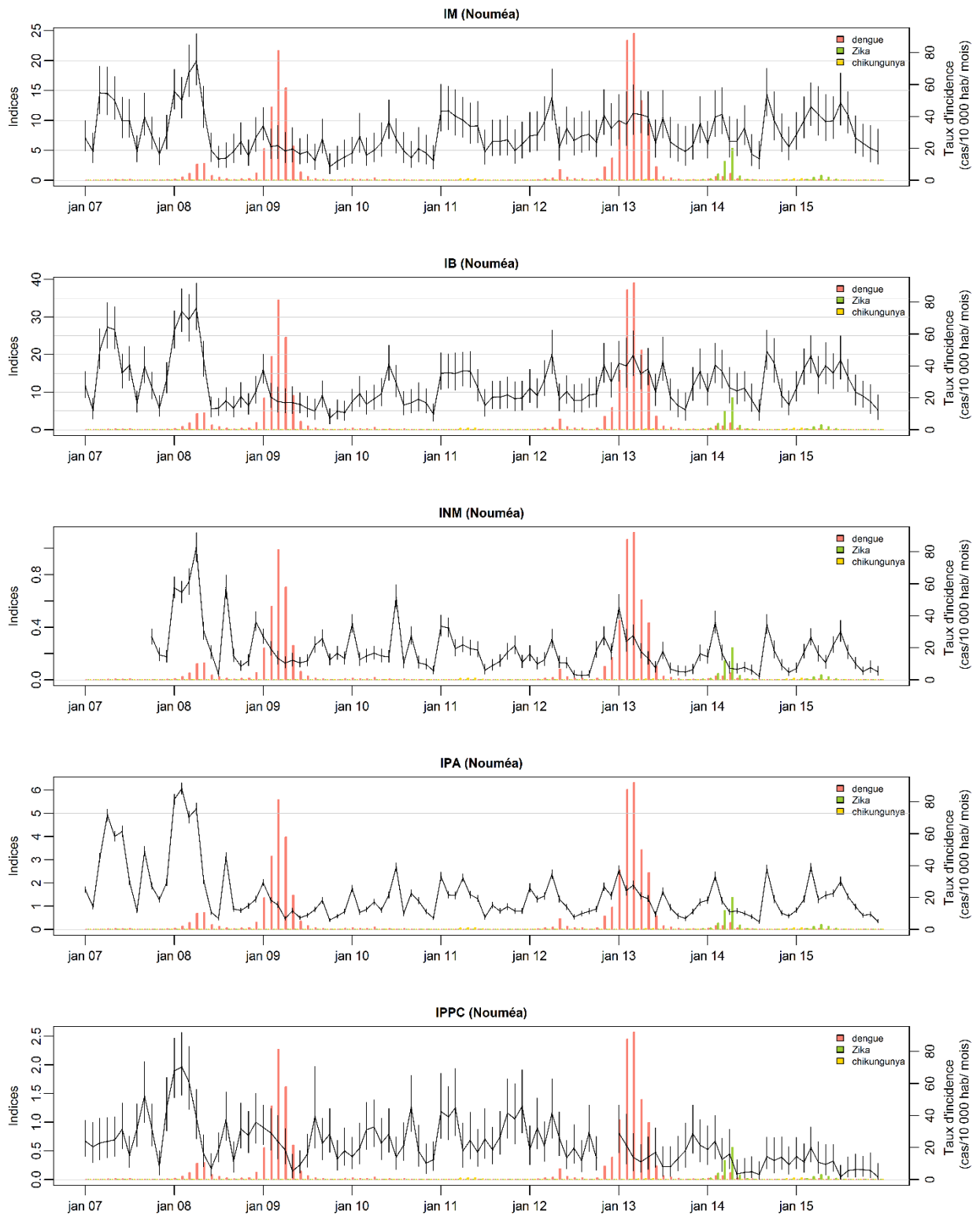


Figure 2 : évolution des indices entomologiques sur la ville de Nouméa entre 2007 et 2015. Les données sont représentées par mois pour l'ensemble des trois secteurs de Nouméa. L'IM est présenté en pourcentage de maison positive, l'IB en nombre de gîtes positifs pour 100 maisons, l'INM et l'IPA en nombre d'individus par maison et l'IPPC en nombre d'individus par piège. Les barres d'erreurs représentent les intervalles de confiance à 95%. Les histogrammes représentent l'incidence de la dengue (rose), du Zika (vert) et du Chikungunya (jaune) sur la ville de Nouméa durant cette période.

### I.2.3 – Evolution des indices entomologiques sur la ville de Nouméa entre 2007 et 2015

L'évolution des indices entomologiques sur la ville de Nouméa entre 2007 et 2015 est présentée Figure 2.

Sur cette période, l'IM et l'IB suivent exactement la même dynamique. Après une importante baisse de ces deux indices fin 2008, ils sont restés stables. Depuis 2009, l'IM oscille entre 5 et 15% de maisons positives, et l'IB entre 5 et 20 gîtes positifs pour 100 maisons.

L'INM et l'IPA ont eux aussi suivi la même tendance avec, depuis 2009, des valeurs n'excédant pas les 0,5 nymphes et les 3 larves plus nymphes par maison visitée.

Ces faibles valeurs d'indices n'avaient cependant pas permis d'empêcher la survenue d'épidémie, y compris l'épidémie de Zika en 2014. Il convient donc de rester particulièrement prudent quant à la possible survenue d'épidémies.

En 2015, seul l'IPPC a présenté une tendance à la baisse, avec moins de 0,5 femelles capturées par piège chaque mois sur Nouméa, confirmant ainsi les bons résultats observés fin 2014.

### I.2.4 - Types de gîtes et évolution sur Nouméa

Sur la ville de Nouméa, le nombre de gîtes larvaires a fortement diminué entre 2000 et 2003, puis s'est stabilisé autour de 10 gîtes positifs retrouvés pour 100 maisons visitées (Figure 3). En 2015, l'essentiel des gîtes positifs retrouvés sur Nouméa ont été des sous-pots (41%) et des vaisselles et boîtes (36%). Ces deux types de gîtes représentent à eux seuls les trois quarts de l'ensemble des gîtes larvaires retrouvés sur Nouméa (Figure 4). Les vaisselles et boîtes peuvent être considérées comme des gîtes de négligence et pourraient certainement être réduites dans les années à venir.

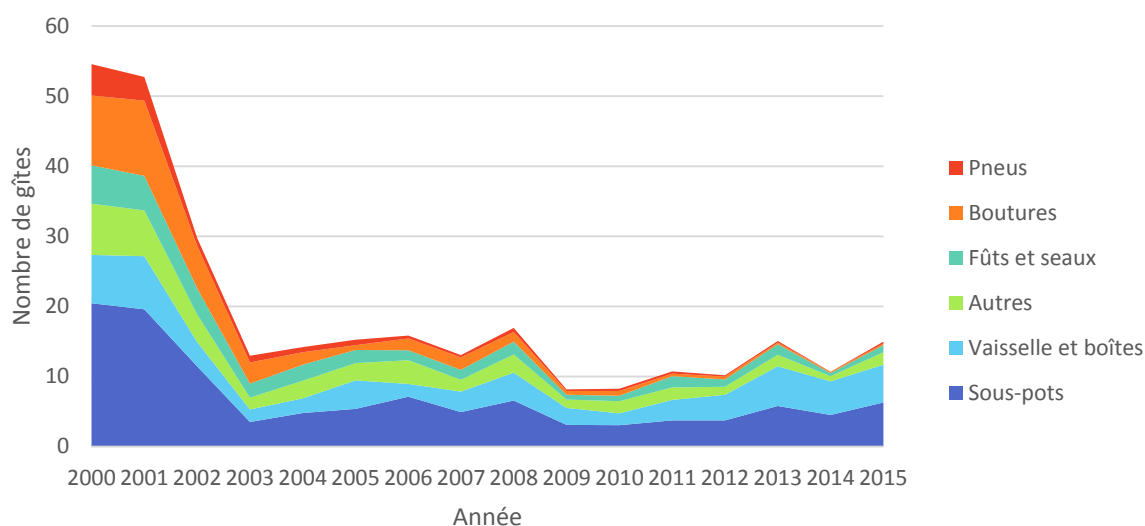


Figure 3 : évolution du nombre de gîtes positifs retrouvés pour 100 maisons visitées sur la ville de Nouméa entre 2000 et 2015. Les données sont représentées par type de gîte et par année. La catégorie autre regroupe les gîtes peu productifs et n'appartenant pas aux autres catégories (e.g. plastiques, végétaux aux feuilles engainantes comme les broméliacées...).

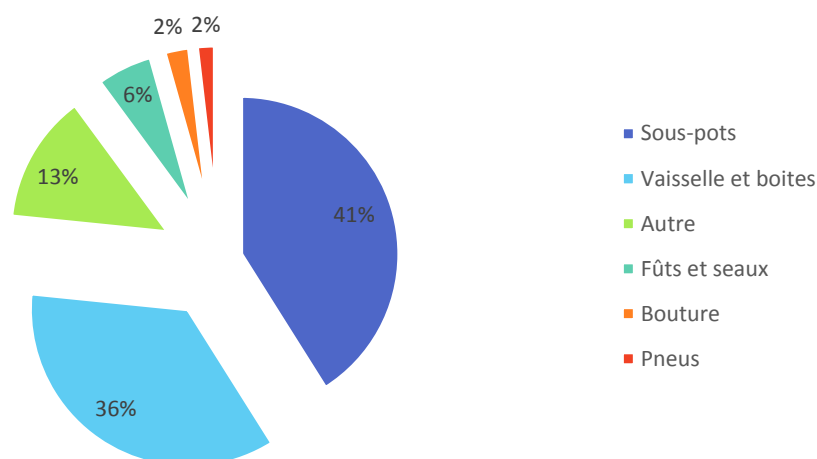


Figure 4 : répartition de gîtes positifs retrouvés en 2015 sur la ville de Nouméa par type de gîte.

## II – Niveaux de résistance d’*Aedes aegypti* aux insecticides en Nouvelle-Calédonie

### II.1 – Utilisation des insecticides en Lutte Anti-Vectorielle (LAV) en Nouvelle-Calédonie

En l’absence de traitement spécifique et de vaccin opérationnel, le contrôle des épidémies dues aux virus de la dengue, du Chikungunya et du Zika repose essentiellement sur la lutte contre le moustique vecteur, c’est-à-dire *Ae. aegypti* en Nouvelle-Calédonie.

Les deux axes de cette lutte sont, d’une part, l’élimination des gîtes larvaires par les agents des autorités sanitaires ou par les résidents eux-mêmes et, d’autre part, la lutte contre les vecteurs adultes par pulvérisations spatiales d’insecticides. En Nouvelle-Calédonie, les applications d’adulticides dans le cadre de la LAV se font quasi-exclusivement autour des foyers de transmission. Ces traitements sont réalisés sur l’ensemble de la Nouvelle-Calédonie à la deltaméthrine aux abords immédiats du domicile des patients (nébulisation à chaud), et par traitements auto-portés dans un rayon de 100m autour du cas (nébulisation à froid). Seule la ville de Nouméa réalisait des traitements auto-portés au malathion jusqu’en 2015. Début 2015, suite à une recommandation de l’OMS, l’utilisation du malathion a provisoirement été suspendue sur la ville de Nouméa.

Une perte de sensibilité des populations d’*Ae. aegypti* de Nouvelle-Calédonie à la deltaméthrine a été mise en évidence en 2003 par l’IPNC. Ce phénomène fait depuis lors l’objet d’un suivi régulier au moyen de tests réalisés selon les protocoles standards de l’OMS. La surveillance de la sensibilité d’*Ae. aegypti* au malathion est également réalisée depuis 2009.

### II.2 – Résultats du suivi de la résistance d’*Ae. aegypti* aux insecticides en Nouvelle-Calédonie

#### II.2.1 – Résultats des tests insecticides réalisés sur la saison 2014-2015

Les résultats des tests insecticides réalisés sur des populations d’*Ae. aegypti* collectées en Nouvelle-Calédonie entre juillet 2014 à juin 2015 sont présentés dans le tableau 1. D’après les critères de l’OMS, les populations présentant une mortalité 24 heures après exposition inférieure à 98% sont considérées comme tolérantes à l’insecticide testé. Celles présentant une mortalité inférieure à 90% sont considérées comme résistantes.

Toutes les populations testées au malathion se sont avérées sensibles à cet insecticide. En revanche, sur les 14 populations testées, 12 se sont avérées résistantes ou tolérantes à la deltaméthrine. Bien que la quasi-totalité des populations du grand Nouméa soit résistante à cet insecticide, les populations les plus résistantes ont été collectées à Nouméa. Seules les populations d'Ouvéa et de Koutio (Dumbéa) se sont avérées sensibles à cet insecticide.

Cependant, l'effet « knock down » de la deltaméthrine (i.e. effet choc des pyréthriinoïdes) reste important sur l'ensemble des populations testées (Tableau 1 ; KD60 > 96%). Cela suggère une faible implication des mutations de type kdr (i.e. mutations du gène codant pour le canal sodium, impliquant une modification de la cible de la deltaméthrine) et une part plus importante des mécanismes de résistance impliquant des enzymes de détoxification.

Tableau 1 : Résultats des tests en tubes OMS réalisés sur des populations d'*Ae. aegypti* de 2014/2015. Les tests en tubes OMS ont été réalisés aux doses diagnostiques de 0.05% pour la deltaméthrine et de 5% pour le malathion.

Insecticide	Ville	Souche	N°registre	N	KD 60 (±IC95)	M24 (±IC95)
Deltaméthrine	-	Bora	-	202	100	100
	Noumea	Rsal	947/14	100	100	89 (82.8 - 95.2)
		Fer	910/14	100	96 (92.1 - 99.9)	86.7 (80 - 93.4)
		Trianon	946/14	90	100	80 (71.7 - 88.3)
		Blanchot	569/15	101	100	74.3 (65.7 - 82.9)
		Rsal	183/15	198	98.5 (96.8 - 100)	72.3 (66 - 78.6)
		Paut	472/15	99	100	68.7 (59.5 - 77.9)
	Dumbea	Koutio	837/14	100	100	100
		Katiramona	820/14	100	100	97.9 (95.1 - 100)
		Koutio	755/14	100	100	96 (92.1 - 99.9)
		Auteuil	818/14	56	96.4 (91.5 - 100)	86.1 (77 - 95.2)
		Katiramona	413/15	97	100	83.5 (76.1 - 90.9)
	MtDore	Michel	649/14	100	100	96.9 (93.5 - 100)
		Yahoue	909/14	99	100	87.6 (81.1 - 94.1)
	Ouvea	Ouvea	439/15	294	100	99.3 (98.3 - 100)
Malathion	-	Bora	-	97	-	100
	Noumea	Rsal	947/14	100	-	100
		Blanchot	569/15	94	-	98.9 (96.8 - 100)
	Dumbea	Koutio	755/14	98	-	100
		Koutio	837/14	100	-	100
		Katiramona	413/15	92	-	100
	MtDore	Michel	649/14	100	-	100
		Yahoue	909/14	100	-	100
	Ouvea	Ouvea	439/15	197	-	100

Bora : souche de référence sensible aux insecticides

N : nombre de femelles de 2 à 5 jours testées

KD 60 : pourcentage de moustique KD après 60 minutes d'exposition à la deltaméthrine

M 24 : pourcentage de mortalité 24 heures après exposition

IC95 : intervalle de confiance à 95%

Au vu du fort effet KD de la deltaméthrine sur les populations d'*Ae. aegypti* de Nouvelle-Calédonie, il est raisonnable de penser que cet insecticide reste un outil efficace sur le terrain. En revanche, son utilisation exclusive à Nouméa, du fait de la suspension d'utilisation du malathion, risque de favoriser la sélection de populations de moustiques de plus en plus résistantes à la deltaméthrine. Il convient donc de limiter au maximum l'utilisation de cet insecticide et de ne réserver son usage qu'aux situations à risque pour la population humaine (cas importés ou foyers de transmission).

## II.2.2 – Evolution des niveaux de résistance aux insecticides sur le grand Nouméa

La sensibilité des moustiques *Ae. aegypti* du « Grand Nouméa » à la deltaméthrine a évolué au cours du temps, comme l'indique la figure 5. Les dates clés sont :

- 2005 : arrêt de la deltaméthrine au profit du malathion dans le Grand Nouméa,
- 2009 : épidémie de dengue et reprise de la deltaméthrine,
- 2011 : épidémie de Chikungunya et reprise du malathion à Nouméa seulement, en association avec la deltaméthrine,
- 2013 : épidémie de dengue de grande ampleur, avec circulation concomitante de Chikungunya,
- 2014 : circulation du virus Zika.

L'utilisation de la deltaméthrine seule lors de l'épidémie de dengue de 2009 semble avoir entraîné une forte augmentation de la résistance à cet insecticide au sein des populations d'*Ae. aegypti* du grand Nouméa. Il a ensuite fallu attendre la fin 2011 pour voir le niveau de résistance baisser au sein de ces populations. En revanche, l'épidémie de 2013 où les traitements ont été réalisés au malathion et à la deltaméthrine n'a pas entraîné une telle augmentation.

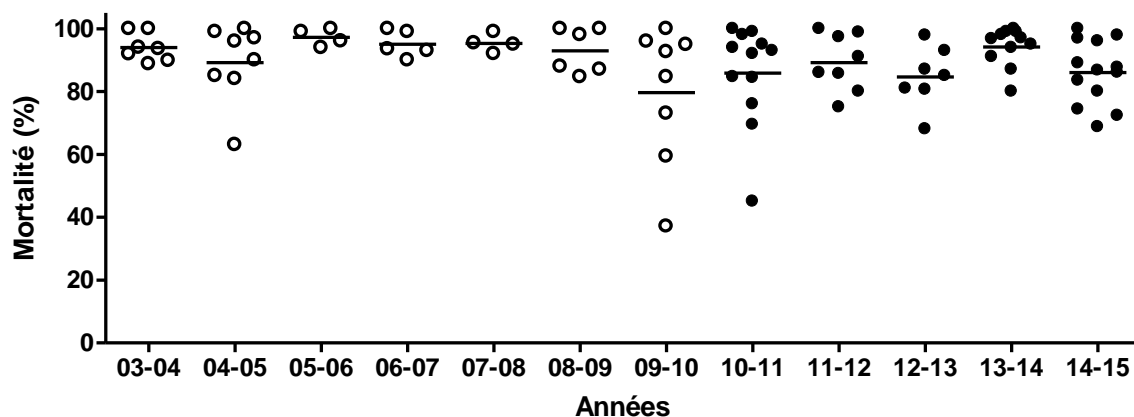


Figure 5 : Evolution de la mortalité d'*Ae. aegypti* soumis à la deltaméthrine sur le grand Nouméa entre 2003 et 2015.

L'utilisation du malathion et de la deltaméthrine, deux insecticides à modes d'action différents, semble avoir permis de gérer l'évolution de la résistance à la deltaméthrine à Nouméa. Cette situation reste cependant fragile et les populations n'ont jamais retrouvé une parfaite sensibilité à cet insecticide. En cas d'épidémie, et du fait de la suspension du malathion, seule la deltaméthrine sera appliquée en traitement de LAV, ce qui conduira certainement à une forte sélection de la résistance à Nouméa.

### III – Surveillance entomologique aux frontières

#### III.1 – Contexte

La faune culicidienne de Nouvelle-Calédonie se compose de 19 espèces décrites, parmi lesquelles seul *Ae. aegypti* représente aujourd’hui une menace pour la santé publique. En revanche, elle est indemne de moustiques du genre *Anopheles*, vecteurs potentiels du paludisme, ainsi que de plusieurs espèces d’*Aedes* dont entre autres *Ae. albopictus*, vecteur particulièrement efficace du Chikungunya ou encore *Ae. polynesiensis*, vecteur de filariose lymphatique. Ces espèces sont présentes dans des pays voisins avec lesquels des liaisons aériennes et maritimes sont fréquentes.

La surveillance entomologique aux frontières réalisée par l’IPNC s’inscrit dans le cadre du Règlement Sanitaire International (RSI). Le but de cette surveillance est de renseigner les autorités de santé sur la présence de vecteurs aux points d’entrée internationaux, et de surveiller l’introduction d’espèces vectrices exogènes (e.g. *Anopheles sp.*, *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis*...).

#### III.2 - Surveillance de l’Aéroport International de La Tontouta

L’Aéroport International fait l’objet d’une surveillance depuis 1979. Dans le cadre de cette surveillance, au cours de missions ayant lieu une semaine sur deux, sont mis en œuvre 6 pièges lumineux à dégagement de CO<sub>2</sub>, et trois séances de captures sur « appât humain » sont réalisées.

Un total de 12 913 moustiques adultes a été capturé suite aux 27 missions de surveillance entomologique de l’année 2015. Tous les moustiques ont été identifiés comme appartenant à la faune habituelle de Nouvelle-Calédonie. Il n’y a donc aucune introduction d’espèce exogène à signaler. De plus, seuls 38 spécimens d’*Ae. aegypti* ont été capturés en 2015, représentant 0,3% de l’ensemble des captures.

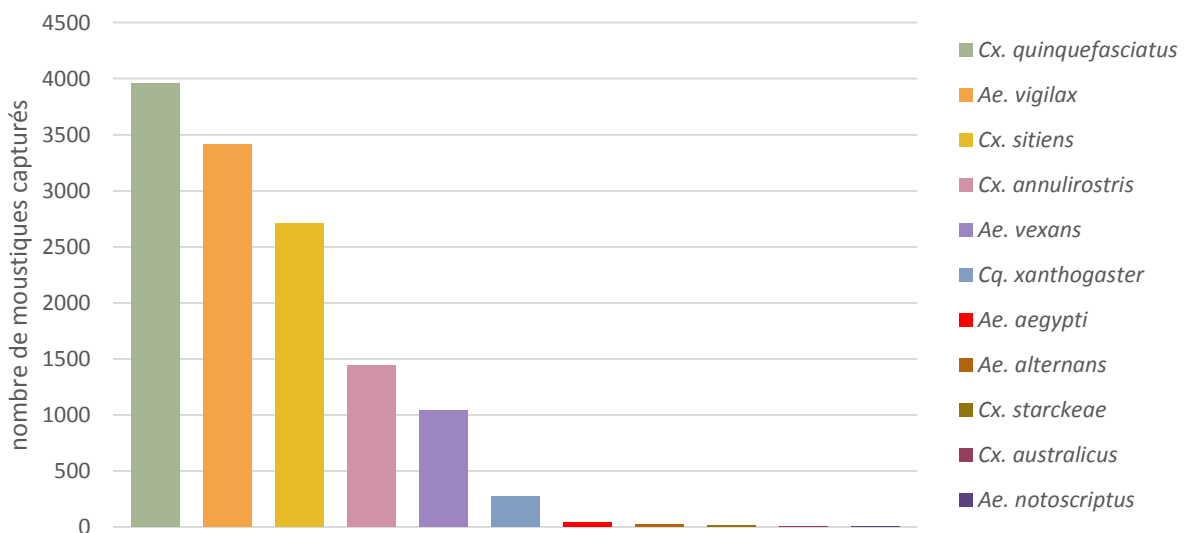


Figure 6 : Répartition par espèce des moustiques capturés sur la zone aéroportuaire de Tontouta en 2015.

#### III.3 - Surveillance des zones portuaires de Nouméa

Les six zones portuaires de Nouméa surveillées en continu sont les suivantes :

1. Le port des carburants de Numbo, géré par la société Mobil.
2. Le port de la cimenterie de Numbo, géré par la société Tokuyama.
3. Le port de la Société Le Nickel.

4. Le Port Autonome de la Nouvelle-Calédonie.
5. La marina de Port Moselle.
6. La base Navale de la Pointe Chaleix.

La surveillance s'exerce sur un rythme hebdomadaire au moyen de pièges pondoirs collants (PPC) et de pièges lumineux à dégagement de CO<sub>2</sub>.

En 2015, un total de 2250 moustiques adultes ont été identifiés dans le cadre de la surveillance des zones portuaires, dont 1810 provenant des pièges lumineux et 440 des PPC. Ces moustiques appartiennent à 8 espèces réparties en 2 genres.

Un total de 136 adultes *Ae. aegypti* ont été capturés. Ils proviennent essentiellement du voisinage du Port Autonome et du Port Moselle, proche des zones urbaines de Nouméa, et de la cimenterie de Numbo. Comme pour la zone aéroportuaire de Tontouta, aucune introduction d'espèce exogène n'a été détectée.

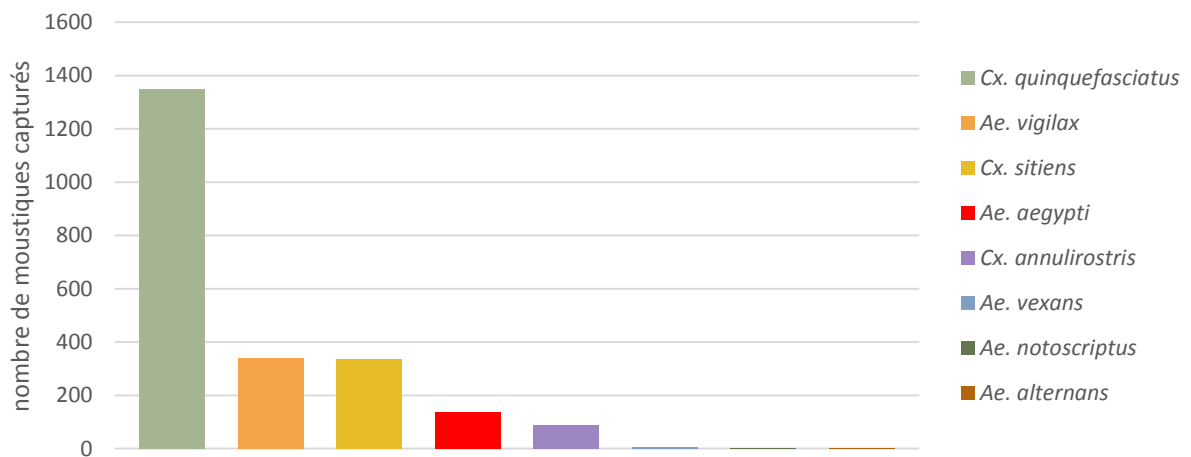


Figure 10 : Répartition par espèce des moustiques capturés sur les zones portuaires en 2015.

#### IV – Appuis aux études menées par la DASS-NC

Dans le cadre d'un projet mené par la DASS-NC sur l'évaluation d'une stratégie d'auto-dissémination du pyriproxyfène, l'IPNC fournit un appui technique aux équipes en charge de ce projet. L'objectif général de ce projet est d'évaluer la faisabilité d'une telle stratégie en Nouvelle-Calédonie et son efficacité en terme de contrôle des populations d'*Ae. aegypti*. L'URE-EM participe à la production du matériel vivant pour les expériences de laboratoire et à la préparation des futurs essais de terrain, en réalisant un suivi des densités d'*Ae. aegypti* adultes sur deux quartiers de Nouméa.



Laboratoires en charge de la surveillance : Laboratoire de sérologie et immunologie & Unité de recherche et d'expertise Dengue et arboviroses.

Responsables : Ann-Claire Gourinat / Myrielle Dupont-Rouzeyrol

Collaborateurs : Antoine Biron / Olivia O'Connor

Financements : DASS-NC, IPNC

### Ce qu'il faut retenir pour 2015

3196 prélèvements ont été adressés au laboratoire de l'IPNC

**-Dengue :**

- 20 cas confirmés en RT-PCR (0,6%) sur 3196 demandes
- Circulation à bas bruit en saison chaude de virus DENV-1

**- Chikungunya :**

- 24 cas confirmés : 1 cas autochtone et 23 cas importés
- Proportion de positifs en RT-PCR :0,5% en sérologie 1,8%

**- Zika :**

- 125 cas autochtones confirmés (14%) sur 898 RT-PCR réalisées

## I –Stratégie de diagnostic biologique des arbovirus

### I.1 Tests disponibles – Dengue et Chikungunya

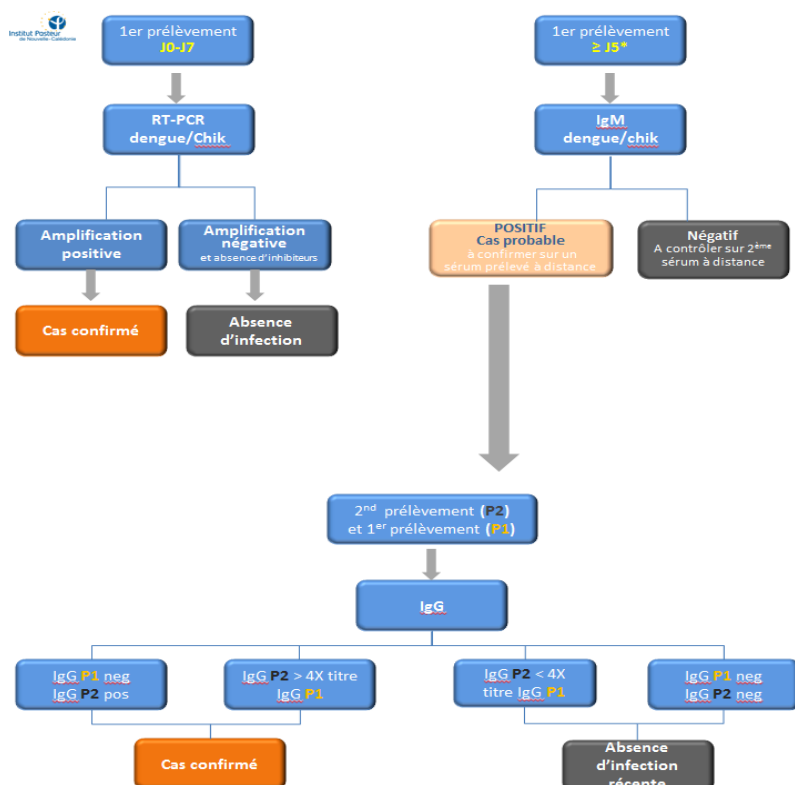


Figure 1 - Algorithmie diagnostique recommandé pour le diagnostic biologique de la dengue et du virus Chikungunya en fonction du délai d'apparition des signes cliniques. (IPNC 2015)

Cet algorithme diagnostique a été établi à partir des recommandations du groupe d'expert de l'HAS (Haute Autorité de Santé) et adapté au niveau local par l'IPNC en accord avec la DASS-NC.

En 2015 le système de surveillance biologique de la dengue et du Chikungunya était basé sur deux approches diagnostiques en fonction de la date d'apparition des premiers symptômes :

- pour les prélèvements précoces sur la RT-PCR dengue/Chikungunya en temps réel (*Warrilow et al., 2002 et Pastorino et al., 2005*)
- pour les prélèvements tardifs sur la sérologie IgM et IgG (Panbio\*) pour la dengue, et sur la sérologie IgM (NovaTec\*) en dépistage pour le Chikungunya puis en cas de résultat positif confirmation en technique MAC-ELISA développée par le CNR arbovirus.

Les prélèvements positifs en RT-PCR dengue de dépistage étaient ensuite systématiquement typés en RT-PCR temps réel multiple (*Johnson et al., 2005*).

## **I.2 Tests disponibles – Zika**

Depuis octobre 2013 le diagnostic biologique du virus Zika a été mis en place à l'IPNC. Celui-ci est uniquement basé sur une RT-PCR en temps-réel Zika (adaptée de *Lanciotti et al., 2008*). La sérologie IgM et IgG n'est pas réalisée au laboratoire en routine. La sérologie IgG a pu être réalisée exceptionnellement par l'Unité de Recherche et d'Expertise sur la Dengue et autres Arboviroses (URE-DA) lors d'une étude rétrospective sur le syndrome de Guillain-Barré.

Au-delà de 7 jours suivant l'apparition des signes cliniques aucun test de dépistage du virus Zika n'est pour l'instant proposé en routine. Cependant, une RT-PCR sur urine pourrait être une alternative pour les patients se présentant pour un diagnostic tardif (*Gourinat et al., 2015*).

## **II - Réseau de surveillance biologique des arbovirus**

### **II.1 Organisation générale du réseau**

La surveillance biologique repose sur l'analyse des prélèvements sanguins adressés à l'IPNC pour suspicion d'infection par un arbovirus, qui sont accompagnés d'une fiche de renseignements cliniques (disponible sur le site de la DASS-NC). La date de début des signes cliniques renseignée par le prescripteur, permet de choisir le test biologique le plus adapté selon l'algorithme diagnostique (Fig.1).

En cas de résultat positif en RT-PCR ou sérologie, le laboratoire de l'IPNC transmet le jour même les coordonnées du patient à la DASS-NC qui centralise les données et se charge d'informer les structures de lutte anti-vectorielle au SIPRES (Service d'Inspection et de Prévention des Risques Environnementaux et Sanitaires) pour Nouméa et aux services techniques de la commune pour les agglomérations hors Nouméa.

### **II.2 Stratégie de surveillance biologique**

La surveillance biologique de la dengue et du Chikungunya était réalisée sur toutes les demandes accompagnées d'une fiche réseau et les examens pris en charge à 100% par la DASS-NC. Pour le Zika, un réseau de surveillance restreint à 30 médecins sentinelles a été mis en place par la DASS-NC depuis l'épidémie de 2014 (Fig.2). De plus pour tous les patients avec une notion de retour de voyage récent, une RT-PCR Zika était réalisée avec une prise en charge complète.

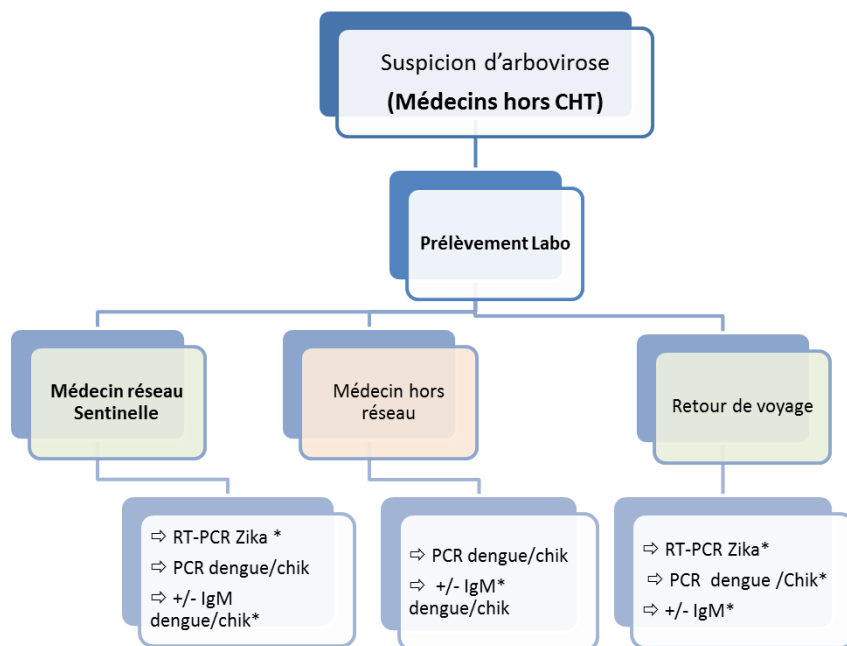


Figure 2 - Stratégie de surveillance biologique des arbovirus en période inter-épidémique-IPNC/DASS-NC 2015

### 2.3 Renseignements obtenus des fiches du réseau sentinelle

Les demandes sont accompagnées d'une fiche réseau sentinelle, avec en particulier la date de début des symptômes qui permet de déterminer l'examen diagnostique le plus pertinent (Fig.1). Parmi les 2511 demandes adressées par les médecins ayant complété une fiche réseau, cette information étaient renseignées dans 97.8 % des cas (contre 79% en 2013).

On constate que les fiches de renseignements sont de mieux en mieux complétées par les médecins et que les tests biologiques réalisés sont alors plus adaptés à la situation clinique du patient.

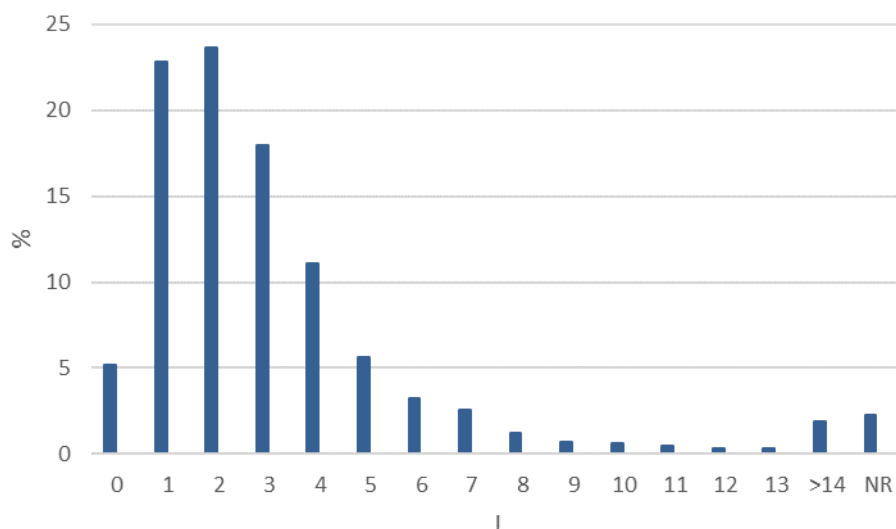


Figure 3 - Répartition de la date de début des symptômes au moment du prélèvement en jour (J) obtenus à partir des fiches de renseignement du réseau de surveillance-IPNC-2015

Parmi les 2511 demandes venant du réseau, on remarque que la majorité des patients sont allés consulter au début de la maladie, puisque 87% des patients se sont fait prélever entre J0 et J5 (Fig.4).

### III – Démarche qualité

Dans le cadre de la démarche d'accréditation du LBM, le laboratoire de diagnostic de sérologie-biologie moléculaire de l'IPNC participe tout au long de l'année à des contrôles de qualité externes spécifiques. Ces contrôles de qualité sont proposés par le QCMD (Quality Control For Molecular Diagnosis), l'OMS, le Centre National de Référence (CNR) des arbovirus et l'ENIVD (European Network for Diagnostics of Imported Viral Diseases). Ces contrôles de qualité externe concernent les sérologies et les RT-PCR dengue/Chikungunya. Les résultats obtenus à ces contrôles ont tous été satisfaisants, les différents prélèvements reçus ont pu être identifiés avec succès.

### IV – Activité du Laboratoire

#### IV.1 Résultats globaux du laboratoire pour la Dengue

Tableau 1 - Activité diagnostique de 2012 à 2015 en Nouvelle-Calédonie : résultats concernant la dengue (Surveillance biologique des arboviroses-IPNC)

	2012	2013	2014	2015
Demandes réseau	2510	17538	6818	<b>2511</b>
hors réseau	1551	5026	1434	<b>685</b>
total	<b>4061</b>	<b>22564</b>	<b>8252</b>	<b>3196</b>
Cas confirmés	654	8550	178	<b>20</b>
Cas probables	52	1384	128	<b>6</b>
% de positivité	17,4	44,0	3,7	<b>0,8</b>

#### *Caractéristiques et évolution des cas de dengue*

L'année 2015 a été marquée par la présence d'une circulation du virus DENV-1 à bas bruit. La majorité des cas autochtones détectés l'ont été pendant le 1<sup>er</sup> quadrimestre de l'année (11 cas sur 14), puis 2 cas ont été notifiés en saison fraîche, suivi d'une réapparition de rares cas en fin d'année (Fig.4). Sur les 3196 demandes adressées au laboratoire pour suspicion d'infection par un arbovirus, **2808 RT-PCR** et **672 sérologies IgM** ont été réalisées. On observe une augmentation significative du nombre de demandes au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, étroitement corrélée à la situation épidémique du virus Zika (pic en mars-avril), car une recherche active des cas de dengue et d'infection par le virus Chikungunya était faite chez tous les patients du réseau ouvert, présentant des signes cliniques d'arbovirose.

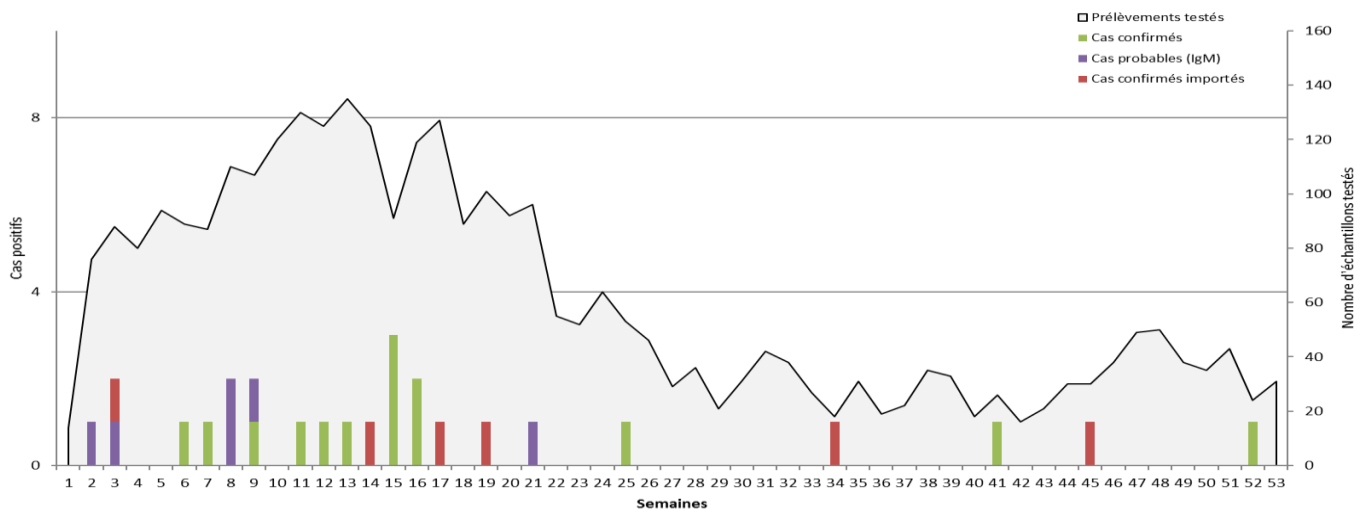


Figure 4 - Répartition par semaine des cas positifs de Dengue (en RT-PCR et sérologie), des RT-PCR dengue, des demandes et des pools RT-PCR dengue/Chikungunya en 2015 en Nouvelle-Calédonie.

Parmi les cas probables (IgM positifs isolés), les explorations nécessaires (sérologie IgG sur une paire de sérum) n'ont pu être réalisées que pour 8 patients, ce qui a permis d'exclure ces cas. Pour 6 autres patients cette exploration complémentaire n'a pu être menée. Une positivité isolée des IgM peut correspondre à des réactions croisées avec d'autres virus (comme le virus Zika), à une réelle primo-infection ou infection secondaire par le virus de la dengue. La sérologie IgG sur une paire de sérum est indispensable pour conclure au niveau biologique à un cas confirmé.

Parmi les **20 cas positifs en RT-PCR**, 60% (12 cas) ont été diagnostiqués entre J1 et J3. Toutes les demandes avaient bien été renseignées et aucun sérum au-delà de J7 n'a été retrouvé positif en RT-PCR dengue.

### Typage et cas d'importation

En 2015, 20 typages ont été réalisés sur les cas positifs en RT-PCR de dépistage, de manière à détecter rapidement la circulation d'un nouveau sérotype. Parmi ces typages, 16 étaient positifs pour le virus DENV-1 dont 2 importés de Polynésie française et Bali, 1 cas en DENV-2 (retour de Bali), 1 en DENV-3 (retour d'Indonésie) et 1 en DENV-4 (retour de Thaïlande). Un cas de retour du Laos n'a pu être typé en raison d'une charge virale trop faible.

Les cas importés de DENV-2, DENV-3 et DENV-4 n'ont pas été à l'origine de cas secondaires en raison peut-être d'une communication rapide des résultats à la DASS-NC suivi d'une lutte anti-vectorielle intense autour des cas.

### IV.2 Analyse de l'activité de diagnostic du virus Chikungunya

La surveillance biologique du virus Chikungunya a été très active en 2015 et a permis de détecter 23 cas importés de Polynésie française en début d'année ainsi qu'un cas autochtone secondaire aux cas importés.

Tableau 2 - Activité de diagnostic du virus Chikungunya de 2012 à 2015 (IPNC)

	2012	2013	2014	2015
IgM Chikungunya	218	461	1288	547
IgG Chikungunya	NR	11	2	4
RT-PCR Chikungunya	785	1782	2964	2643
Cas confirmés en RT-PCR	0	31	36	<b>14</b>
cas confirmés en IgM/IgG			2	0
Cas probables (IgM)			3	<b>10</b>

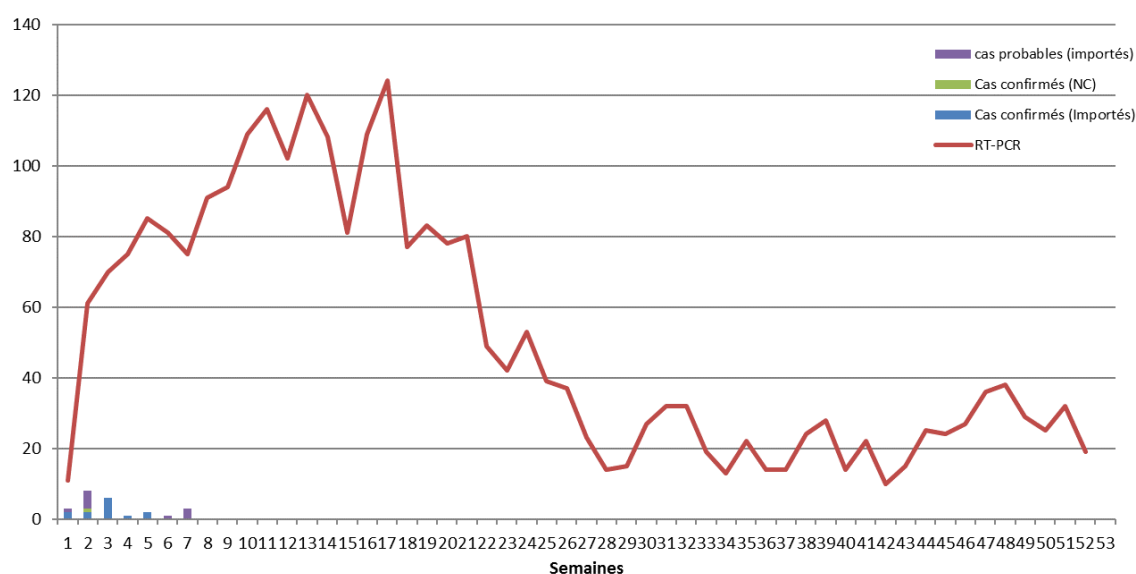


Figure 5 - Répartition par semaine des cas positifs d'infection à virus Chikungunya (en RT-PCR et sérologie en 2015 en Nouvelle-Calédonie).

Le nombre d'examen réalisé (RT-PCR et sérologies Chikungunya) est aussi étroitement corrélé à la situation épidémique du virus Zika (pic en mars-avril), car une recherche active des cas de Chikungunya et de dengue était faite chez tous les patients du réseau. Une circulation du Chikungunya dans la zone Pacifique en 2014 ainsi qu'en Polynésie française en fin d'année a été signalée par la CPS ; une recherche active des cas de retour de voyage de ces zones avait été mise en place par les autorités sanitaires. Des mesures de lutte anti-vectorielle étaient ensuite systématiquement déployées autour des cas positifs. Ces actions ont probablement participé à la limitation de cette épidémie malgré un contexte climatologique favorable, mais d'autres hypothèses seraient à explorer.

### IV.3 Analyse de l'activité de diagnostic du virus Zika

La Nouvelle-Calédonie a fait face en 2014 à sa première épidémie liée au virus Zika avec 1380 cas confirmés. Cette circulation virale avait atteint son pic épidémique entre février et mai 2014, puis en saison fraîche de rares cas avaient été isolés. En début d'année 2015 une circulation active du virus a été constatée (Fig.6) avec un taux de positivité de 37% au pic de ce rebond épidémique.

Tableau 3 - Activité de diagnostic du Zika de 2013 à 2014 (IPNC)

	2013	2014	2015
RT-PCR Zika	90	5541	898
Cas importés	19	8	12
Cas confirmés (NC)	0	1380	125
Total cas confirmés	19	1388	<b>137</b>

Une surveillance biologique de la circulation du virus par RT-PCR était réservée uniquement aux médecins du réseau sentinelle restreint (30 praticiens). Ce système a permis de confirmer **137 cas** dont **125 cas autochtones**. Les 12 cas importés provenaient de la zone Pacifique (Vanuatu, Polynésie française) et d'Indonésie (1cas).

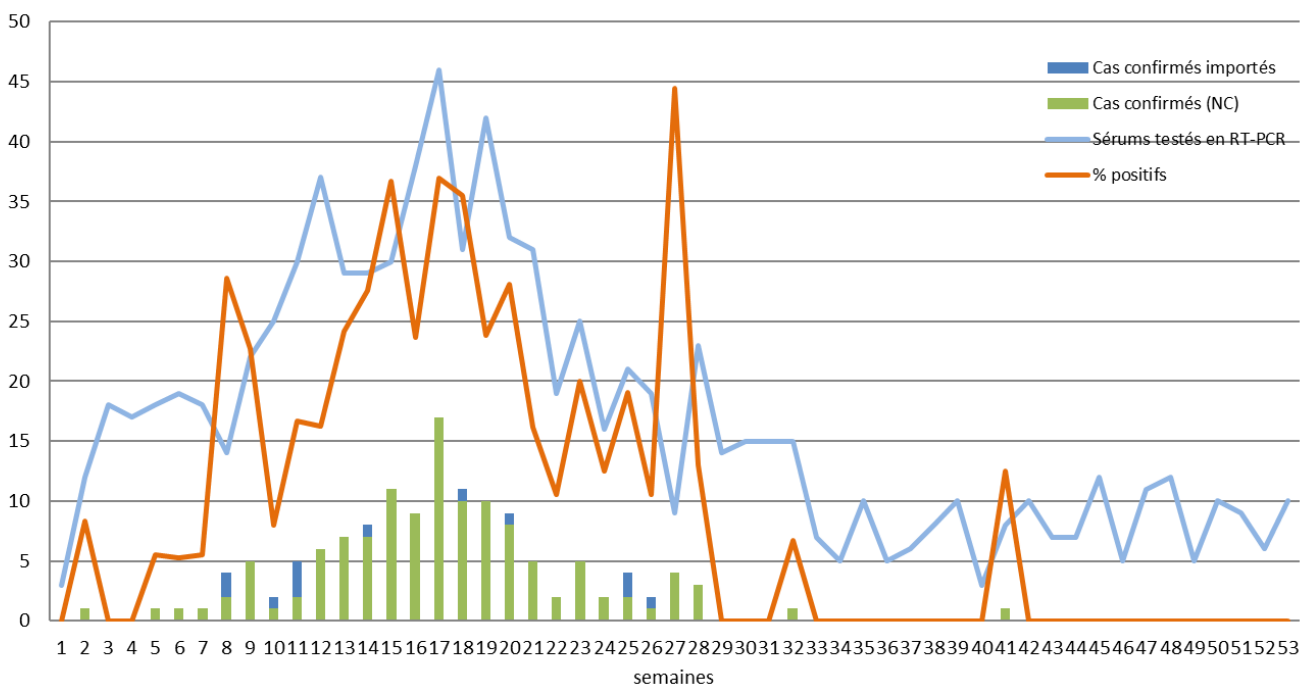


Figure 6 - Répartition par semaine des cas confirmés de Zika et des demandes de RT-PCR en 2015 en Nouvelle-Calédonie (IPNC-2015).

## V – Activité d’expertise : suivi moléculaire des souches

En 2015, la Nouvelle-Calédonie fut concernée par une circulation du virus Zika d’une part, et du virus de la dengue de type 1 (DENV-1), d’autre part. Ces deux arbovirus sont des flavivirus appartenant à la famille des *Flaviviridae*. Sur la base de la séquence nucléotidique du gène codant l’enveloppe (gène E), on peut distinguer différentes lignées phylogénétiques selon leur origine géographique au sein de ces virus. Ainsi le virus Zika se répartit en deux lignées distinctes, la lignée asiatique et la lignée africaine. Dans le cas du DENV-1, on distingue 5 lignées aussi appelées génotypes : 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).

### **V.1 Suivi moléculaire des souches de DENV-1 à l'origine des cas autochtones de 2015**

Concernant la dengue, l'analyse phylogénétique des souches de DENV-1 circulant en Nouvelle-Calédonie a mis en évidence la présence du génotype I (comme en 2013 et 2014). Cependant, les souches de DENV-1 de 2015 sont phylogénétiquement différentes des souches de DENV-1 isolées en Nouvelle-Calédonie en 2013 et 2014. En effet, les souches de DENV-1 de 2015 analysées se regroupent toutes au sein d'une même lignée dans laquelle on retrouve des souches de DENV-1 isolées en 2014 en Chine et au Japon. Ces données laissent supposer que la circulation de DENV-1 de 2015 en Nouvelle-Calédonie serait due à une introduction d'une souche de DENV-1/génotype I en provenance d'Asie.

### **V.2 Suivi moléculaire des souches de ZIKV à l'origine des cas autochtones de 2015**

Les travaux menés sur les souches de ZIKV à l'origine des cas autochtones en 2015 ont montré qu'elles appartenaient à la lignée asiatique. Ces souches sont phylogénétiquement proches des souches de ZIKV isolées en 2014 en Nouvelle-Calédonie.

En complément de la surveillance biologique des cas d'arboviroses, la surveillance moléculaire des souches de DENV, ZIKV ou CHIKV circulant en Nouvelle-Calédonie est une activité essentielle. Les informations que nous avons pu obtenir suite à l'analyse phylogénétique des différents isolats de DENV ou de ZIKV nous permettent d'établir que pour le moment les épidémies en Nouvelle-Calédonie sont dues à une introduction de virus en provenance soit d'un pays du Pacifique, soit d'Asie. Ces informations ont à chaque fois pu confirmer les données épidémiologiques (cas index identifiés) ou si ces informations n'étaient pas connues, elles peuvent informer les autorités de santé sur une possible voie d'introduction du virus en Nouvelle-Calédonie. Ces données moléculaires sont à corréliser aux données obtenues sur les capacités de transmission des arbovirus par le vecteur *Aedes aegypti* et à intégrer dans une analyse globale du risque vis-à-vis de l'immunité de la population calédonienne pour ces arboviroses.



Laboratoire en charge de la surveillance : Laboratoire de sérologie et immunologie

Responsable : Ann-Claire Gourinat

Collaborateur : Antoine Biron

Financements : DASS-NC, CHT, IPNC

### Ce qu'il faut retenir pour 2015

La majeure partie des 1128 prélèvements reçus à l'IPNC provenait de patients CHT (82%).

Plus forte circulation des virus grippaux en saison fraîche (S27-S53) avec + de 75% des cas diagnostiqués sur cette période.

Les souches circulantes étaient quasi toutes apparentées aux souches B/Phuket/3073/2013 et B/Brisbane/60/2008-like couverte par le vaccin tétravalent 2015.

Absence de résistance des souches grippales aux antiviraux.

### I - Rôle de l'IPNC dans la surveillance épidémiologique de la grippe en NC

La surveillance épidémiologique de la grippe est sous la responsabilité de la DASS qui gère le Réseau sentinelle grippe ; dans ce cadre, l'IPNC est chargé de la surveillance biologique de la grippe par l'identification des cas de grippe (type, sous-type).

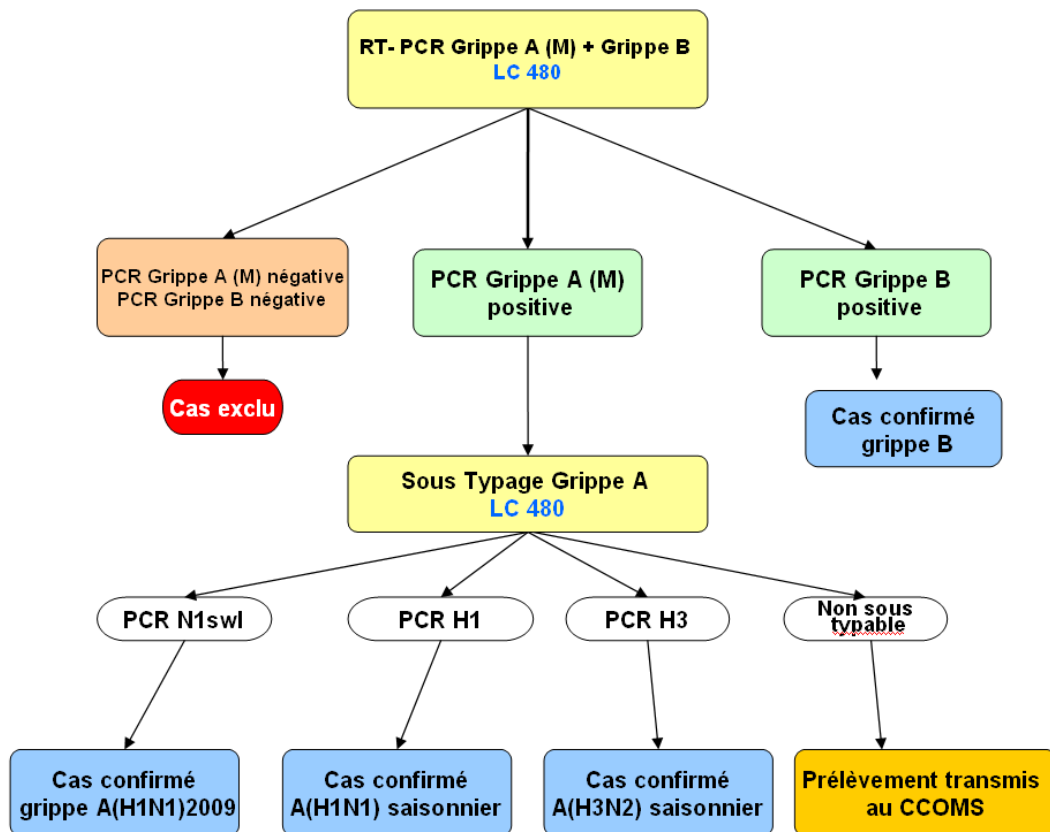
Les prélèvements reçus par l'IPNC pour le diagnostic de la grippe proviennent essentiellement de deux sources :

- (1) Le Réseau sentinelle (DASS) : Les prélèvements respiratoires issus des 15 centres du Réseau sentinelle grippe (écouvillon nasal et pharyngé) accompagnés d'une fiche de renseignement clinique sont transmis à l'IPNC. En parallèle, le nombre des consultations des syndromes pseudo-grippaux sont transmis par les centres sentinelles à la DASS-NC (une vingtaine de médecins). L'IPNC réalise sur les prélèvements respiratoires reçus une RT-PCR grippe A et grippe B. Les résultats et les fiches de renseignements sont transmis à la DASS-NC de façon hebdomadaire
- (2) Le CHT pour les patients hospitalisés.  
Les cliniciens du CHT font parvenir à l'IPNC les mêmes types de prélèvement pour le diagnostic des cas suspects de grippe hospitalisés dans les services.

### II - La stratégie diagnostique à l'IPNC

Elle est basée sur la RT-PCR en temps réel réalisée sur tous les prélèvements respiratoires reçus à l'IPNC (Fig 1).

En cas d'augmentation anormale du nombre de syndromes pseudo-grippaux négatifs en RT-PCR grippe, des investigations supplémentaires peuvent être menées à la demande de la DASS-NC. Une PCR multiplex recherchant différents virus respiratoires est alors mise en œuvre pour explorer de nouvelles étiologies.



*Figure 1 - Stratégie de dépistage de la grippe saisonnière par RT-PCR à l'IPNC*

L'IPNC a la capacité de réaliser la recherche des virus aviaires A/H5N1 et H7N9 qui serait alors réalisée en laboratoire P2+, en cas de suspicion lorsque des facteurs de risques prédéfinis bien précis sur des éléments épidémiologiques connus sont remplis. Un sous-typage est alors réalisé en RT-PCR en temps réel selon le protocole établi par les CDC américains. En l'absence de demande et donc de suspicion, des exercices de simulation sont réalisés pour maintenir la technicité et les capacités des équipes de diagnostic au travail en laboratoire P2+.

Enfin, l'IPNC participe au contrôle de qualité externe de l'OMS, du CDC et a obtenu d'excellents résultats en 2015, puisque toutes les souches grippales A(H5N1), A(H7N9), A et B saisonniers ont été correctement identifiées.

### III - Les résultats pour l'année 2015

#### III.1. Origine des prélèvements

En 2015, sur les 1128 prélèvements reçus, 208 (18 %) provenaient du Réseau sentinelle et la grande majorité (82 %) du CHT.

Le pourcentage de cas positifs parmi les prélèvements reçus en 2015 était de 13% pour ceux provenant du CHT (exhaustivité de cas suspects) et de 26% pour ceux provenant du Réseau, cette disparité pourrait traduire un biais de recrutement au sein du réseau sentinelle.

### III.2. Les différents types de virus grippaux : résultats globaux

**Tableau 1** : distribution des échantillons traités à l'IPNC selon l'année et les résultats du typage (IPNC, diagnostic de la grippe)

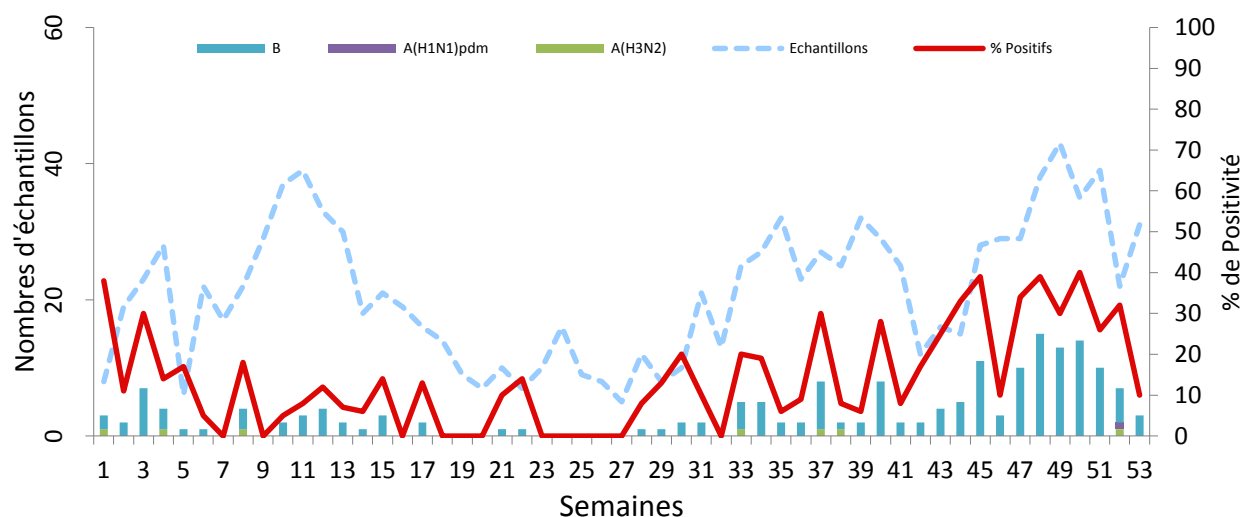
	2012	2013	2014	2015
Nombre d'échantillons	623	732	1071	1128
A(H3N2)	74	13	136	7
A(H1N1)pdm	2	58	98	1
B	72	2	38	172
Total positif	148	73	272	180
% positivité	24 %	10 %	25 %	16 %

La demande de diagnostic de 2015 est légèrement supérieure à celle de 2014 avec une augmentation de 5% du nombre total de PCR réalisées.

En revanche, le nombre de cas positifs a été diminué de 51% par rapport à l'année 2014 avec un pourcentage de positivité globale de 16% sur l'année.

L'année 2015 a été marquée par une circulation des virus de la grippe B tout au long de l'année avec une circulation plus intense à partir de la semaine 33 (Fig.2).

Les souches circulantes étaient quasi toutes apparentées aux souches B/Phuket/3073/2013 et B/Brisbane/60/2008-like, souches couvertes par le vaccin quadrivalent de la saison 2015-2016, hémisphère Nord.



**Figure 2** - Nombre hebdomadaire de prélèvements nasopharyngés, pourcentage de positivité, types et sous-types d'Influenza en 2015 (IPNC-2015).

### III.3. Analyse virologique des sous-types circulants et étude de la résistance aux antiviraux

L'IPNC a transmis 132 souches au CCOMS grippe de Melbourne (Centre collaborateur de l'OMS) pour la réalisation de tests d'inhibition de l'hémagglutination afin de connaître les souches auxquelles les virus sont apparentés et leurs niveaux de résistance aux antiviraux.

L'étude de la résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase n'a pas permis de détecter de résistance des souches calédoniennes vis-à-vis des 4 principales molécules testées (Zanamivir, Oseltamivir, Peramivir et Laninamivir).

#### **III.4. Sous-types circulant en Nouvelle-Calédonie et composition du vaccin**

L'année 2015 a montré une circulation de souches majoritairement de type B (95.6%) apparentées aux souches B/Phuket/3073/2013 et B/Brisbane/60/2008 qui circulaient déjà fin 2014.

La souche virale B/Brisbane/60/2008 a été majoritairement observée en deuxième partie de saison, démontrant l'intérêt des recommandations internationales à utiliser un vaccin tétravalent contenant cette souche.

Pour rappel :

#### **Composition du vaccin trivalent grippal saisonnier Hémisphère sud (2015)**

A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, souche responsable de la dernière pandémie grippale, apparue en 2009, sans changement par rapport à la dernière saison ;

A/Switzerland/9715293/2013 au lieu de la souche A/Texas/50/2012 (H3N2), recommandée en 2014 ;  
B/Phuket/3073/2013, au lieu de la souche B/Massachusetts/2/2012 recommandée en 2014.

NB : Des vaccins quadrivalents contenant un deuxième virus de la grippe B sont disponibles également car il existe deux lignées de virus B différentes sur le plan antigénique (lignées Yamagata et Victoria). La protection vaccinale est améliorée si le vaccin contient une souche de chaque lignée. La souche B/Phuket/3073/2013, recommandée pour le vaccin trivalent dans l'hémisphère Sud, appartient à la lignée Yamagata ; les vaccins anti-grippaux quadrivalents contiennent en plus la souche B/Brisbane/60/2008, de la lignée Victoria.

#### **IV – Surveillance des virus émergents**

Aucune demande n'a été réalisée au cours de l'année 2015, malgré la circulation du MERS-CoV en Corée du Sud, qui aurait pu conduire certains voyageurs présentant des signes respiratoires au retour de Corée du Sud d'être suspects d'infection.

Laboratoire en charge de la surveillance : Laboratoire de sérologie et immunologie  
Responsables : Dr Ann-Claire Gourinat / Antoine Biron

### Ce qu'il faut retenir pour 2015

- Avec 18 nouveaux patients diagnostiqués ou déclarés à l'IPNC, l'incidence déclarée reste stable comparée à l'année précédente où 20 nouveaux cas avaient été déclarés.
- Introduction d'un nouveau sous-type en Nouvelle-Calédonie : le CRF-60\_BC.
- On observe en Nouvelle-Calédonie une faible prévalence du VIH malgré un taux élevé d'infections sexuellement transmissibles sur le territoire.

L'IPNC est le laboratoire de référence pour la confirmation et le suivi des infections à VIH, pour la Nouvelle-Calédonie (NC). Il est le seul à pratiquer les tests de confirmations HIV-1 et 2 en techniques d'immunoblot et à réaliser la mesure de la charge virale (ARN viral circulant). De plus, l'IPNC tient le fichier "file active VIH" qui regroupe les nouvelles infections diagnostiquées et les patients séropositifs connus arrivant en Nouvelle-Calédonie. Un numéro anonyme est attribué à ces patients, ce qui leur permet de bénéficier de la gratuité des soins, en relation avec leur infection tout en gardant l'anonymat.

### I - Activités de dépistage à l'IPNC

#### I.1 - Données quantitatives

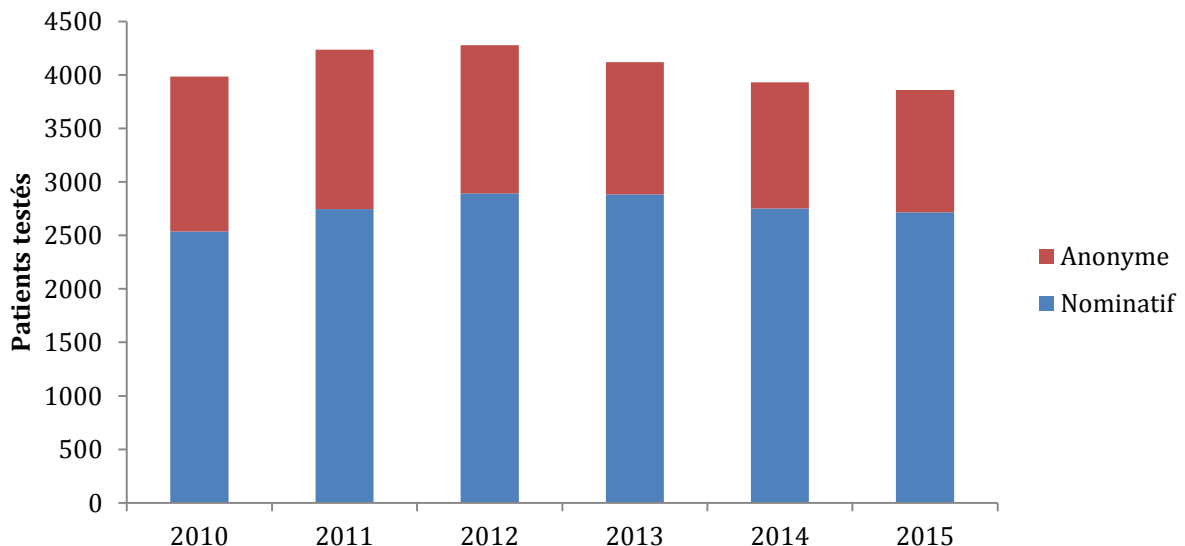


Figure 1- Nombre de patients testés pour une sérologie HIV à l'IPNC de 2010 à 2015

En 2015, 3858 dépistages ont été réalisés. Parmi eux 1143 ont été faits de façon anonyme par les médecins des CDAG et principalement par le Centre Médical Polyvalent de Nouméa (90% des demandes anonymes).

## ***1.2. Données qualitatives***

Durant l'année 2015, **6 nouvelles infections à VIH ont été détectées en Nouvelle-Calédonie** et **12 patients connaissant préalablement leur séropositivité** sont arrivés en NC.

L'origine du prescripteur initial est la suivante pour 6 nouvelles infections :

Centre Hospitalier Territorial (CHT) : 3

Médecins généralistes : 2

CMP Nouméa : 1

A noter que 2 infections ont été dépistées tardivement au stade de maladie opportuniste.

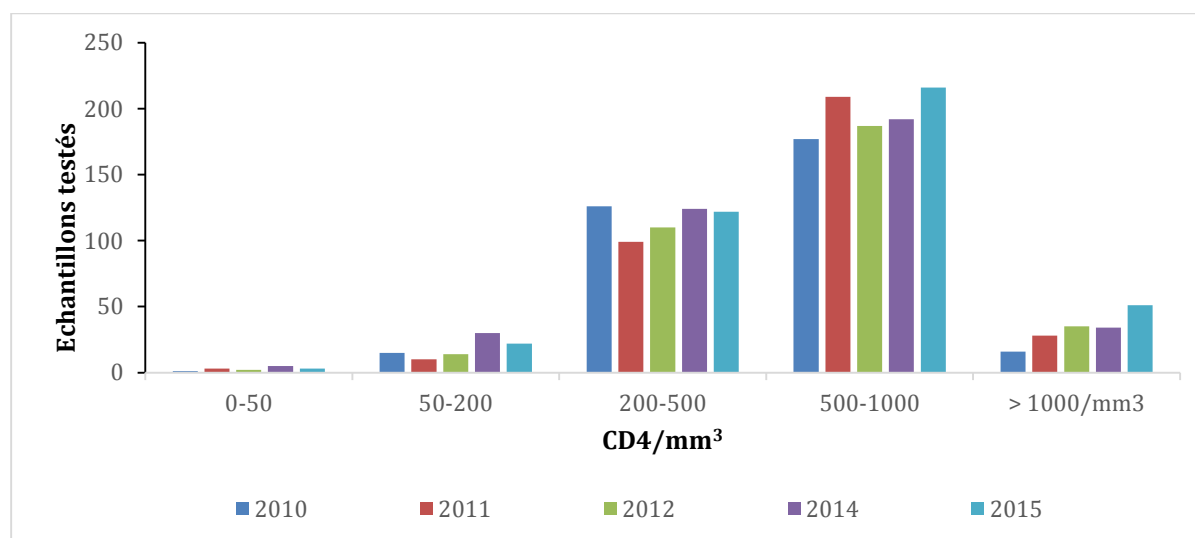
## **II - Examens de suivi à l'IPNC**

Les demandes concernant le suivi des patients porteurs d'une infection HIV sont réalisées par le CMP, le CHT, les laboratoires privés et le centre de prélèvement de l'IPNC.

### ***II.1. Numération des Lymphocytes CD4***

Elle est réalisée par le laboratoire d'hématologie ; la technique utilisée est la cytométrie en flux après double marquage immuno-fluorescent CD4/CD3 ou CD8/CD3 sur automate Facscount® (Becton Dickinson™). Cette technique a évolué en juillet 2015 grâce à l'acquisition d'un nouveau Cytomètre de flux FACS Canto II (Becton Dickinson™).

Pour le suivi des patients VIH, **414 demandes ont été traitées** par le laboratoire d'hématologie, chiffre en augmentation par rapport à la moyenne des 4 dernières années (354).



*Figure 2 : Distribution du taux de CD4 par année de 2010 à 2015 chez les patients porteurs d'une infection par le VIH (IPNC)*

En 2015, 2 patients ont présenté une immudépression sévère ( $CD4 < 50/mm^3$ ) dont 1 ignorait sa séropositivité.

## II.2. Charge virale plasmatique

Elle est déterminée par la méthode de quantification de l'ARN du VIH. C'est une technique de PCR basée sur le principe NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification) avec détection en temps réel (Nuclisens Easy-Q HIV1, bioMérieux).

La présence d'ARN viral dans le plasma témoigne d'une répllication virale constante dans l'organisme. La charge virale peut varier dans de nombreuses circonstances : stade de l'infection (primo-infection, phase silencieuse, stade SIDA), en fonction de son traitement (résistance, interactions médicamenteuses, observance...), du sous-type de VIH qui peut être plus ou moins bien détecté en PCR.

En 2015, 487 charges virales ont été réalisées à l'IPNC. Ce chiffre est en légère augmentation par rapport aux années précédentes (399 en 2014).

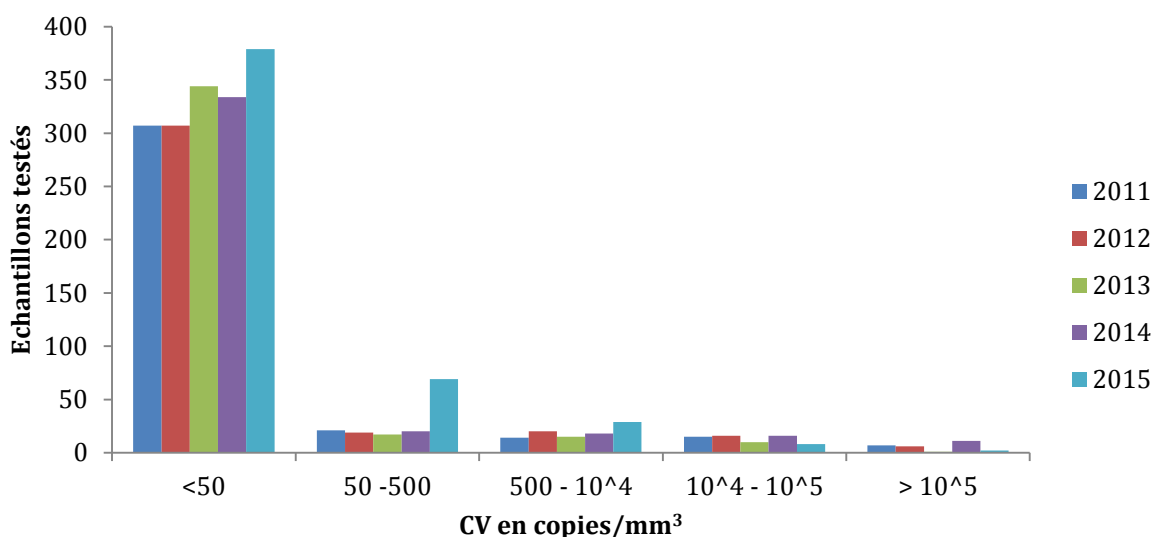


Figure 3 : Charge virale (CV) exprimée en copies/mm<sup>3</sup> répartie par année (IPNC, 2011-2015)

## III - Examens spécialisés

De nouvelles analyses sont venues compléter ces dernières années le suivi des patients séropositifs et peuvent sans conteste aider le clinicien à leur meilleure prise en charge. Il s'agit en premier lieu du génotypage de résistance aux antirétroviraux, du dépistage du HLA B5701 et du test de tropisme CCR5. Avec l'arrivée des inhibiteurs de l'intégrase du VIH, un nouveau test de résistance est maintenant proposé dans le suivi du traitement.

### III.1. Génotypage de résistance aux antiviraux

Pour optimiser la prise en charge médicamenteuse de l'infection VIH, il devient indispensable pour chaque patient de connaître le profil de résistance de leur souche. Depuis 2007, un génotypage de résistance est réalisé de façon systématique chez les patients, avant toute instauration d'un traitement antirétroviral.

Cela permet d'adapter d'emblée le traitement pour les patients ayant été contaminés par une souche présentant des résistances. Cet examen peut être demandé pour les patients en échec thérapeutique afin de modifier efficacement leur traitement, ou dans le but d'observer une restauration de la sensibilité à certains antirétroviraux lorsqu'une fenêtre thérapeutique à un ou à l'ensemble des médicaments est réalisée.

Cet examen est confié au laboratoire CERBA à Paris pour les souches de VIH-1 et au CHU Bichat pour le VIH-2. La technique utilisée par le laboratoire CERBA consiste à établir les séquences nucléotidiques des deux cibles des antiviraux : la Transcriptase Inverse et la Protéase (Trugene, Bayer). La recherche des mutations associées à un phénotype de résistance est ensuite effectuée par comparaison avec une banque de données actualisées (algorithmes ANRS). Ce génotypage ne peut être réalisé que si la charge virale circulante du patient est supérieure à 100 copies/ml. Lorsque la CV est indétectable, il peut cependant être réalisé par le CNR VIH du CHU de Rouen lors d'un contexte particulier.

En 2015, 22 demandes interprétables ont été transmises au laboratoire CERBA et 9 patients (41%) ont présenté au moins une résistance à un des antirétroviraux contre 44% en 2014.

Avec l'apparition de nouveaux antiviraux comme les inhibiteurs de l'intégrase (dolutégravir, elvitégravir, raltégravir), la demande spécifique de recherche de résistance peut être demandée en cas d'échec thérapeutique d'un premier traitement. Cette analyse est transmise au laboratoire de virologie de l'hôpital St Louis.

- 3 demandes ont été réalisées au cours de l'année 2015 avec 100% de souches sensibles. Ces demandes concernent des patients présentant un profil de résistance important vis-à-vis des 3 principales familles d'antirétroviraux.

### ***III.2. Dépistage du HLA B5701***

Ce test permet de mettre en évidence un risque d'hypersensibilité à l'abacavir. En effet, les patients chez lesquels un HLAB5701 est mis en évidence, présentent un risque accru de développer des effets secondaires graves sous traitement par l'abacavir, par rapport aux patients non porteurs de ce HLA. Cette analyse fait désormais partie du bilan initial de tout nouveau patient séropositif en Nouvelle-Calédonie et est envoyée au laboratoire CERBA : 16 demandes ont été transmises et cette recherche a été positive pour 2 patients testés.

### ***III.3. Test de tropisme CCR5***

Le Maraviroc (Celsentri®) est une molécule antagoniste, sélective et réversible du récepteur CCR5, utilisée dans le traitement du VIH en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. La détermination du tropisme viral est nécessaire en préalable au traitement par un antagoniste du CCR5, car ce traitement n'est pas efficace pour les patients infectés par des virus à tropisme autre que R5, c'est-à-dire de type CXCR4.

La détermination du tropisme du VIH-1 est réalisée au laboratoire de virologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP) par un test génotypique. A partir du séquençage de l'ARN viral, des algorithmes informatiques permettent de prédire le phénotype du virus. Une amplification puis un séquençage des boucles V3 de la gp120 des virus plasmatiques du patient constituent la première étape. Différents algorithmes sont appliqués pour déterminer une probabilité du tropisme viral du patient en fonction des séquences amplifiées. En 2015, 3 demandes de détermination du tropisme ont été effectuées et



le résultat n'a pas laissé la possibilité d'utiliser le Maraviroc ; résultat pouvant entre autre être expliqué par le fait que l'infection était déjà installée depuis plus de 10 ans chez ces patients.

### **III.4. ADN proviral**

L'ADN proviral du HIV est détectable par PCR dans le sang périphérique. Contrairement à l'ARN du VIH (ou charge virale), il est détectable en permanence, même sous traitement antirétroviral efficace. Sa recherche permet de confirmer une infection et est utilisée de ce fait chez les nouveau-nés de mères séropositives, chez lesquels la sérologie n'est pas indicative en raison des anticorps maternels et une charge virale ne peut en aucun cas exclure une contamination.

Cette analyse fait désormais partie du bilan de suivi des bébés nés de mères séropositives en Nouvelle-Calédonie et est envoyée au laboratoire CERBA.

Cette analyse peut être également demandée chez un patient traité et non détectable afin d'envisager un génotype de résistance sur le génome intégré du virus. Ces demandes concernent des patients en demande de changement thérapeutique sur effets secondaires notables de la première ligne de traitement ou pour un confort. Malheureusement, la demande a été envisagée pour deux patients en 2015 et malgré la détection positive du génome viral, l'amplification a été un échec, probablement en raison d'une trop faible sensibilité de cette technique.

### **III.5. Dépistage d'ADN de papillomavirus humains génitaux (HPV) potentiellement oncogènes**

En 2015, un dépistage au niveau anal a été réalisé pour **8 patients** dans le cadre du suivi de leur maladie. Ce dépistage est réalisé par le laboratoire CERBA par PCR temps réel (Abbott) pour la détection des principaux HPV oncogènes.

Parmi les 8 patients, 7 portages de génotype 16 considéré à haut risque oncogène ont été observés. Le dernier patient était lui également porteur de 3 génotypes considérés comme à haut risque oncogène (52, 53 et 44). Ces résultats sont particulièrement intéressants pour démontrer l'intérêt de ce dépistage dans le suivi de cette maladie.

## **IV - Données épidémiologiques**

### **IV.1. File active des patients HIV au 31/12/2015**

Le cumul des cas de patients déclarés séropositifs, enregistrés à l'Institut Pasteur depuis 1986 est de 443, dont 228 (51 %) dépistés localement, et 215 connaissant leur statut avant leur arrivée en Nouvelle-Calédonie. Parmi ces patients, on compte 113 femmes, 324 hommes (et 6 patients de sexe non précisé lors de la déclaration).

Année	Dépistés hors NC	Dépistage local	Sexe féminin	Sexe masculin	Inconnu (CDAG)	Total
2015	12	6	4	14	0	18
Cumul 1986-2014	215	228	113 (25%)	324 (73%)	6 (2%)	443

Parmi les patients, on compte 6 enfants contaminés à la naissance (dont 3 dépistés localement et 3 encore suivis en Nouvelle-Calédonie en 2014). Au total, 28 enfants nés de mères séropositives ont été signalés.

#### ***IV.2. Etude des types et sous-types viraux circulant en Nouvelle-Calédonie***

La quasi-totalité des virus sont de type 1, seuls 2 patients étaient porteurs du VIH-2. Le sous-type pour le VIH-1 est réalisé systématiquement par le laboratoire CERBA, lors des demandes de recherche de résistance aux anti-rétroviraux. Parmi les 6 nouveaux patients dépistés en Nouvelle-Calédonie en 2015, 2 étaient apparentés au sous-type B (majoritaire en France), 2 au CRF-01\_AE, 1 au CRF-02\_AG. Un patient a été dépisté porteur d'un nouveau sous-type introduit en Nouvelle-Calédonie, le CRF-60\_BC.

Laboratoire en charge de la surveillance : Laboratoire d'analyse médicale / Unité de Bactériologie expérimentale

Responsable : Julien Colot

Financements : Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie & IPNC

### Ce qu'il faut retenir pour 2015

- **Salmonelles** : 58 souches étudiées dont 1 *S. typhi*, 21 *S. weltevreden* et 20 *S. typhimurium*
- **Gonocoques** : 128 souches étudiées dont 31 souches de sensibilité diminuée à la pénicilline et 7 souches résistantes
- **Méningocoques** : 1 cas de méningite à *N. meningitidis* séro groupe B
- **Vibrio** : 1 souche de *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 appartenant aux "Vibrions non cholériques" et 1 souche de *V. vulnificus*
- **Corynebacterium diphtheriae** : 5 souches non productrices de toxine
- **Legionellose** : 2 nouveaux cas
- **S. aureus producteur de toxine de Panton Valentin (PVL)** : 27 cas positifs sur 36 recherches
- **Antibiorésistance** : Importance épidémiologique des ERV avec une circulation hors des services du CHT

L'IPNC tient lieu de centre de référence en matière de microbiologie. Grâce à ses capacités d'expertises en santé publique et de recherche, l'IPNC concourt à l'alerte des autorités sanitaires devant toute émergence de pathogènes nouveaux ou ayant un nouveau profil de résistance.

En coordination avec la DASS, il contribue à l'identification de phénomènes cliniques ou épidémiques inhabituels, et participe à la mise en œuvre de protocoles adaptés.

### Surveillance des salmonelles

Le nombre de déclaration de salmonelloses humaines est supérieur à celui des années antérieures, avec 58 cas contre 48 en 2014. Un tiers des souches (n=19) ont été collectées par des laboratoires (CHN ou LBM privés).

Les 2 sérogroupes dominants étaient *S. weltevreden* avec 21 isolats et *S. typhimurium* avec 20 isolats. A noter, l'identification en 2015 d'une souche de *S. typhi* responsable de septicémie, provenant d'Ouvéa.

### Surveillance des gonocoques

Le nombre d'infections à gonocoque déclaré était de 128 cas en 2015 (contre 118 en 2014), dont 33 souches transmises par des laboratoires partenaires.

Il a été noté en terme de résistance :

- sensibilité diminuée à la pénicilline : 31 souches (soit 24% contre 28% en 2014)
- résistance à la pénicilline : 7 souches (soit 5.5% contre 2.5% en 2014)
- résistance aux fluoroquinolones : 15 souches (soit 11.8% contre 2.5% en 2014)
- Aucune souche résistante aux C3G

## Autres bactéries

En 2015, les identifications suivantes ayant fait l'objet d'un signalement dans le cadre de la procédure des maladies à déclaration obligatoire :

- 1 méningite à *N. meningitidis* de sérotype B
- 2 cas de légionellose
- 5 cas de sporotrichose
- 5 souches de *C. diphtheriae*, confirmées comme non productrices de toxine par le CNR de l'Institut Pasteur à Paris
- 2 souches de *Vibrio* dont 1 souche de *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 appartenant aux "Vibrions non cholériques" et 1 souche de *Vibrio vulnificus*

## Antibiorésistance

En 2013, suite aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique, concernant la prévention de la transmission croisée des Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques (BHRe), on distingue maintenant les BHRe des « simples » BMR (Bactéries Multi Résistantes).

Le dépistage mis en place en routine au laboratoire de bactériologie de l'IPNC, cible les germes suivants :

- *Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques*
  - *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (ERV)
  - Entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC)
- *Bactéries Multi Résistantes*
  - *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)
  - Entérobactérie productrice d'une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE)
  - *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime (PARC)
  - *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI)
  - *Staphylococcus haemolyticus* résistant à la vancomycine en réa-néonatal (SHARV)

### I - *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine (ERV)

La recherche systématique d'ERV dans les prélèvements rectaux de dépistage a été mise en place à l'IPNC en 2004. Elle a permis, en 2007, d'éviter l'implantation d'*E. faecium* porteurs du gène vanB, identifiés chez 8 patients.

Jusqu'en 2013, nous observions une circulation à bas bruit de ces souches avec quelques cas chaque année provenant majoritairement de patients de retour d'hospitalisation en Australie. Depuis 2014, on note une augmentation du nombre d'isolats d'ERV, qui s'est accentuée en 2015. Pour réduire l'impact de la diffusion de ces souches sur l'activité hospitalière, le CHT a équipé l'IPNC d'un nouvel automate de PCR, le GeneXpert, permettant la détection d'ERV en 2 heures, contre 48h avec les méthodes traditionnelles de culture sur gélose.

En 2015, 69 patients porteurs ERV+ ont été détectés dont 10 patients infectés (2 septicémies, 7 infections urinaires et 1 infection cutanée).

La diffusion de ces souches semble s'étendre au-delà du CHT, puisque 8 des 69 patients ERV+ ont été détectés hors du CHT.

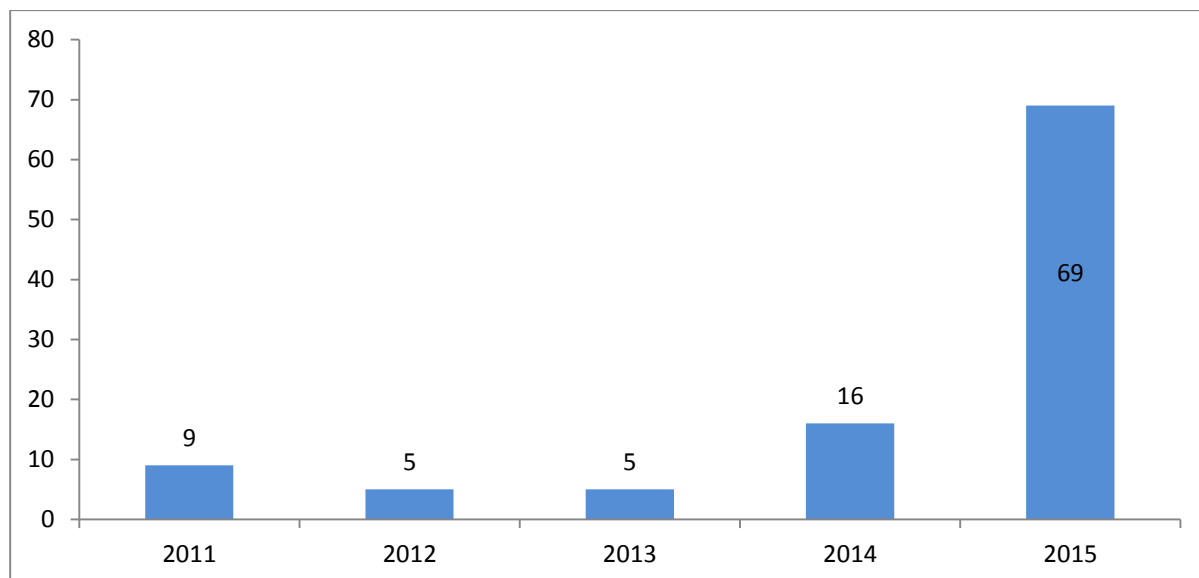


Figure 1 : Evolution du nombre de patients porteurs et/ou infectés par des ERV de 2011 à 2015

## II - Entérobactéries productrices de carbapénèmase (EPC)

Depuis la détection de la première EPC en Nouvelle-Calédonie en 2013, une surveillance renforcée a été mise en place et le dépistage et la confirmation de ces souches « toto-résistantes » se font maintenant en routine au sein du laboratoire de bactériologie par des techniques de biologie moléculaire ciblant les principaux types de carbapénèmases.

A ce jour, 11 souches d'EPC ont été mises en évidence en NC, 4 en 2013 et 2 en 2014 et 5 nouvelles souches en 2015.

Parmi ces 5 nouvelles EPC, 2 ont été responsables d'infection : 1 septicémie et 1 infection urinaire chez un patient de ville. Une EPC a été retrouvée sur un prélèvement de surface dans un bloc opératoire et les 2 dernières souches ont seulement été retrouvées en portage chez des individus sains.

Ces 5 souches sont toutes porteuses du même type de carbapénèmase, IMP-4, que l'on retrouve principalement en Nouvelle-Calédonie et dans la région Pacifique.

La rapidité du dépistage a permis de mettre en place dans les meilleurs délais, les mesures nécessaires d'isolement et de prise en charge des patients porteurs d'EPC et d'éviter ainsi l'apparition de cas secondaires.

## III - *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM)

En Nouvelle-Calédonie, le nombre de SARM est particulièrement élevé, avec des taux d'incidence (nombre de cas pour 1000 journées d'hospitalisation) pouvant aller jusqu'à 5 à 6 fois ceux retrouvés en France métropolitaine. Cette situation s'explique essentiellement par un nombre très important de *Staphylococcus aureus* (SA) retrouvés dans les infections cutanées. Néanmoins, si l'on rapporte le nombre de SARM sur le nombre total de SA isolés, on remarque que cet indicateur en Nouvelle-Calédonie en 2015 (20%) est équivalent à celui des hôpitaux métropolitains, où le taux de SARM fluctue entre 20 et 25%.

## IV - Entérobactéries exprimant une $\beta$ -lactamase à spectre étendu (EBLSE)

En 2015, 144 patients ont été retrouvés infectés par une EBLSE. Les principaux germes BLSE retrouvés étaient : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*.

#### **V- *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ceftazidime (PARC)**

En 2015, la circulation de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la ceftazidime (céphalosporine de 3ème génération) a encore été retrouvée avec 24 patients infectés.

#### **VI - *Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (ABRI)**

En 2015, on note encore une augmentation du nombre d'ABRI, responsable de 20 infections (contre 11 en 2014 et 3 en 2013) : 7 infections urinaires, 6 infections respiratoires et 3 osseuses.

#### **VII - *Staphylococcus haemolyticus* résistants à la vancomycine en réanimation de néonatalogie**

En 2013, une épidémie de *S. haemolyticus* résistants à la vancomycine a été déclarée en réanimation néonatale : 24 nouveau-nés avaient été colonisés et/ou infectés par une souche de *S. haemolyticus* vanco R dans le même service de Réanimation Néonatale entre mars 2013 et janvier 2014. Le renfort des équipes soignantes, des précautions d'hygiène et une meilleure utilisation des antibiotiques ont permis de stopper cette dissémination à la fin du mois de janvier 2014.

Malgré ces mesures, en juillet 2014 cette souche a de nouveau été retrouvée chez 4 nouveau-nés. Au cours de l'année 2015, 6 nouveau-nés ont été infectés par cette souche, où elle a été responsable notamment d'une septicémie et d'une infection respiratoire.

NB : Les surveillances du pneumocoque, de la tuberculose et de la leptospirose sont détaillées dans des chapitres spécifiques de ce rapport.

Laboratoire en charge de la surveillance : Laboratoire d'analyse médicale / Unité de Bactériologie expérimentale

Responsable : Julien Colot

Financements : Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie & IPNC

#### Ce qu'il faut retenir pour 2015

70 souches analysées dont 46 souches invasives

Résistance aux beta-lactamines :

- 26 % de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline
- 3 % de souches résistantes à l'amoxicilline
- aucune souche résistante au céfotaxime

Résistance aux fluoroquinolones : aucune souche résistante

Résistance aux macrolides : 19 % des souches

### I - Contexte et objectifs

L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) assure la mission d'Observatoire Régional du Pneumocoque pour la Nouvelle-Calédonie (ORP-NC) depuis janvier 2007. Il assure cette mission en collaboration avec les ORP de métropole, le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP), l'InVS et les laboratoires collaborateurs en Nouvelle-Calédonie (laboratoires des hôpitaux et laboratoires privés).

Dans ce cadre, l'IPNC transmet au CNRP deux fois par an les souches de pneumocoques répondant à des critères de sélection préétablis, avec l'ensemble des données épidémiologiques correspondantes. Les données de la Nouvelle-Calédonie sont ensuite analysées et intégrées au bilan annuel du CNRP.

L'objectif est d'identifier les sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* circulants, notamment pour les souches invasives (souches isolées de LCR ou d'hémocultures) et de suivre l'évolution de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques en Nouvelle-Calédonie.

### II – Méthodes

Le protocole suivi par l'ORP-NC est calqué sur celui des ORP métropolitains et se base sur le recueil continu de données cliniques et bactériologiques pertinentes. Sur le plan bactériologique, l'ORP-NC recense toutes les souches invasives isolées d'hémocultures et de LCR, et un panel représentatif de souches non invasives

### III - Résultats

En 2015, l'ORP-NC a recueilli 70 souches de pneumocoques, dont 46 souches invasives (42 souches isolées d'hémocultures et 4 de LCR).

Le tableau 1 présente l'origine géographique des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées en 2015 en fonction du site de prélèvement.

**Tableau 1.** Répartition des 70 souches de pneumocoque par centre et par type de prélèvement

	CHT	CHN*	CHS Nouvelle	LBM privés**	Total	%
<b>Hémoculture</b>	30	9	1	2	<b>42</b>	60
<b>Liquide céphalo-rachidien</b>	4	-		-	<b>4</b>	6
<b>Souches respiratoires</b>	24	-		-	<b>24</b>	34
<b>Otite moyenne aiguë</b>	-	-		-	-	-
<b>NOMBRE TOTAL DE SOUCHES</b>	58	9	1	2	<b>70</b>	100

\* CHN : Centre Hospitalier du Nord (Koumac et Poindimié),

\*\*LBM : Laboratoires de biologie médicale

#### III.1 - Résistance aux bêta-lactamines

La proportion des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (définis par une CMI de la pénicilline G > 0,06 mg/L) est évaluée en 2015 à 26,0 %, contre 24,1% en 2014 et 26,3% en 2013.

Les souches résistantes à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/L) représentent en 2015, 3,3% des souches, contre 5,2% en 2014 et 5,3% en 2013.

Nous n'avons pas noté de souches résistantes au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) en 2015 comme en 2013 alors qu'elles représentaient 5,2% des souches en 2014.

#### III.2 - Résistance aux quinolones, macrolides et autres antibiotiques

Aucune souche résistante à la lévofloxacine et à la moxifloxacine

La résistance aux macrolides (I+R pour l'érythromycine) concerne 19,2 % des souches de pneumocoque isolées et testées en 2015, contre 19,0% en 2014 et 28,1% en 2013

#### III.3 - Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques

En 2015, l'ORP-NC a recensé 46 infections invasives à pneumocoque, contre 35 et 36 respectivement en 2014 et 2013, correspondant à 4 LCR positifs et 42 hémocultures positives.

Chez l'enfant (<16 ans), nous avons enregistré 7 infections invasives à pneumocoque, (respectivement 5, 6, 5 cas en 2014, 2013, 2012) correspondant à 1 méningites et 6 septicémies. La distribution des sérogroupes chez ces enfants était la suivante : séro groupe 12 (2 cas), 1, 23, P et 2 souches non agglutinables.



Laboratoire en charge de la surveillance : Laboratoire d'analyse médicale / Unité de Bactériologie expérimentale

Responsable : Julien Colot

Financements : Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie & IPNC

### Ce qu'il faut retenir pour 2015

#### **Tuberculose**

Recrudescence inquiétante des cas de tuberculose avec culture positive.

Taux d'incidence : 19,3 pour 100 000 habitants en 2015 contre 8,9 pour 100 000h en 2014.

3 souches résistantes à l'isoniazide en 2015

Toujours aucune souche multirésistante.

#### **Les Mycobactéries atypiques**

21 patients avec mycobactéries non tuberculeuses

#### **Lèpre**

Recrudescence de la lèpre avec 5 nouveaux cas en 2015.

### **Tuberculose**

L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) est le laboratoire de référence pour les mycobactéries pour la Nouvelle-Calédonie et Wallis et Futuna. Il est le seul à identifier les souches isolées en culture et à déterminer leur sensibilité aux antituberculeux. Compte tenu du petit nombre d'habitants et du faible taux d'incidence de la maladie en Nouvelle-Calédonie, la centralisation des identifications et des tests de résistance dans un seul laboratoire spécialisé se justifie car le diagnostic bactériologique de la tuberculose, que ce soit par l'examen direct sur lame après coloration, ou par la culture puis identification, est d'autant plus fiable que le technicien est entraîné quotidiennement.

La manipulation du BK est considérée comme une activité dangereuse nécessitant une sécurité drastique. Suite aux recommandations françaises de 2007, l'IPNC a décidé de transférer cette activité dans un laboratoire de sécurité « P2+ », en attendant le « P3 » prévu sur le site du futur Médipôle. Ce transfert est effectif depuis mars 2012.

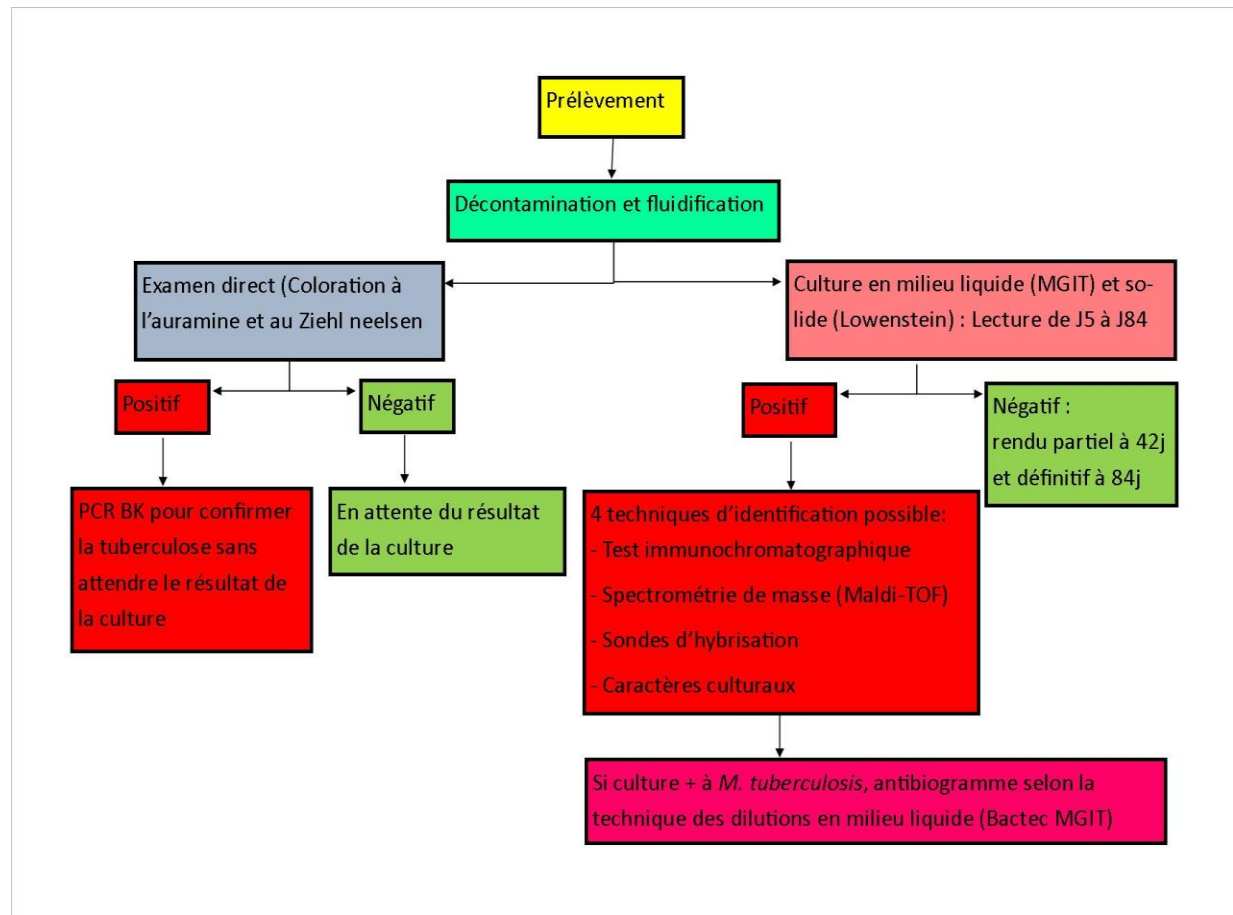
La tuberculose reste une priorité de santé publique en Nouvelle-Calédonie, avec un taux d'incidence ces dernières années de deux à trois fois supérieur à celui des pays industrialisés.

#### **Provenance et nature des échantillons**

Au total, 3182 échantillons ont été traités dont 2992 provenant de Nouvelle-Calédonie. La majorité de ces échantillons proviennent des services hospitaliers (n=1980 soit 66 %). Cependant, 29% des échantillons (n=872) de Nouvelle-Calédonie sont adressés par des laboratoires privés de biologie médicale.

La majorité des échantillons biologiques sont d'origine respiratoire (expectorations, aspirations, tubages gastriques, LBA et brossages), représentant 86 % des demandes. Puis viennent les liquides (pleuraux, articulaires, péritonéaux, LCR) représentant 8 % des demandes, les biopsies 4% et les urines 2 %.

### Logigramme de traitement des échantillons en 2015



L'IPNC a mis en place en 2014 une technique de PCR permettant de détecter directement sur un prélèvement les mycobactéries du complexe tuberculosis. Cette PCR permet d'établir avec certitude le diagnostic de tuberculose en moins d'une journée (contre 2 à 3 semaines lorsqu'il fallait attendre la culture) ce qui permet la mise en route précoce des précautions complémentaires et le lancement de l'enquête autour du cas confirmé.

#### Résultats des examens directs (ED)

Sur les 2992 demandes de recherche de BK reçues en NC en 2015, 120 ED ont été rendus positifs, correspondant à 37 patients. Sur ces 37 patients avec ED+, 29 correspondaient à des nouveaux cas de tuberculose bacillifères et 8 n'ont pas été confirmés en culture (faux positifs avec ED douteux ou P0).

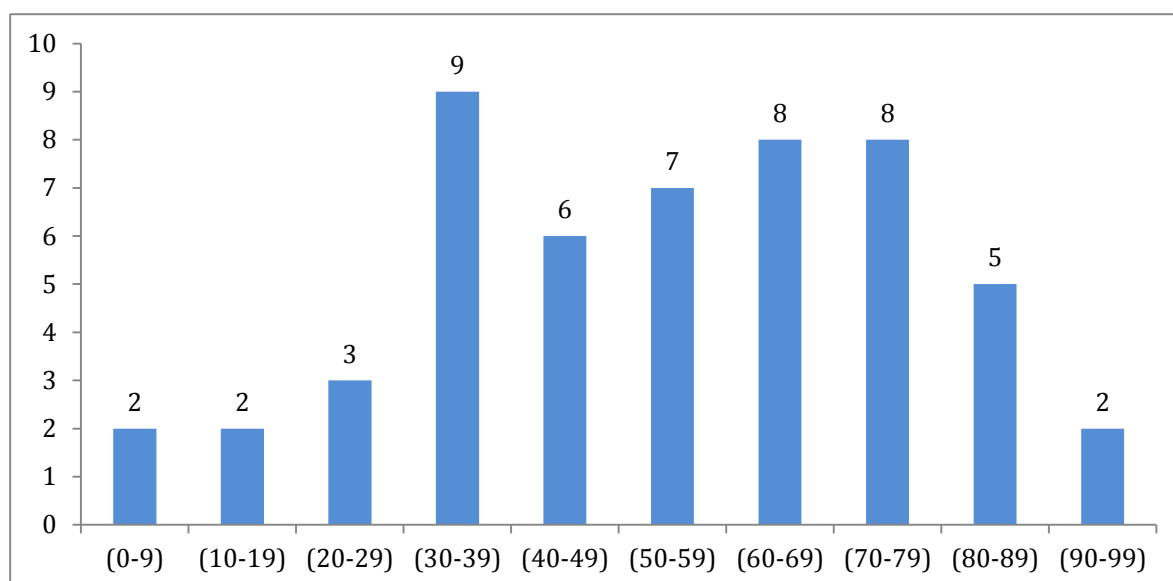
#### Résultats après culture au cours de l'année 2015

Au total, 52 patients ont été trouvés positifs en culture, dont 29 dépistés dès l'examen direct.

#### Description des cas

Pour les patients atteints de tuberculose, le sex-ratio (H/F) était de 1,5 (31 hommes et 21 femmes), l'âge médian était de 57 ans (patients âgés de 1 à 92 ans). Les tranches d'âge sont détaillées dans le graphique ci-dessous.

Il a été identifié 3 clusters de contamination intrafamiliale dont un cluster avec 3 personnes infectées.



Graphique 1 : Répartition par tranches d'âge des 52 cas avec bascilloscopie positive

### Sensibilité aux anti-tuberculeux majeurs

Au total, sur les 52 souches de Bacilles tuberculeux (BK) isolées en 2015, seulement 2 souches avaient une résistance combinée à l'isoniazide et à la streptomycine et 1 une résistance isolée à l'isoniazide.

En 2015, aucune souche de BK multi-résistante n'a été détectée.

## **Mycobactéries non tuberculeuses**

En 2015, 21 souches de bacilles non tuberculeux ont été isolées.

Parmi ces 21 souches, pas moins de 20 espèces différentes ont été retrouvées : *M. abscessus* est la seule mycobactérie atypique retrouvée chez deux patients différents.

En 2015, comme en 2014, aucune de ces mycobactéries non tuberculeuses n'a été retrouvée après plusieurs prélèvements d'un même patient, laissant suspecter la non pathogénicité de ces germes.

## **Lèpre**

Le diagnostic de la lèpre (*Mycobacterium leprae* ou Bacille de Hansen) comporte l'examen de trois appositions : scarifications exsangues des lobes des deux oreilles et un mouchage nasal. Cet examen permet, dans les formes multi bacillaires ou intermédiaires, la mise en évidence de bacilles de Hansen (BAAR) et confirme le diagnostic.

Chaque nouveau cas dépisté bénéficie aussi d'une biopsie, et l'échantillon est envoyé au centre de référence (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris), pour recherche des gènes de résistance par amplification génomique.

La surveillance du traitement impose des contrôles annuels et un suivi comparatif de la richesse et de l'aspect des bacilles. On détermine ainsi un indice bactériologique (nombre de bacille par champ), et un indice morphologique (pourcentage de bacilles uniformément colorés) qui reflète la sensibilité au traitement.

En 2015, 11 patients ont bénéficié d'une recherche de *Mycobacterium leprae* : 2 dans le cadre d'un suivi de traitement, avec une bonne réponse au traitement (négativation de l'indice morphologique) et sur les 9 patients suspects, 5 nouveaux cas ont été détectés en 2015 alors qu'aucun cas n'avait été déclaré en 2014.

La lutte contre la lèpre doit encore être renforcée pour arriver à l'objectif zéro cas.

Laboratoire en charge de la surveillance : Unité de Recherche et d'Expertise sur la Leptospirose.

Responsable : Cyrille Goarant

Equipes associées : Julien Colot, Antoine Biron, Ann-Claire Gourinat

Financements : Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie & IPNC

### Ce qu'il faut retenir pour 2015

- 56 cas diagnostiqués, 94% confirmés par la PCR en temps réel
- Taux d'incidence (21 cas pour 100.000 hab) inférieur au taux moyen de la période 2000-2014 (37 cas pour 100.000 hab)
- Identification de la souche infectante dans tous les cas diagnostiqués en PCR (53/56)
  - 71 % des cas attribuables au réservoir Rongeurs (sérogroupes Icterohaemorrhagiae et Ballum)
  - 16 % des cas (9) de réservoir inconnu (Sérogroupe Pyrogenes)
- Le sérogroupe Icterohaemorrhagiae reste majoritaire : 64 %
- Isolement de 6 souches de patients sur l'année 2015
- Caractère saisonnier conservé : 46 des 56 cas (82%) au 1er semestre – 22 cas (39 %) en mars 2015, liés à un seul épisode pluvieux majeur fin février.

La leptospirose est reconnue comme un problème de santé publique en Nouvelle-Calédonie. En 2015, la Nouvelle-Calédonie a toutefois connu une incidence relativement faible de cette maladie. La situation climatique de sécheresse, sous l'influence d'un fort épisode El Niño de l'oscillation australe El Niño, explique cette faible incidence.

**L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) est le seul laboratoire de Nouvelle-Calédonie réalisant le diagnostic biologique de la leptospirose humaine.**

### Un contrôle qualité externe

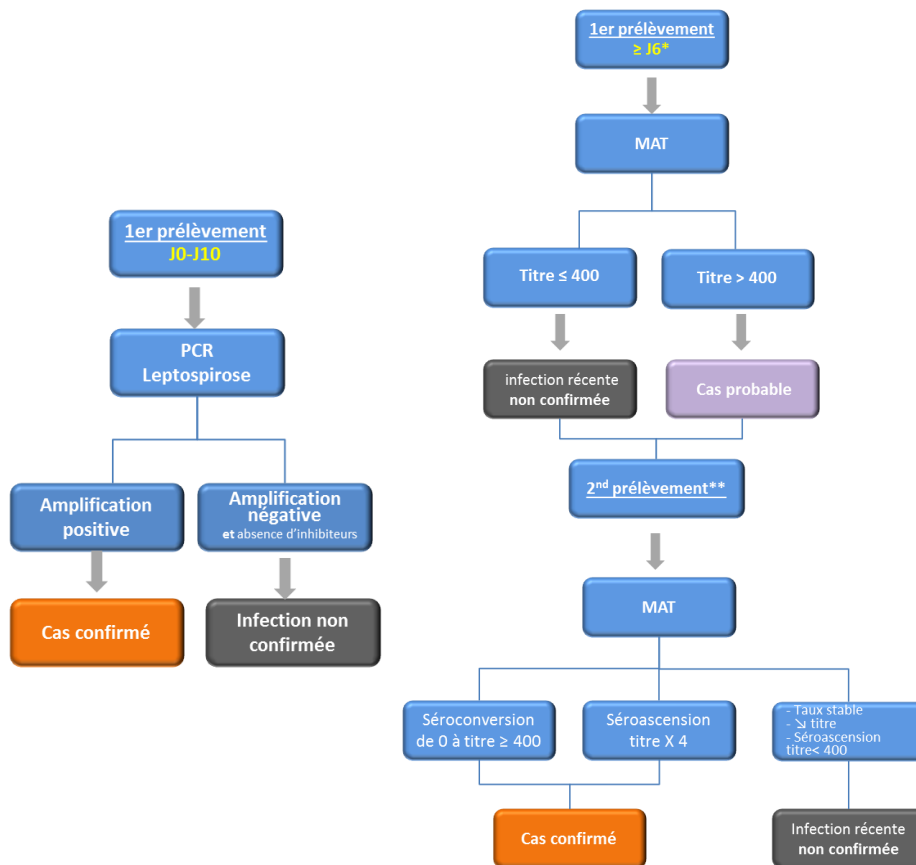
Pour garantir la qualité de l'analyse délicate du MAT pour la sérologie, l'IPNC participe à des programmes internationaux de contrôle de qualité (Royal College of Pathologists of Australasia et International Leptospira Society / National Reference Laboratory de Melbourne).

### Les prélèvements proviennent de l'ensemble du territoire et ont pour origine :

les différents hôpitaux (CHT/CHN), les laboratoires privés, les CMS, la DIASS, ainsi que le centre de prélèvement de l'IPNC.

### I- Stratégie diagnostique

En fonction de la date d'apparition des premiers symptômes, deux approches diagnostiques sont mises en œuvre. A ce titre, il est demandé aux prescripteurs d'indiquer la date d'apparition des premiers symptômes, afin d'optimiser le choix des analyses biologiques.



**Figure n°1 :** Algorithme diagnostique optimal pour le diagnostic biologique de la leptospirose en fonction du délai d'apparition des signes cliniques.

### Critères de définition des cas

**Cas probable :** une sérologie MAT unique (Test de Microagglutination) ayant un titre  $\geq 800$ .

**Cas confirmé :** une PCR positive (quel que soit le fluide biologique investigué)  
ou une séroconversion en MAT (d'un titre 0 à un titre  $\geq 400$ )  
ou une séro-ascension des titres en MAT d'au moins un facteur 4.

## II - Résultats pour l'année 2015

**Un total de 1089 dossiers ont été traités** pour des demandes diagnostiques de leptospirose en Nouvelle-Calédonie. La saisonnalité des demandes suit celle de la maladie (figure 1), témoignant que les cliniciens ont une bonne connaissance de l'épidémiologie de la leptospirose. Ces 1089 dossiers ont donné lieu à 860 PCR (principalement sur sérums, mais aussi 32 dont 2 positives sur urines) et 510 sérologies MAT.

Au total 5,1 % des 1089 dossiers enregistrés ont concerné des patients pour lesquels une leptospirose a été confirmée biologiquement.

### Comparaison par rapport à la période 2010-2014 (Cf. tableau 1)

- La demande diagnostique est nettement inférieure aux années précédentes, probablement en lien avec une situation épidémiologique (notamment climatique) peu propice à la leptospirose.

- Le nombre de cas détectés a néanmoins été de 56, amenant à un taux de positivité (5,1%) proche de celui des années épidémiques.

Tableau 1- Nombre de dossiers enregistrés pour la leptospirose et nombre d'analyses réalisées pour la Nouvelle-Calédonie à l'IPNC (2010 à 2015).

Année		2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de dossiers enregistrés		1612	2719	2081	2878	1369	1089
Nombre d'analyses réalisées	sérologies MAT	1493	2209	1377	818	403	510
	tests PCR	353	970	974	2247	1028	860
	Total	1846	3179	2351	3065	1431	1370
Patients positifs		51	138	75	69	20	56
% positifs		3,2 %	5,1 %	3,6 %	2,4%	1,5%	5,1%

**La mise en œuvre de l'algorithme diagnostique est systématique dès lors que la date des symptômes est précisée, ce qui permet probablement une meilleure détection des cas précoces.** Toutefois, il est notable qu'un certain nombre de prescriptions ne précise pas cette date, ce qui peut être à l'origine du choix d'une technique diagnostique peu adaptée.

Les praticiens intègrent également mieux la disponibilité de la technique de PCR en temps réel pour le diagnostic précoce et celle-ci contribue de façon croissante au diagnostic biologique de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie. Ainsi, parmi les 56 cas de l'année 2015, 53 (95%) ont été confirmés par PCR. Cela souligne l'intérêt de la PCR face à une suspicion de leptospirose lors d'une consultation précoce.

#### Évolution au cours de l'année

Comme le montre la figure 1 ci-dessous, l'incidence de la leptospirose a été très inférieure à la moyenne des années précédentes, à l'exception du mois de mars 2015. Ainsi, un épisode pluvieux majeur unique ayant touché la côte Est (222 mm à Poindimié le 24 février 2015, semaine 9) a été suivi de la confirmation de 19 cas au cours des 3 semaines suivantes (semaines 10-12), illustrant le rôle déterminant des fortes pluies dans l'épidémiologie de la leptospirose humaine.

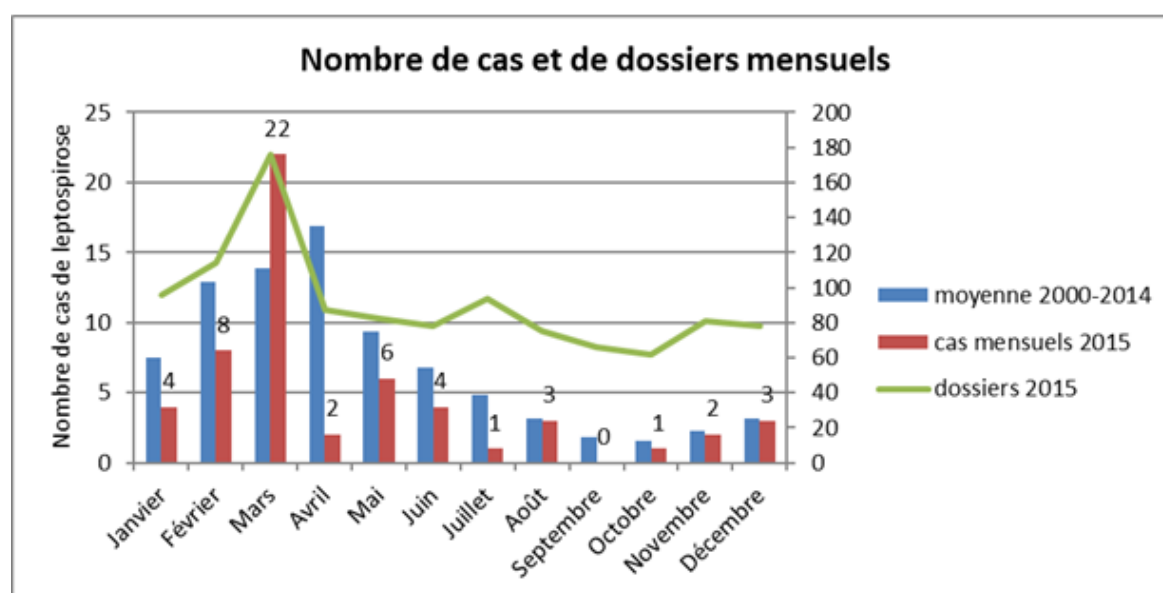


Figure 1 : Répartition mensuelle des cas de leptospirose en Nouvelle-Calédonie en 2015 (comparaison avec la moyenne mensuelle 2000-2014). Nombre de dossiers enregistrés pour des patients de Nouvelle-Calédonie.

### Caractéristiques démographiques des cas

Avec un sex ratio de 2,11 H/F, la dominance des cas masculins est proche de la situation moyenne des dernières années (ratio moyen de 2,0 sur la période 2000-2014). L'incidence la plus importante est retrouvée chez les jeunes adultes. L'âge des cas entre 4,8 et 66 ans (moyenne de 32,5 ; médiane 29,5) confirme que l'ensemble des classes d'âges peuvent être touchées, malgré une incidence plus faible avant 10 ans (3 cas).

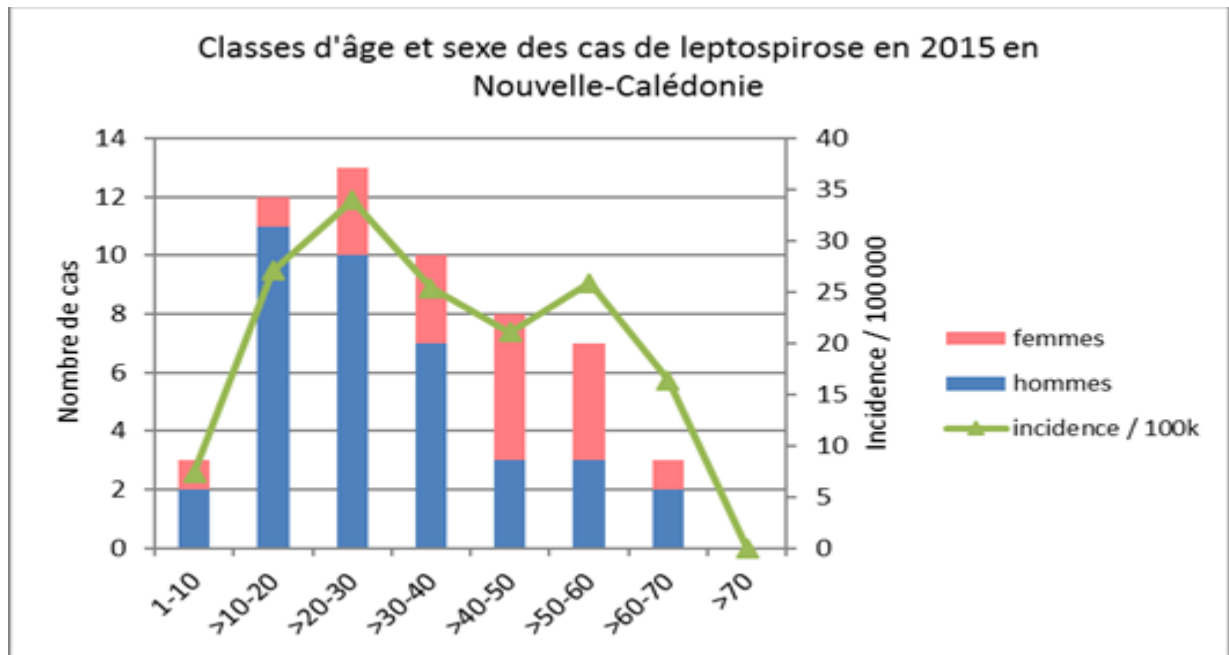


Figure 2 : Classes d'âge et sexe des 56 cas de leptospirose en Nouvelle-Calédonie (2015)

### Apport de la recherche à la surveillance épidémiologique

Identification des souches infectantes parmi les cas confirmés (53 sur 56 cas) et isollements de souches responsables de cas humains :

Le sérotype est classiquement identifié de façon présomptive par l'antigène donnant le titre le plus élevé dans la réaction sérologique de micro-agglutination (MAT).

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. Au total, en combinant les résultats de la MAT et du génotypage, l'ensemble des 56 cas ont pu être documentés, identifiant présomptivement les sérotypes *Icterohaemorrhagiae* (36 cas, 64%), *Australis* (6 cas, 11%), *Ballum* (4 cas, 7%), *Pomona* (1 cas, 2%) et *Pyrogenes* (réservoir inconnu, 9 cas, 16%). Il est à noter que pour 3 cas, une sérologie tardive a identifié un sérotype identique à celui identifié par génotypage.

Ainsi, le sérotype *Icterohaemorrhagiae*, classiquement associé aux rats, représente toujours le sérotype majoritaire. En ajoutant les cas attribués au sérotype *Ballum*, entretenu par les souris et les rats noirs, plus de 70 % des cas (40/56) sont attribuables à un réservoir rongeur, confirmant leur rôle prépondérant dans la leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie. Parmi les animaux domestiques, le porc, réservoir des sérotypes *Australis* et *Pyrogenes*, apparaît également comme un réservoir significatif (7 cas, 12,5%). Enfin, le sérotype *Pyrogenes* (correspondant au génotype I5) dont le réservoir demeure inconnu en Nouvelle-Calédonie, a encore, comme au cours des années précédentes, une implication importante et a été responsable de 9 cas (16%) de leptospirose humaine en 2015.



Remarque : La mise en culture de prélèvements sanguins immédiatement après l'obtention d'un résultat de PCR positif a permis l'obtention de 6 isolats cliniques, identifiés comme appartenant aux sérogroupes Icterohaemorrhagiae (4 isolats), Ballum (1 isolat) et Pyrogenes (1 isolat). Il est à noter que pour tous ces cas, les résultats sont conformes à l'identification présomptive de la souche par génotypage. Ces isolats sont archivés dans le soucier de l'IPNC pour des travaux de recherche ultérieurs.



## Unité de recherche et d'expertise en épidémiologie

**Déterminants géographiques et socio-économiques de la transmission de la dengue : étude spatiale de deux épidémies majeures à Nouméa**

**Investigateur principal:** Magali Teurlai,

Collaborateurs IPNC: Myrielle Dupont-Rouzeyrol

Autres collaborateurs: Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie (DASS-NC)

Budget du projet : 2 000 €

Echéancier : Juin 2015 – Août 2015

**Contexte**

La dengue est un problème de santé publique majeur en Nouvelle-Calédonie. Au cours des épidémies, la distribution spatiale de la dengue est souvent hétérogène, en particulier dans les villes. Cette distribution spatiale résulte d'interactions complexes et encore mal comprises entre l'homme, les moustiques vecteurs et le virus. Une meilleure compréhension des déterminants de la distribution spatiale de la maladie s'avère importante pour aider les autorités à cibler de manière efficace les actions de lutte. Cette étude éco-épidémiologique s'est appuyée sur la distribution spatiale des cas de dengue dans la ville de Nouméa au cours de deux épidémies de forte ampleur : celle de 2009 et celle de 2013.

**Objectifs**

Les objectifs de cette étude étaient de: (i) décrire et comparer la distribution spatiale des cas de dengue au cours des deux épidémies afin d'identifier les zones les plus à risque de transmission ; (ii) identifier, par des méthodes de régression multi-variable, les facteurs socio-économiques et géographiques associés à une transmission accrue ; (iii) émettre des recommandations sur les mesures de lutte à mettre en œuvre.

**Résultats préliminaires**

Au cours de l'épidémie de 2009, la dengue a circulé de manière très hétérogène dans la ville de Nouméa, avec des taux d'incidence élevés dans les quartiers de Ducos, Rivière Salée et Magenta, et des taux d'incidence faibles dans les quartiers Sud. Un taux de chômage élevé, une forte couverture végétale et un pourcentage élevée d'habitations anciennes étaient significativement associés à des taux d'incidence élevés (ratios de taux d'incidence compris entre 1,03 et 1,38). Les quartiers présentant une plus grande proportion d'appartements (par rapport aux autres types de logements) étaient moins touchés (IC 95% RTI [0,85-0,99], p-valeur 0,03). En 2013, la transmission de la dengue a été plus homogène sur la ville. Seul le revenu médian de la population a été identifié comme significativement associé aux taux d'incidence, avec des taux d'incidence plus faibles dans les quartiers aux revenus élevés.

**Conclusion et perspectives**

La dengue circule de manière hétérogène sur la ville de Nouméa. Il est important de cibler les actions de lutte dans les quartiers où le taux de chômage est élevé et le revenu médian de la population faible. Le comportement humain semble donc jouer un rôle prépondérant dans le risque de diffusion de la dengue. Des études sociologiques ou anthropologiques visant à identifier précisément quels comportements conduisent à un risque accru de transmission sont à privilégier.

**Valorisation**

Raphaël Zellweger, Stage de Master 2, London School of Tropical Medicine and Hygiene.



**Le moustique *Aedes aegypti*, vecteur de la dengue et du virus Chikungunya dans le Pacifique : surveillance et acquisition des connaissances pour un meilleur contrôle (Projet AEDENPAC)**

**Investigateur principal :** Laurent Guillaumot (IPNC)

Collaborateurs IPNC : Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Elodie Calvez, Dominique Girault, Olivia O'Connor, Ann-Claire Gourinat, Nicolas Pocquet, Magali Teurlai.

Autres collaborateurs : Hervé Bossin, Van-Mai Cao-Lormeau, Jérôme Marie - Institut Louis Malardé (Tahiti). Françoise Mathieu-Daudé, Morgan Mangeas, Christophe Menkès - Institut de Recherche pour le Développement, Nouméa. Elodie Descloux - CHT Gaston-Bourret, Nouméa.

Mike Kama, Vineshwaran Rama - Ministère de la Santé de Fidji. Reynold 'Ofanoa, Akata Faamoe, Uatesoni Tu'angalu - Ministère de la Santé de Tonga. Simon Hales - Université d'Otago, Nouvelle-Zélande. Yvan Souarès, Adam Roth - Secrétariat général de la Communauté du Pacifique.

Budget du projet : Total : 220 000 € (phase 1 à 3) soit 26 400 000 FCFP

Fonds du Pacifique (AFD) (phase 1 à 3), Gouvernement de la Nouvelle-Calédonie (phase 1)

Echéancier : Début : juillet 2012 – Fin : décembre 2015

**Contexte :** Les maladies transmises par les insectes sont largement répandues dans le monde, plus particulièrement dans les zones tropicales et intertropicales.

Le déficit de connaissances et de données récentes sur le statut des moustiques vecteurs dans la région, constitue un handicap majeur pour la lutte car les données entomologiques de référence pour les ETIOs (Etats et Territoires Insulaires d'Océanie) datent pour la plupart de plus de trente ans. 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 imparfaitement connus.

### **Objectif**

Mettre en place une surveillance entomologique pérenne dans les îles du Pacifique.

### **Méthodologie**

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

Ces activités sont :

- la mise en réseau des spécialistes dans les ETIOs concernés
- le transfert des compétences nécessaires pour renforcer la surveillance ;
- 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) ;
- une évaluation du risque régional de transmission de la dengue, en particulier par l'identification d'éventuels schémas de propagation récurrents à l'échelle régionale et par l'étude d'indicateurs nationaux de risque épidémique basés sur le climat.

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 propres à chaque pays, éléments essentiels du processus de prévention.

### **Résultats**

Les équipes de lutte anti-vectorielle (LAV) de Fidji et Tonga disposent désormais d'une à deux personnes qualifiées pour la surveillance des vecteurs de même que pour la surveillance de la sensibilité aux insecticides (tests en tube, protocole OMS standardisé).

Des analyses génétiques, il ressort trois ensembles de populations : Nouvelle-Calédonie, Fidji/Tonga et Polynésie Française. Concernant l'origine géographique d'*Ae. aegypti*, les populations échantillonnées sont proches phylogénétiquement de moustiques d'Asie du Sud-Est, d'Amérique et d'Australie.

*Compétence vectorielle* : Les tests de compétence vectorielle pour le virus DENV-1 ont été réalisés en Nouvelle-Calédonie (populations de Nouméa, Poindimié et Ouvéa) et en Polynésie française (populations de Papeete et Tubuai). Les résultats préliminaires montrent une certaine hétérogénéité dans les capacités d'infection, de dissémination et de transmission du virus DENV-1 entre les 5 populations d'*Ae. aegypti*.

*Résistance aux insecticides* : L'ensemble des populations testées dans le cadre du projet sont sensibles à la deltaméthrine.

*Caractérisation des relations entre dynamique de la dengue et climat* : La compilation et l'analyse d'une base de données régionale des cas déclarés par an dans chacun des ETIOs depuis 1971 a montré que la dengue se propage dans le Pacifique sous la forme de vagues épidémiques survenant tous les 5 à 7 ans. Chaque vague est due à l'introduction et à la diffusion régionale d'un nouveau sérotype. La synchronisation régionale des épidémies sous forme de vagues est faiblement mais significativement liée au phénomène climatique régional « El Niño Southern Oscillation », avec un plus grand nombre de pays touchés par une épidémie durant la phase « La Niña » de ce phénomène (corrélation de Pearson de 0,35,  $p=0,03$ ), lorsque l'Ouest du Pacifique Sud est plus chaud et plus humide que la normale.

### **Conclusion et perspectives**

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* vont permettre 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 ». L'étude des relations climat/moustique/épidémies contribuera par ailleurs à la définition d'indicateurs de risque épidémique propre à chaque pays.

### **Valorisation**

Communications orales (3) et affichée (1) pour la Seconde Journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. Novembre 2015, Nouméa.

## **REAGIR – Résistance aux pyréthriinoïdes chez *Aedes aegypti* : évaluation de nouveaux candidats insecticides et étude du phénomène de réversion.**

**Investigateur principal :** Isabelle Dusfour (Institut Pasteur de la Guyane).

Collaborateurs IPNC : Nicolas Pocquet, Laurent Guillaumot, Morgane Pol, Sosiasi Kilama.

Autres collaborateurs : Fabrice Chandre - Institut de Recherche pour le Développement (IRD, Montpellier) ; Jean-Philippe David - Laboratoire d'Ecologie Alpine (LECA, Grenoble).

Budget du projet : financement de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Budget total de 199 450 €, dont 54 746 € pour l'IPNC, soit 6 500 000 FCFP.

Echéancier : débuté en 2014 – Fin du projet en 2017.

### **Contexte**

*Aedes aegypti* est un moustique d'une importance médicale majeure dans la zone intertropicale, où il transmet notamment les virus de la dengue, de la fièvre jaune, Chikungunya et Zika. En absence de vaccins ou de traitement efficace contre la plupart de ces arboviroses, le contrôle des populations d'*Ae. aegypti* reste indispensable. La lutte contre cette espèce est en grande partie basée sur des traitements insecticides visant les moustiques adultes. De nos jours, l'efficacité de ces traitements est fortement compromise, du fait du développement de résistances aux insecticides employés, mais également de réglementations de plus en plus restrictives sur le nombre et les familles d'insecticides autorisées pour ce type d'application. Ainsi, dans les pays membres de l'Union européenne, seuls les pyréthriinoïdes sont autorisés en lutte anti-vectorielle, et leur utilisation exclusive favorise la sélection et le maintien de résistances.

La résistance à un insecticide est généralement associée à une altération de la fonction ou de l'activité d'une ou de plusieurs protéines ayant des rôles majeurs pour l'insecte. En absence de pression insecticide, les moustiques résistants sont donc souvent désavantagés par rapport aux moustiques sensibles. Cette notion de « coût » de la résistance est à la base des stratégies de gestion de la résistance. Il n'existe cependant que très peu de données sur le coût des résistances chez *Ae. aegypti*, et sur l'évolution des fréquences des gènes de résistances en l'absence de pression insecticide.

### **Objectifs**

Dans un contexte de résistance aux pyréthriinoïdes des populations d'*Ae. aegypti* de la plupart des territoires français d'outre-mer, et face au nombre limité de molécules alternatives autorisées, ce projet vise à (i) identifier de nouvelles substances actives pouvant être utilisées contre *Ae. aegypti* et (ii) mieux comprendre l'évolution de la résistance aux pyréthriinoïdes au sein des populations de cette espèce en l'absence de pression insecticide, avec ou sans échanges avec des populations sensibles, mais également lors de l'utilisation de nouveaux insecticides. A terme, ces données permettront de proposer des stratégies de gestion de la résistance chez *Ae. aegypti*.

### **Méthodologie**

Ce projet sera réalisé sur des populations d'*Ae. aegypti* de terrain échantillonnées en Guyane et en Nouvelle-Calédonie. Le projet s'articule autour de cinq tâches :

- Tâche 1 : échantillonnage des populations et évaluation de leurs niveaux de résistance à la deltaméthrine.
- Tâche 2 : criblage de nouveaux adulticides par bio-essais sur des souches d'*Ae. aegypti* de laboratoires.
- Tâche 3 : évaluation des possibilités de réversion de la résistance à la deltaméthrine en l'absence de pression de sélection. Pour chaque territoire, quatre lignées seront créées et élevées en parallèle sur une dizaine de générations. Une lignée sera issue d'une population sensible, deux lignées seront issues d'une population de terrain résistante, maintenue ou non sous pression insecticide, et la dernière sera

issue d'une population résistante croisée à chaque génération avec des individus d'une population sensible.

- Tâche 4 : évaluation de la contre-sélection de la résistance à la deltaméthrine sur des lignées résistantes soumises à deux nouvelles molécules insecticides (identifiées en tâche 2).

- Tâche 5 : suivi de l'évolution de la résistance à la deltaméthrine et des mécanismes impliqués (*i.e.* mutation de cible, expression des gènes de détoxification) sur les lignées expérimentales des tâches 3 et 4.

### **Résultats**

La tâche 1 a été réalisée en Nouvelle-Calédonie et en Guyane française. Les populations de Guyane se sont avérées beaucoup plus résistantes à la deltaméthrine que celles de Nouvelle-Calédonie. Le criblage de nouvelles molécules adulticides (tâche 2) est en cours à l'IRD de Montpellier. La tâche 3 a également débuté en Nouvelle-Calédonie et en Guyane.

### **Conclusion et perspectives**

Le projet souhaite apporter des réponses aux problématiques auxquelles sont confrontés les opérateurs de la Lutte Anti-Vectorielle dans le monde, à savoir le faible nombre de molécules utilisables et le développement de résistances à la principale famille d'insecticides utilisée de nos jours : les pyréthriinoïdes. A terme, ce projet permettra de proposer une stratégie de gestion de la résistance à cette famille d'insecticide chez *Ae. aegypti*.



## **Aedes System : Evaluation d'un procédé innovant de lutte contre les gîtes larvaires du moustique *Aedes aegypti* liés au bâti**

**Investigateur principal :** Christophe Carbou - Agence de Développement Economique de Nouvelle-Calédonie (ADECAL), Nouméa.

Collaborateurs IPNC : Nicolas Pocquet, Laurent Guillaumot, Morgane Pol

Autres collaborateurs : Hadrien Martin-Herrou - DASS-NC, Françoise Mathieu-Daudé - IRD

Budget du projet : Somme allouée à l'IPNC : environ 4600 €, soit 550 000 XPF – Financement : ADECAL  
Echéancier : mai 2014 à septembre 2015.

**Contexte :** Les gouttières de toiture encombrées, bouchées ou mal conçues retiennent l'eau et constituent un milieu de reproduction particulièrement productif pour le moustique *Aedes aegypti*, vecteur des virus de la dengue, du Chikungunya et du Zika en Nouvelle-Calédonie. Une société calédonienne – Aedes System – a conçu un procédé basé sur un agglomérat de particules de caoutchouc, destiné à créer une barrière entre les poches d'eau formées dans les gouttières et les moustiques adultes, tout en laissant l'eau circuler normalement.

### **Objectifs principaux :**

Tester la capacité du procédé Aedes System à empêcher les moustiques d'accéder à l'intérieur d'une gouttière et d'y pondre.

Tester la capacité du procédé Aedes System à empêcher des moustiques éventuellement émergés à l'intérieur d'une gouttière de s'échapper de celle-ci.

### **Méthodologie :**

Les tests ont été conduits en parallèle selon deux méthodologies différentes :

- Au laboratoire : deux types de tests en cages ont été réalisés :
  - Un test « entrée », au cours duquel des moustiques femelles gorgées ont été mises en présence de tronçons de gouttières équipées du procédé « Aedes System ». La présence / absence d'œufs a été évaluée dans des pondoirs installés sous l'agglomérat.
  - Un test « sortie », au cours duquel ont été mises en place sous l'agglomérat dans des tronçons de gouttières des coupelles contenant des nymphes d'*Ae. aegypti*. La présence / absence de moustiques adultes libres dans la cage a été évaluée.
- En conditions de terrain semi-contrôlées, des tronçons de gouttières équipées du dispositif et partiellement remplis d'eau ont été exposés aux populations de moustiques sauvages. Les densités d'*Ae. aegypti* immatures dans ces gouttières ont été relevées deux fois par semaine, et comparées aux densités larvaires des gouttières témoins non équipées du dispositif.

### **Résultats :**

Les tests réalisés au laboratoire ont mis en évidence une bonne efficacité du dispositif dans son rôle de barrière physique empêchant l'entrée des femelles adultes à l'intérieur des gouttières. En effet, aucune femelle de la souche d'*Ae. aegypti* testée n'a pu pondre ses œufs dans les gouttières équipées.

Le dispositif s'est également avéré efficace pour bloquer la sortie d'adultes émergés dans les gouttières, avec 99% à 100% des moustiques retenus par la version standard du dispositif, qu'elle soit ou non vieillie ou colmatée.

Les résultats obtenus sur le terrain confirment la bonne efficacité du dispositif. Sur l'ensemble des larves collectées sur les deux sites, seules 3% l'ont été dans les gouttières équipées.

### **Conclusion et perspectives :**

Le dispositif développé par la société Aedes System s'est avéré efficace dans son rôle de barrière physique contre les moustiques adultes d'*Ae. aegypti*. Sans pour autant se substituer aux autres actions de lutte, il pourrait représenter, à terme, un outil intéressant en lutte anti-vectorielle.

## **ArboPac : Arboviroses dans les Outre-Mer du Pacifique Sud : vers une meilleure connaissance des vecteurs et du risque épidémiologique**

**Investigateur principal :** Françoise Mathieu-Daudé (IRD)

Collaborateurs IPNC : Laurent Guillaumot, Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Nicolas Pocquet

Autres collaborateurs : Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Nouméa. Hervé Bossin - Institut Louis Malardé (ILM), Tahiti. Denis Massenet - Agence de Santé des îles Wallis & Futuna ; Atoloto Malau Service Territorial de l'Environnement des îles Wallis et Futuna. Anna-Bella Failloux - Institut Pasteur, Paris. Guylène Nicolas - Université de Nouvelle-Calédonie (UNC), Nouméa. Valelia Muni Toke - CNRS, Villejuif, France

Budget du projet : Total : 21 000 €, soit 2 505 966 XFP

Financement : Ministère de l'Outre-Mer (MOM)

Echéancier : Septembre 2014 – Juin 2016

### **Contexte**

Les Etats et Territoires Insulaires d'Océanie sont actuellement le siège de flambées épidémiques dues à des virus transmis par des moustiques. Ces arboviroses représentent un véritable problème de santé publique ou une menace directe pour les territoires français ultramarins de cette région. Afin d'évaluer le risque de transmission et de lutter contre ces maladies, une meilleure connaissance des moustiques vecteurs s'avère nécessaire.

### **Objectifs**

L'objectif de ce projet est d'obtenir une meilleure connaissance de ces vecteurs par l'acquisition de données issues de collectes de moustiques dans les territoires français de Wallis et Futuna, et par des études de compétence vectorielle permettant d'évaluer le risque de transmission des virus par ces moustiques vecteurs. Le développement d'un marqueur d'exposition aux piqûres d'*Ae. polynesiensis* servira d'outil pour les études épidémiologiques et l'évaluation de l'efficacité des méthodes actuelles et des stratégies innovantes de lutte anti-vectorielle.

### **Conclusion et perspectives**

A court ou moyen terme, les résultats de ce projet scientifique auront des retombées directes sur l'amélioration de la santé humaine par une meilleure gestion du risque, une meilleure planification des mesures de prévention et des activités de lutte anti-vectorielle.

**ZikAe : Diagnostic, évolution moléculaire et compétence vectorielle pour *Aedes aegypti* du virus Zika en Afrique, Asie et dans le Pacifique**

**Investigateur principal :** M. Dupont-Rouzeyrol (IPNC)

Collaborateurs IPNC : E. Calvez, O. O'Connor, D. Girault, L. Guillaumot, N. Pocquet

Autres Collaborateurs : Institut Pasteur, Paris, Institut Louis Malardé, Tahiti, Institut Pasteur de Dakar, Institut Pasteur du Cambodge, Institut Pasteur du Laos

Budget du projet : Total : 57 000 €, soit 6.8millionsXPF , financements ACIP (Pasteur Paris)

Echéancier : octobre 2014 - octobre 2016

**Contexte**

Le virus Zika (ZIKV) est un arbovirus de la famille des *Flaviviridae*. Il est responsable d'une infection similaire à une dengue classique chez l'homme. Jusqu'à présent, il était majoritairement retrouvé en Afrique et en Asie du Sud-Est et les épidémies dues à ce virus étaient rares ou peu décelées. Cependant ces dernières années, des épidémies majeures ont été rapportées, en Micronésie en 2007, puis plus récemment en Polynésie Française en 2013 et en Nouvelle-Calédonie et dans le Pacifique en 2014. En 2015, le ZIKV est introduit au Brésil et diffuse rapidement à tout le continent Sud-Américain. Suite à cette épidémie, les autorités brésiliennes ont recensé une augmentation (x20) des cas de microcéphalies chez des nouveaux-nés. Il semblerait que le ZIKV aurait un certain neurotropisme qui n'avait jamais été décrit (chez l'adulte : Syndrome Guillain-Barré et microcéphalie chez les nouveaux-nés). Cependant face à cette émergence du ZIKV, il est important de disposer de méthodes de diagnostic moléculaires rapides et spécifiques pour une détection précoce des cas et une meilleure prise en charge des patients. De plus, peu d'études ont été réalisées sur les variations génétiques du virus, qui permettraient de mieux comprendre les récentes émergences et profils épidémiologiques particuliers dans les régions Pacifique et Amérique. Enfin, les études de compétence vectorielle réalisées jusqu'à présent chez des moustiques du genre *Aedes* n'ont concerné que la lignée africaine.

**Objectifs**

Ainsi les objectifs de ce projet sont : i) Evaluer et standardiser les différents outils de diagnostic du ZIKV notamment moléculaire ii) analyser la diversité du ZIKV dans chacune des différentes régions du monde (Afrique, Asie du Sud- Est, Pacifique et Amérique) et iii) étudier la compétence vectorielle du ZIKV chez *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

**Résultats préliminaires**

Le calibrateur ARN interne pour les deux RT-PCR en temps-réel ZIKV (Lanciotti et al, 2008 et Faye et al, 2013) a été généré. Ces deux RT-PCR sont testées sur des prélèvements du Sénégal et de Nouvelle-Calédonie.

Des isolats de ZIKV du Sénégal, du Laos, de Nouvelle-Calédonie et de Polynésie Française ont été obtenus. Le séquençage des génomes est en cours.

Les virus pour les tests de compétence vectorielle ont été produits : une lignée africaine, une lignée asiatique et une lignée pacifique.

**Conclusion et perspectives**

Ce projet nous permettra de mettre en place des méthodes standardisées pour le diagnostic du ZIKV. De plus, il nous permettra de mieux comprendre les mécanismes d'émergence, la dynamique de circulation et de maintien dans la nature du ZIKV.

## Evaluation de l'utilisation de tests non-invasifs pour le diagnostic précoce et la surveillance des arboviroses : Arbo-Virtuess

**Investigateur principal :** N. Roosens (Institut Scientifique de Santé Publique, Belgique)

Collaborateurs IPNC : M. Dupont-Rouzeyrol, AC. Gourinat, A. Biron, M. Pol

Autres collaborateurs : Institut Pasteur, Paris, Institut Pasteur de la Guyane, Institut Scientifique de Santé Publique, Belgique

Budget du projet : Total : 66 000 €, soit 7.9 millions de XPF, ACIP (Pasteur Paris)

Echéancier : décembre 2014 - décembre 2016

### **Contexte**

Parmi les pathogènes émergents, les arbovirus (virus transmis par les arthropodes) sont particulièrement problématiques. La plupart entraînent un tableau clinique non spécifique de type syndrome pseudo-grippal. Le diagnostic précoce et précis de l'agent pathogène est donc essentiel à une prise en charge individuelle adaptée, mais aussi à la surveillance de la circulation de ces pathogènes au niveau de la population. En effet, la capacité d'identifier rapidement l'agent pathogène responsable d'une épidémie émergente ou de pandémie augmente nettement les chances de succès de toute contre-mesure pour contenir la maladie. La nécessité de réaliser différentes réactions polymérase en chaîne en temps réel (qRT-PCR), chacune spécifique d'un arbovirus, constitue un goulot d'étranglement important ralentissant le diagnostic précoce et le dépistage des arbovirus. Cette approche est inefficace en termes de temps et de coûts, en particulier en cas de dépistage systématique de plusieurs agents pathogènes sur un grand nombre d'échantillons ou en temps de crise. Par ailleurs, le sérum est utilisé dans la plupart des études imposant un prélèvement invasif, prélèvement de sang veineux, chez les patients fébriles pour le diagnostic arbovirus.

### **Objectif**

L'objectif principal de ce projet pilote, Arbo-VIRTUESS, est de tester la qualité des prélèvements non invasifs (urine, salive) dans le diagnostic des arboviroses. Nous allons cibler l'utilisation de tests moléculaires adaptés au début de l'infection et plus précis que les tests sérologiques. En outre, nous proposons d'utiliser une technologie de multiplexage (xMAP, Luminex) permettant la détection simultanée de plusieurs cibles.

### **Résultats préliminaires**

Les diverses autorisations éthiques et réglementaires ont été obtenues en avril 2015 permettant ainsi l'inclusion des patients à l'IPNC. Ainsi, sur les 24 premiers patients inclus, 12 ont été confirmés biologiquement par RT-PCR pour le ZIKV, les tests non-invasifs montrent une meilleure sensibilité (7 et 8 patients positifs en urine et salive respectivement contre aucun patient positif sur sérum). Ces résultats semblent confirmer l'hypothèse d'une excrétion virale plus longue et à un taux supérieur dans l'urine et la salive et tendent à démontrer l'intérêt d'une recherche non invasive sur ces liquides afin d'améliorer le diagnostic biologique des arboviroses en général.

### **Conclusion et perspectives**

Ce projet en couplant prélèvements non-invasifs et diagnostic moléculaire multiplexé (xMAP, Luminex) devrait permettre d'améliorer la sensibilité du diagnostic des infections par arboviroses. Dans un contexte d'introduction et de risque d'émergence, ce nouvel outil permettra d'adapter au mieux les méthodes de prévention de la population et de lutte anti-vectorielle.

### **Valorisation actuelle**

*Communication orale (1) et communication affichée (1)*

Cf. rubrique « Publications et Congrès »

## **Mach2 : Mise en place et évaluation d'un nouveau test ELISA pour la détection des IgM anti-virus Chikungunya**

**Investigateur principal :** D. Rousset (IP-Guyane)

Collaborateurs IPNC : M. Dupont-Rouzeyrol, D. Girault

Autres collaborateurs : Institut Pasteur de la Guyane, Institut Pasteur du Laos (Lao PDR)

Budget : Total 20 000 €, soit 2.4millionsXPF – Financement : ValoExpress, Institut Pasteur

Echéancier : décembre 2014 – décembre 2015

### **Contexte**

Le virus Chikungunya est maintenant considéré comme une menace de santé majeure en raison de son taux d'incidence élevé et de la gravité de la maladie pendant la phase aiguë. Moins de 20% des personnes infectées ont fait une infection asymptomatique. Dans les patients symptomatiques, jusqu'à 90% peuvent souffrir d'arthralgie sévère et invalidante. Au moins 30% des patients connaîtront une arthralgie récurrente pendant des mois ou des années qui peut conduire à la destruction des tissus articulaires probablement par des troubles immunitaires-pathologique. Ainsi, l'impact économique de la maladie est un problème de santé publique majeur. De ce fait, la surveillance et la prévention sont essentielles et nécessitent des outils de détection précis qui incluent des tests de diagnostic précoce. La détection des IgM anti-CHIKV a un intérêt avéré pour le diagnostic précoce et son efficacité dans les systèmes de surveillance a été reconnue.

Divers tests commerciaux ELISA et des tests immuno-chromatographique ont été évalués, mais jusqu'à présent, aucun d'entre eux n'offre des niveaux suffisants de sensibilité et de spécificité. Une nouvelle génération d'un test ELISA pour la détection des IgM anti-CHIKV a été récemment commercialisée par Novatec mais jusqu'à présent, aucune évaluation externe de ce kit n'a été publiée. La méthode de référence pour la détection des IgM est un test MAC-ELISA utilisé par les centres de référence. L'accès à ces tests est limité en raison de (i) la nature des antigènes viraux, soit produits par culture cellulaire ou extraits de souriceaux nouveau-nés inoculés par voie intracérébrale et (ii) l'utilisation d'anticorps de souris polyclonaux obtenus à partir d'ascites hyper-immuns. Les centres de référence ont seulement des capacités limitées de production de réactifs loin des échelles nécessaires pour faire face à des émergences de santé publique ou des épidémies.

### **Objectif**

Ce projet a pour objectif d'évaluer une nouvelle approche pour la détection des IgM anti-CHIK.

### **Résultats**

Un panel de 200 sérums a été testé en parallèle sur le test Mac-Elisa Chikungunya de référence de l'IPNC et sur le test IgM Chikungunya Mach2. Le test Mach2 a présenté une bonne sensibilité et une très bonne spécificité vis-à-vis de la méthode de référence.

### **Conclusions et perspectives**

Ce test a pour objectif d'améliorer le diagnostic des infections à virus Chikungunya. Sous forme ELISA, il pourra facilement être réalisé en routine dans les laboratoires de diagnostic médical.

## **Risque de transmission du virus de la dengue de la mère à l'enfant en période prénatale et durant la lactation : DENNAT**

**Investigateur principal :** E. Descloux (CHT)

Collaborateur IPNC : M. Dupont-Rouzeyrol, O. O'Connor, AC Gourinat.

Autres Collaborateurs : DASS-NC, centres PMI (Protection Maternelle Infantile)

Budget :15 000 €, soit 1.8 millions XFP

Financement : IPNC/ DASS-NC

Echéancier : mars 2013 – mars 2014 (inclusion)

### **Contexte**

La transmission « verticale » de la dengue de la mère à l'enfant pendant la période périnatale a été décrite mais demeure peu étudiée. Ainsi, il est aujourd'hui difficile d'établir des recommandations pour minimiser le risque de transmission aux nouveau-nés.

La transmission des arbovirus par le lait maternel a été décrite, notamment dans le cas du Virus du Nil Occidental (West Nile Virus). L'excrétion du virus de la dengue dans le lait maternel a été montrée récemment, mais la possibilité d'infection des nouveau-nés par cette voie n'a jamais été étudiée.

### **Objectifs**

Les objectifs de ce projet sont d'étudier les possibles voies de transmission du virus de la dengue entre la mère et son enfant au cours de la période périnatale et durant l'allaitement.

### **Méthodes**

Une étude prospective descriptive a été menée pendant la plus grande épidémie de dengue survenue en Nouvelle-Calédonie (région Pacifique Sud) en 2012-2013. Le virus a été recherché et quantifié par RT-PCR chez des femmes enceintes ou allaitantes (sang, placenta, lait), et leurs nourrissons (sang de cordon, liquide gastrique, sang périphérique). Le taux de transmission maternofoetale a été calculé et l'évolution clinico-biologique des femmes enceintes et/ou allaitantes infectées et de leurs nouveau-nés a été étudiée.

### **Résultats**

Sur 10 813 cas de dengue survenus en Nouvelle Calédonie en 2012-2013, 10 femmes enceintes étaient virémiques à l'accouchement. Un accouchement prématuré et trois complications obstétricales hémorragiques sont survenus, conduisant au décès d'une mère. Neuf des 10 nouveau-nés (90%) ont été contaminés. Tous symptomatiques, à partir de leur naissance et parfois 7 jours après. Le lait de 6 de ces mamans et de 6 mamans allaitantes a été prélevé, le virus a été détecté dans 9/12 prélèvements (75%). Pour la première fois, nous avons pu décrire les cinétiques virales du virus de la dengue dans le sérum chez les nouveau-nés et ce avant même les premiers symptômes. Les nouveau-nés présentaient une virémie prolongée comparée à celle des mères. Les analyses de lait maternel ont montré une détection prolongée du virus de la dengue.

### **Conclusion**

Le risque de transmission verticale du virus de la dengue lorsque la mère est virémique à l'accouchement est très élevé (90%) avec un risque important de complications obstétricales et néonatales. Les voies de transmission virale sont difficiles à élucider mais un risque de transmission par le lait maternel ne peut être écarté. Une surveillance prolongée des nouveau-nés semble justifiée. Des études complémentaires sont nécessaires pour élaborer des recommandations préventives pour limiter le risque de transmission du virus de la dengue de la mère à l'enfant.

### **Valorisation**

*Communication orale (1) – cf. rubrique « Publications et Congrès »*

## **NiDIPac: Importance des constructions dans l'amélioration du diagnostic des maladies infectieuses dans la région Pacifique.**

**Investigateur principal :** M. Dupont-Rouzeyrol

Collaborateurs IPNC : C. Goarant, N. Pocquet

Autres collaborateurs: Auckland University of Technology, DIAgRON, Papua New Guinea Institute of Medical Research

Budget: Total 10 000 € (PaceNet plus seed funding, 2015-2016)

Echéancier : Juin 2015 - Juin 2016.

### **Contexte**

Au cours des dernières années, on a pu observer dans la région Pacifique une augmentation de la circulation des maladies infectieuses : maladies à transmission vectorielle (comme la dengue, le Chikungunya et Zika mais aussi le paludisme, etc.), zoonose (comme la leptospirose) et maladies hydriques ou d'origine alimentaire (comme la fièvre typhoïde). Ces infections sont des causes importantes de maladies et de décès fébriles aigus dans la région du Pacifique. En raison de ressources limitées et de leurs isolements, les pays océaniques ont des difficultés à gérer de grandes épidémies d'autant plus que le diagnostic de ces maladies, souvent sur la base de signes cliniques, peut être source de confusion, car la plupart d'entre eux peuvent être classés comme "fièvre aiguë d'origine inconnue". Très peu de tests de diagnostic rapide (TDR) sont disponibles et encore moins font preuve d'une bonne spécificité et sensibilité. Les outils de diagnostic moléculaires (comme la PCR) nécessitent du matériel de laboratoire et du personnel qualifié et sont donc limités à quelques laboratoires de référence. De plus, ces tests moléculaires utilisent le sérum ou le sang où la persistance de l'agent pathogène est courte, ce qui complique le diagnostic de ces maladies après cette période. Les échantillons non invasifs comme l'urine sont déjà utilisés pour le diagnostic de la leptospirose et semblent échantillons prometteurs aussi pour le diagnostic des arbovirus (ex: dengue, Zika, etc.) car l'agent pathogène peut y être détecté longtemps après sa disparition du sérum.

### **Objectifs**

- 1-Améliorer le diagnostic précoce des maladies infectieuses par la mise en œuvre de nouveaux tests diagnostiques rapides et faciles à utiliser utilisant le sérum ou l'urine;
- 2- Améliorer la détection précoce des cas (voyageurs ou enquêtes) ou lors d'enquête de terrain cibler le pathogène chez des vecteurs, des animaux ou d'autres réservoirs.

### **Méthodes**

Ce travail repose sur la mise en œuvre et l'utilisation de la technologie KODE, qui se compose de construction de type nano-biosurface ([www.kodecyte.com](http://www.kodecyte.com)) ainsi que l'utilisation de peptides antigéniques spécifiques de maladies infectieuses d'intérêt médical (ex: dengue, Chikungunya, leptospirose, paludisme ...).





## Eco-épidémiologie de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie

**Investigateur principal :** Cyrille GOARANT

Collaborateurs IPNC : Marie-Estelle SOUPE-GILBERT, Sophie GEROULT, Dominique GIRAULT

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

Autres collaborateurs : Fabrice BRESCIA et Thomas HUE, Institut Agronomique néo-Calédonien, Yann CHARPENTIER, vétérinaire à Koné, Province Nord, Anaïs DESOUTTER, Direction des Affaires Vétérinaires, Agro-alimentaires et Rurales de la Nouvelle-Calédonie.

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

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

Echéancier : Débuté en 2008

**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 :** 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.

**Méthodologie :** En 2015, des échantillons de reins de roussettes, transmis par la DAVAR, ont pu être analysés. Les analyses des prélèvements de bovins allaitants effectués au cours du suivi de 2014 ont été achevées. La recherche plus spécifique du réservoir animal du sérotype Pyrogenes n'a malheureusement pas progressé, cette souche n'ayant été mise en évidence sur aucun des prélèvements réalisés.

**Résultats :** Chez les bovins suivis, un portage fréquent de leptospires pathogènes a été montré, principalement par des souches de *Leptospira borgpetersenii* qui ne sont pas trouvées dans des cas humains. La comparaison des résultats de sérologie et de génotypage des échantillons rénaux ou urinaires suggère la circulation de 2 souches de *Leptospira borgpetersenii* dans ce troupeau, associées à des séroconversions pointant les sérogroupes Sejroe (séquence de type Hardjobovis, du sérotype Sejroe) et Tarassovi (séquence inconnue identifiée chez les bovins sérologiquement positifs pour ce sérotype). La confrontation des résultats de sérologie et de PCR confirme par ailleurs qu'une sérologie n'est pas un bon indicateur du portage rénal (des individus porteurs sont séronégatifs tout comme des individus séropositifs ne sont pas montrés porteurs).

Chez les quelques roussettes étudiées, des séquences de leptospires pathogènes ont pu être détectées. Les séquences identifiées ne correspondent pas à des souches identifiées dans des cas humains, ni à des séquences connues par ailleurs.

**Conclusion et perspectives :** L'étude des réservoirs animaux de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie nécessite d'être renforcée avec l'identification d'une souche de *Leptospira interrogans* de sérotype Pyrogenes dont le réservoir demeure inconnu.

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

**Investigateur principal :** Cyrille GOARANT, IPNC

Collaborateurs IPNC : Marie-Estelle SOUPÉ-GILBERT, Dominique GIRAULT, Sophie GEROULT

Autres collaborateurs : Agence de Santé des îles Wallis & Futuna, Ministère de la Santé du Vanuatu, Ministère de la Santé de Fidji, College of Medicine, Nursing and Health Sciences, Fiji National University, Fidji

Budget : 350 000 € soit 42 millions XPF.

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

Echéancier : Début : octobre 2011 - Fin prévue : Juillet 2016

### **Contexte**

La leptospirose est la zoonose bactérienne la plus répandue au niveau mondial, et est également fréquemment décrite comme une maladie 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 devrait permettre une amélioration de sa 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**

- 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 (sérums précoces pour diagnostic moléculaire, sérums 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 (ELISA IgM) 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 en 2013. L'étude clinique elle-même a débuté en 2013 au Vanuatu et à Wallis et Futuna. Elle a seulement débuté en mars 2014 à Fidji.

L'ensemble des inclusions s'est achevé en 2014 au Vanuatu et à Wallis et Futuna. Les inclusions à Fidji se sont poursuivies au cours du premier semestre 2015. Dans l'ensemble, très peu de cas ont été confirmés par PCR, suggérant que les consultations pour syndrome fébrile sont relativement tardives. Fin 2015, du fait de contraintes propres à Fidji, les derniers échantillons ne nous étaient pas encore parvenus. Les analyses sérologiques en MAT sur un panel régional (24 antigènes) complèteront l'analyse de ces échantillons.

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

Les données rétrospectives de surveillance de Wallis & Futuna ont été analysées, permettant de faire une description fine de la situation épidémique sans précédent qu'a connue Futuna dans les années 2008-2010. Cette épidémie a été décrite dans une publication conjointement avec l'agence de Santé de Wallis & Futuna.

### **Conclusion et perspectives**

L'étude clinique, qui a connu de nombreuses difficultés, va permettre d'accroître les connaissances sur le poids de cette maladie négligée dans les pays insulaires partenaires.

### **Valorisation**

1 article publié en 2015 – cf. rubrique « Publications et Congrès »

## Caractérisation de la virulence des souches de *Leptospires* impliqués dans les cas humains en Nouvelle-Calédonie

**Investigateur principal :** Cyrille GOARANT

Collaborateurs IPNC : Sophie GEROULT, Marie-Estelle SOUPE-GILBERT, Dominique GIRAULT

Autres collaborateurs : Anaïs DESOUTTER, pathologiste, Direction des Affaires Vétérinaires, Agro-alimentaires et Rurales, Mathieu PICARDEAU, Unité Biologie des Spirochètes, Institut Pasteur

Budget du projet : 10 000 € soit 1.2 millions XPF

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

Echéancier : Début : 2014 - Fin prévue : 2<sup>e</sup> trimestre 2016

**Contexte :** La meilleure identification des souches responsables des cas humains de leptospirose par les approches de typage moléculaire permet de montrer qu'un nombre réduit de souches est responsable des maladies humaines. Afin de mieux comprendre la maladie humaine et son polymorphisme, un ou quelques isolats de chacune de ces souches sont étudiées en modèle animal.

**Objectif :** L'objectif de ce projet est d'identifier des caractères de la pathogénicité qui seraient propres à chaque souche, préalable à l'identification de leurs déterminants génétiques.

**Méthodologie :** Des isolats calédoniens des principales souches identifiées dans les cas humains sont testées en modèle animal sensible (hamster). La symptomatologie, la charge bactérienne ainsi que les lésions sont comparées entre les différentes souches afin de tenter d'identifier des traits de pathogénicité propres à chaque souche. Des souches des sérogroupe Icterohaemorrhagiae (~60% des cas humains), Pyrogenes (~20% des cas), Ballum (~8% des cas) et Pomona (~4% des cas) sont évaluées. Malheureusement, aucun isolat d'Australis (~8% des cas) n'est disponible.

**Résultats :** Les premiers résultats suggèrent que toutes les souches sont susceptibles de présenter un tropisme pulmonaire et que les syndromes hémorragiques pulmonaires sévères ne sont pas spécifiquement liés au sérogroupe Icterohaemorrhagiae. Par ailleurs, des symptômes nerveux ont été observés avec un isolat du sérogroupe Pomona, un second isolat de ce sérogroupe a été testé et a été responsable des mêmes symptômes. L'hypothèse d'une cause fébrile ou métabolique à ces symptômes a été évaluée et semble écartée. Les deux isolats de Pomona ont été expédiés à l'Institut Pasteur à Paris, où leur génome complet a été séquencé et où leur virulence sera évaluée dans un autre modèle animal sensible, la gerbille. En fonction des résultats sur ce second modèle animal, d'éventuels travaux complémentaires seront envisagés.

**Conclusion et perspectives :** La confirmation ou l'infirmité d'un tropisme neurologique de ces souches dans un modèle animal sensible permettra de décider si la pathogénie de ces troubles doit être investiguée. Les travaux complémentaires bénéficieront de l'approche de génomique comparative menée grâce au séquençage complet de ces deux isolats.

## Caractérisation de l'excrétion chronique de *Leptospira* par les rongeurs réservoirs

**Investigateur principal :** Cyrille GOARANT

Collaborateurs IPNC : Marie-Estelle SOUPE-GILBERT, Sophie GEROULT

Budget du projet : 10 000 €, soit 1.2 millions XPF

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

Echéancier : Début : 2014 - Fin prévue : Fin 2016 sur un modèle expérimental souris.

### **Contexte**

Malgré la reconnaissance du rôle prépondérant des rongeurs dans la circulation zoonotique de la leptospirose, il existe d'importants manques dans la connaissance de l'excrétion quantitative de leptospires pathogènes par ces animaux.

### **Objectifs**

L'objectif est de décrire l'excrétion quantitative de leptospires pathogènes par des rongeurs réservoirs. Bien qu'à terme, nous souhaitons étudier cette excrétion chez des animaux réservoirs issus du milieu naturel, les conditions de biosécurité actuelles du laboratoire ne nous le permettent pas. Ainsi, les travaux se concentrent pour l'instant sur un modèle expérimental de souris réservoirs après inoculation. A terme, l'excrétion des différentes souches par les différentes espèces de rongeurs réservoirs permettra également de mieux comprendre l'association entre les leptospires pathogènes et leur réservoir animal de prédilection.

### **Méthodologie**

A terme, l'objectif est d'étudier les 4 espèces de rongeurs présentes en Nouvelle-Calédonie, le rat polynésien *Rattus exulans*, le rat noir *Rattus rattus*, le surmulot *Rattus norvegicus* et la souris *Mus musculus*. Dans nos premiers travaux, des souris de laboratoire OF1 sont inoculées expérimentalement avec un *Leptospira borgpetersenii* du sérotype Ballum isolé d'une souris à la tribu de Bouirou (B3-13S). Ceci permet de reproduire au laboratoire un modèle de souris réservoir d'une souche Ballum calédonienne.

Les souris sont conservées en cages et placées à différents temps après l'inoculation dans une cage à métabolisme (Techniplast). Les urines sont collectées et l'excrétion urinaire de leptospires est quantifiée par PCR quantitative. La cinétique et la variabilité (temporelle, interindividuelle) de cette excrétion est évaluée par un suivi des animaux sur plusieurs mois.

### **Résultats préliminaires**

Nos premiers travaux, préliminaires, ont permis d'optimiser les conditions d'infection, d'hébergement et de collecte des urines des rongeurs. Les techniques moléculaires mises en œuvre à partir de ces prélèvements étant fonctionnelles, une nouvelle expérimentation permettra d'obtenir des résultats exploitables pour le modèle rongeur / leptospire co-adapté étudié : Souris / *Leptospira borgpetersenii* Ballum.

### **Conclusion et perspectives**

Ultérieurement, des rongeurs sauvages pourraient être étudiés de façon similaire, si les conditions de biosécurité le permettent, afin de mieux appréhender la variabilité interspécifique dans le rôle de réservoir des différentes souches de leptospires, afin de mieux appréhender l'effet de la co-évolution entre un leptospire et son rongeur réservoir de prédilection.



## Etude de la physiopathologie rénale lors du portage chronique de leptospires virulents

**Investigateur principal :** Mariko MATSUI

Collaborateurs IPNC : Cyrille GOARANT (responsable de l'UREL), Louise ROCHE (stagiaire M2 -UREL), Marie-Estelle SOUPE-GILBERT (UREL), Sophie GEROULT (UREL),

Autre collaborateur : Didier MONCHY (Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHT)

Budget du projet : 15 000 €, soit 1.8 millions XPF

Financement : IPNC

Echéancier : Fin prévue en mars 2016

**Contexte :** L'investigation des souches de leptospires circulant en Nouvelle-Calédonie a permis d'obtenir plusieurs isolats dont *Leptospira borgpetersenii* séro-groupe Ballum B3-13S, isolé d'un rein de souris capturée à l'état sauvage. De façon intéressante, le portage chronique de cet isolat B3-13S a alors été confirmé sur le hamster syrien doré lors de nos expérimentations animales jusqu'à 28 jours post-infection.

**Objectifs principaux :** 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 murin chez la souris. Pour cela, nous nous sommes intéressés au développement des lésions rénales en association avec la caractérisation du profil d'expression génique des médiateurs de l'inflammation comme les cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  et anti-inflammatoire IL-10, et des chimiokines MIP1- $\alpha$  et IP-10.

**Méthodologie :** Les expériences ont d'abord permis de caractériser la virulence de l'isolat B3-13S sur hamster. Nous avons alors infecté les souris et les hamsters avec une dose de 10E8 leptospires et quantifié la charge bactérienne au niveau rénal par qPCR. Le suivi histologique a permis de visualiser les lésions rénales et les colorations HE (hématoxyline-éosine), B (bleu alcyon) et WS (Warthin-Starry) ont été utilisées respectivement pour l'observation des lésions tissulaires, la présence de mucopolysaccharides et pour la localisation des leptospires. La quantification de l'expression génique des cytokines rénales a été effectuée par RT-qPCR.

**Résultats :** Les résultats ont montré la présence de l'isolat B3-13S dans les reins de hamsters ayant survécu à l'infection au moins jusqu'à 28 jours post-infection. Les observations histologiques ont permis de mettre en évidence des néphrites interstitielles accompagnées de congestions focales, ainsi que la présence de mucopolysaccharides dans la lumière des tubules. La quantification de l'expression génique des messagers de l'inflammation a révélé des différences significatives quant à l'expression des cytokines entre portage chronique chez un animal sensible et celui observé chez un animal réellement réservoir.

**Perspectives :** Des expériences complémentaires sont en cours pour inclure des points précoces de l'infection et de la colonisation rénale (14 jours post-infection) sur les modèles in vivo. La régulation de l'expression génique de la cytokine TGF- $\beta$  et de l'enzyme iNOS au niveau rénal sera également incluse.

**Valorisation :** 1 article publié en 2015 – cf. rubrique « Publications et Congrès »

## Etude de la régulation du système flagellaire des leptospires in vivo

**Investigateur principal :** Mariko MATSUI

Collaborateurs IPNC : Cyrille GOARANT (responsable de l'UREL), Marie-Estelle SOUPE-GILBERT (UREL)

Autres collaborateurs : Mathieu PICARDEAU, Unité des Spirochètes, Institut Pasteur, Paris, Ambroise LAMBERT, doctorant (2012-2014)

Budget du projet : 14 500 €, soit 1.7 millions XPF

Financement : IPNC

Echéancier : Terminé en 2015

**Contexte :** La répression de l'expression de *flaB2* qui code pour une sous-unité protéique majeure du flagelle des leptospires 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 dissémination.

**Objectif :** Etudier la régulation des protéines du système flagellaire des leptospires selon les conditions environnementales *in vivo* ou *in vitro*.

**Méthodologie :** Les gènes ciblés sont impliqués dans le système flagellaire des leptospires et 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*). La quantification de l'expression génique de ces protéines a été effectuée dans le sang du modèle animal sensible, le hamster syrien doré, ou résistant, la souris OF1, après injection avec la souche virulente Verdun (*L. interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae) ou la souche L495 (*L. interrogans* sérovar Manilae). Par ailleurs, la régulation de ces mêmes protéines a été étudiée à partir de sang récupéré de patients humains infectés par des leptospires du sérovar Icterohaemorrhagiae. Enfin, l'expression de ces gènes cibles a été étudiée comparativement selon que les leptospires soient cultivés en milieu EMJH en présence de sérum provenant de souris, hamster ou humain (à 30 et 37°C). L'expression génique a été quantifiée par la technique de RT-qPCR après extraction des ARN totaux. Parallèlement à l'étude de l'expression génique, la mobilité des leptospires a été évaluée grâce à la mesure de la vitesse ou du type de déplacement par observation microscopique à fond noir.

**Résultats :** Trois sous-unités du filament flagellaire sont différemment régulées entre hamster et souris de façon significative (*flaB1* et *flaB2*,  $p < 0,05$ ). Pour les gènes *flgL*, *flhA* et *fliL* une différence significative de l'expression est observée entre les leptospires en culture *in vitro* et dans le sang des animaux. Cette différence est aussi significative si on compare l'expression *in vitro* vs *in vivo* globale (cumul de l'expression hamsters + souris). L'étude comparative de l'expression des gènes cibles de leptospires *in vitro* sur sérum selon sa provenance (souris, hamster, humain) a révélé une différence d'expression des gènes *flaA1*, *flaA2*, *flaB1*, *flaB2*, et *flaB3* ( $p < 0,05$ ) dans les cultures contenant du sérum de souris par rapport au sérum de hamster et humain.

**Conclusions :** Les résultats d'expression génique présentent une variation des quantités d'ARNm des sous-unités flagellaires *flaB1* et *flaB2* des leptospires *in vivo* selon le modèle animal infecté. La quantification de l'expression génique *in vitro* montre aussi une différence d'expression des gènes *flaA1*, *flaA2*, *flaB1*, *flaB2* et *flaB3* selon la provenance du sérum (souris vs hamster ou humain). L'absence d'analyse phénotypique ne permet cependant pas de conclure quant à la relation d'un différentiel de mobilité des leptospires pathogènes selon le type d'hôte infecté.



## Emergence de *Klebsiella pneumoniae* hypervirulentes en Nouvelle-Calédonie

**Investigateur principal :** Julien Colot (IPNC, Laboratoire de Bactériologie)

Collaborateurs IPNC : Bénédicte Melot, Cyrille Goarant, Benjamin De Georges (IPNC)

Autres collaborateurs : Gilles Guerrier, Jean-François Favarel-Garrigues (CHT Nouméa), Sylvain Brisse (IP Paris)

Budget du projet : 360 000 XPF (3000 €)

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

Echéancier : janvier 2014 – décembre 2015

**Contexte :** Une augmentation du nombre d'infections sévères impliquant *Klebsiella pneumoniae* (Kp) a été suspectée conjointement par les cliniciens du CHT Gaston Bourret et le service de bactériologie de l'IPNC. L'émergence au niveau mondial, notamment dans le continent asiatique voisin, de lignées de Kp hyper-virulentes interroge sur la possible introduction et diffusion de génotypes hyper-virulents de Kp en Nouvelle-Calédonie.

**Objectifs :** Les objectifs étaient de confirmer ou non l'augmentation de l'incidence des infections à Kp et d'évaluer l'origine et la diffusion de souches hyper-virulentes.

**Méthodologie :** Afin d'objectiver une augmentation de l'incidence et/ou de la sévérité des infections à Kp en Nouvelle-Calédonie, un inventaire rétrospectif des septicémies à Kp d'origine communautaire entre janvier 2008 et décembre 2013 a été réalisé. Celui-ci s'est accompagné d'une étude épidémiologique afin d'identifier la sévérité des infections et les facteurs de risque de gravité. La caractérisation moléculaire des isolats de Kp a ensuite été entreprise sur toutes les souches de Kp isolées d'hémocultures entre août 2013 et août 2014.

**Résultats préliminaires :** Un total de 119 septicémies communautaires à Kp ont été identifiées sur la période 2008-2013 au CHT Gaston Bourret, affectant des personnes plutôt âgées (âge moyen 58 ans). La majorité (78%) est survenue chez des patients immunodéprimés. Ces bactériémies étaient fréquemment associées à des pneumonies (23%) ou des infections urinaires (33%), mais aussi avec des abcès hépatiques, des abcès profonds ou des méningites. Une issue fatale a été plus fréquente pour les septicémies associées à des pneumonies ou des méningites.

Les outils moléculaires de caractérisation des souches de Kp (K-types, recherche des gènes du plasmide ou îlot de pathogénicité hvKp pLVPK,...) ont été transférés avec l'aide de l'IP Paris. Les premiers résultats des typages montrent la présence et la circulation de souches de type K1 et K2 ainsi que du plasmide pLVPK, ainsi que de certains autres gènes de virulence.

**Conclusion et perspectives :** Les résultats de l'étude rétrospective et de caractérisation moléculaire des souches confirment la présence en Nouvelle-Calédonie de souches hyper-virulentes de Kp. Un typage complémentaire en MLST permettra d'évaluer leur origine probable et leur diffusion globale.

### Valorisation

1 article publié en 2015 – cf. rubrique « Publications et Congrès »

## **Etude de la susceptibilité génétique aux infections invasives à Streptocoque du Groupe A dans le Pacifique : Nouvelle-Calédonie**

**Investigateur principal:** Dr Thomas Parks, University of Oxford Roosevelt, Drive, Oxford, OX3 7BN, UK  
Collaborateurs IPNC : Dominique Baudon, Noémie Baroux, Julien Colot  
Budget IPNC : 20 000€, soit 1.4 millions XPF sur un budget total de 152 969 €.  
Financement : Wellcome Trust  
Echéancier : 2013-2015.

### **Objectifs**

L'objectif principal du projet est d'identifier des variants génétiques comme facteur de risque de survenue des infections invasives à SGA.

L'objectif secondaire est de comparer les variants génétiques conférant une susceptibilité aux différentes infections à SGA.

### **Méthodologie**

#### Population concernée : celle de la Nouvelle-Calédonie

La population-cible regroupe tous les individus ayant eu une infection invasive à SGA en Nouvelle-Calédonie. La population-source regroupe tous les individus vivant en Nouvelle-Calédonie, répondant à la définition de cas et ayant eu un prélèvement dans un site normalement stérile et positif au SGA, ou une fasciite nécrosante à SGA, et s'étant présentés au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie (CHT) entre janvier 2006 et juillet 2013.

#### Recueil des données

Un prélèvement de salive et un questionnaire standardisé sont réalisés pour chaque patient inclus par l'équipe de recherche de l'IPNC. Un numéro unique figurant en début de questionnaire et sur le tube de salive, permet d'anonymiser les informations recueillies. Les questionnaires sont centralisés à l'IPNC dans un local sécurisé.

Les échantillons recueillis sont transférés à l'Université d'Oxford (Wellcome Trust Centre, Royaume Uni) pour analyse génétique. L'université d'Oxford est en charge du traitement des données.

### **Analyse génétique**

Brièvement, nous allons utiliser une combinaison des techniques d'association à grande échelle (GWAS, Genome-Wide Association Studies) et de nouvelle génération de séquençage. Nous ajusterons sur les potentiels facteurs de confusion liés à la non connaissance de la structure génétique de base de la population à l'aide la comparaison entre nos échantillons et le génomes complets des 1000 « Genomes Consortium » disponibles par le panel de référence Fijian iTaukei. Nous utiliserons l'imputation pour calculer la fréquence des allèles situées à des positions qui ne seront pas directement génotypées ou séquencées.

### **Information sur l'étude en cours**

- 2<sup>ème</sup> semestre 2014 : début de l'étude, recueil des données
- 2015 : envoi des prélèvements pour analyse génétique à l'université d'Oxford

## Portage intestinal de *Klebsiella pneumoniae* (étude multicentrique en population)

**Investigateur principal** : Sylvain Brisse (IP Paris)

Collaborateurs IPNC : Julien Colot, Benjamin De Georges, Cyrille Goarant

Autres collaborateurs : Didier Guillemot et Bich-Tram Huynh (IP Paris), Instituts Pasteur de Madagascar, de Dakar, et du Cambodge

Budget du projet : 21 800 € pour l'IPNC, soit 2.6 millions XPF sur un budget total de 122 200 €

Financement : Division Internationale de l'Institut Pasteur (ACIP A-014-2014).

Echéancier : octobre 2014 - septembre 2016.

### **Contexte**

L'émergence et la diffusion de souches hyper-virulentes de *Klebsiella pneumoniae* (Kp) à travers le monde interrogent sur l'écologie de cette bactérie, ses réservoirs et les mécanismes conduisant à la colonisation et aux infections. Le rôle d'un portage sain au niveau intestinal dans ce contexte est suspecté et fait l'objet de cette étude.

### **Objectifs**

Identifier le rôle du portage intestinal dans l'infection par des Kp à haut risque (MDR et hyper-virulentes). Suivre la diffusion globale des différents lignages de Kp hyper-virulentes et MDR par des approches à très haute résolution reposant sur des comparaisons de génomes complets.

### **Méthodologie**

Des cohortes de volontaires sains soumettront des selles à intervalle régulier en Nouvelle-Calédonie, à Madagascar, à Dakar et au Cambodge. Les Kp seront isolées par culture sur milieu sélectif et caractérisées. La persistance du portage pourra être évaluée par les prélèvements suivis des membres des cohortes. Les souches à haut risque (MDR et hyper-virulentes) collectées dans les différents sites permettront de documenter la circulation globale.

### **Information sur le déroulement de l'étude en cours**

- Les travaux débutés fin 2014 ont principalement consisté à mettre en place les techniques de culture et d'isolement sur milieu sélectif avec une méthode identique dans les différents sites recrutant les volontaires des cohortes, ainsi qu'à finaliser les démarches éthiques et administratives nécessaires à la bonne marche de l'étude.
- L'inclusion des volontaires dans les cohortes des différents sites participant à l'étude a débuté en novembre 2015.



**Publications dans des revues internationales à comité de lecture : 11 articles en 2015 dont 8 en premier et/ou dernier auteur.**

**Detection of Zika Virus in Urine**

Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M.

*Emerging Infectious Diseases* 2015 ; 1(1) : 84-6.

doi: 10.3201/eid2101.140894.

**An unprecedented High Incidence of Leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004 - 2014, Evidenced by Retrospective Analysis of Surveillance Data.**

Massenet D, Yvon JF, Couteaux C, Goarant C.

*PLoS One* 2015 ; 10(11) : e0142063

doi: 10.1371/journal.pone.0142063.

**Severity markers in severe leptospirosis: a cohort study.**

Mikulski M, Boisier P, Lacassin F, Soupé-Gilbert ME, Mauron C, Bruyere-Ostells L, Bonte D, Barguil Y, Gourinat AC, Matsui M, Vernel-Pauillac F, Goarant C.

*European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2015 ; 34(4) : 687-695

doi: 10.1007/s10096-014-2275-8.

**Leptospirosis after a stay in Madagascar**

Pagès F, Kuli B, Moiton MP, Goarant C, Jaffar-Bandjee MC.

*Journal of Travel Medicine* 2015 ; 22(2) :136-139

doi: 10.1111/jtm.12163.

**Melioidosis in New Caledonia: a dominant strain in a transmission hotspot.**

Melot B, Colot J, Lacassin F, Tardieu S, Lapisardi E, Mayo M, Price EP, Sarovich DS, Currie BJ, Goarant C.

*Epidemiology and Infection* 2015 ; 6 : 1-8.

doi:10.1017/S0950268815002770

**Socio-economic and Climate Factors Associated with Dengue Fever Spatial Heterogeneity: a Worked Example in New Caledonia**

Teurlai M, Menkès CE, Cavarero V, Degallier, N, Descloux E, Grangeon JP, Guillaumot L, Lucio PL, Mathieu-Daudé F, Mangeas M.

*PLoS Negl Trop Dis.* 2015 ; 9(12) : e0004211.

doi: 10.1371/journal.pntd.0004211.

**Deltamethrin Resistance Mechanisms in *Aedes aegypti* Populations from Three French Overseas Territories Worldwide.**

Dusfour I, Zorrilla P, Guidez A, Issaly J, Girod R, Guillaumot L, Robello C, Strode C.

*PLoS Negl Trop Dis* 2015 ; 9(11) : e0004226.

doi: 10.1371/journal.pntd.0004226

**Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014.**

Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon JP, Gourinat AC.

*Emerg Infect Dis.* 2015. 21(2) : 381-2.

doi: 10.3201/eid2102.141553.

**Experimental hamster infection with a strain of *Leptospira borgpetersenii* Ballum isolated from a reservoir mouse in New Caledonia,**

Matsui M, Roche L, Soupe-Gilbert M-, Roudier M, Moniquet V, Goarant C.

*Am J Trop Med Hyg* 2015 ; 92(5) : 982-985.

doi: 10.4269/ajtmh.14-0462.

**Peritoneal fluid culture and antibiotic treatment in patients with perforated appendicitis in a Pacific Island.**

Boueil A, Guégan H, Colot J, D'Ortenzio E, Guerrier G.

*Asian J Surg*. 2015 ; 38(4): 242-6.

doi: 10.1016/j.asjsur.2015.03.005.

**Bacteremic community-acquired infections due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological presentation in New Caledonia, 2008-2013.**

Melot B, Colot J, Guerrier G.

*Int J Infect Dis*. 2015 ; 41 : 29-31.

doi: 10.1016/j.ijid.2015.10.013.

**Publications dans des journaux francophones à destination de publics spécialisés**

**La recherche en santé dans l'outre-mer français**

Quenel P, Baudon D, Dellagi K, Goarant C, Klérard Christophe L, Nacher M.

*Actualité et Dossier en Santé Publique* 2015 ; 91 : 50-55.

**Participation à des congrès, conférences ou groupe de travail internationaux**

O. O'Connor, M. Dupont-Rouzeyrol. Zika virus lessons and perspectives. Roche User Group. Mars 2015, Taupo

C Menkès, M Mangeas, M Teurlai, V Cavarero, M Dures, E Descloux, N Degallier, L Guillaumot, JP Grangeon, F Mathieu-Daudé, M Lengaine, A Mercier, M Dupont-Rouzeyrol, S Hales, L McIver, J Benzler, VM Cao-Lormeau, C Dutheil. Evolution of dengue epidemics in the South Pacific in the present and the future. Our common future under climate change, 7-10th July 2015, Paris

C Goarant, au congrès de l'International Leptospirosis Society, Semarang, Indonesia, 7-9 octobre 2015. Poster Massenet D, Yvon JF, Couteaux C, Goarant C. « Record incidence of Leptospirosis in Futuna, South Pacific, shown by active surveillance.

C Goarant, au Symposium annuel du réseau international des Institut Pasteur, Paris, France, 14 au 16 octobre.

M Dupont-Rouzeyrol, E Calvez, L Millet, F Mathieu-Daudé, J Marie, V Richard, O O'Connor, V Rama, A Faamoe, VM Cao-Lormeau, H Bossin, L Guillaumot. *Ae. aegypti* from the Pacific region: characterisation of a competent dengue vector. 2d RIIP Symposium, octobre 2015, Paris.

Broeders S, De Keersmaecker S, Suin V, Van Gucht S, Vanhomwegen J, Manuguerra J-C, Berlioz-Arthaud A., Enfissi A., Matheus S., Rousset D, Pol M., Gourinat AC., Biron A., Dupont-Rouzeyrol M,

Roosens N. Evaluation of the use of non-invasive tests for early screening and survey of arboviruses. 2d RIIP Symposium, octobre 2015, Paris.

Teurlai, M Mangeas, C Menkès, V Cavarero, M Daures, N Degallier, E Descloux, M Dupont-Rouzeyrol, C Dutheil, JP Grangeon, L Guillaumot, M Lengaine, F Mathieu-Daudé, A Mercier. Understanding and predicting dengue epidemics under present and future climate: case study of New Caledonia. 2d RIIP Symposium, octobre 2015, Paris.

M Teurlai, M Mangeas, C Menkès, V Cavarero, E Descloux, M Dupont-Rouzeyrol, JP Grangeon, L Guillaumot. Understanding and predicting dengue epidemics from a regional to a city scale: application to New Caledonia and the Pacific. Institut Pasteur – departmental days « epidemiology and infection », october 2015, Domaine de Rebetz.

C Goarant, invitation au French-Australian workshop on sustainable Health and tracing, Sydney, Australia, 9 novembre 2015. Présentation orale Goarant C, au nom du CRESICA Health research in New Caledonia. Collaboration opportunities.

### **Participation à des congrès, conférences ou groupe de travail en Nouvelle-Calédonie**

O. O'Connor, L. Guillaumot, JP.Grangeon, AC.Gourinat, VM. Cao-Lormeau, M. Dupont-Rouzeyrol. Arboviroses en Nouvelle-Calédonie : vers un nouveau profil épidémiologique ? Arboviruses in New Caledonia : towards different epidemiological profile? 2de Journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, novembre 2015, Nouméa.

Elodie Calvez, Laurent Guillaumot, Laurent Millet, Jérôme Marie, Hervé Bossi<sup>4</sup>, Vineshwaran Rama, Akata Faamoe, Sosiasi Kilama, Françoise Mathieu-Daudé, Myrielle Dupont-Rouzeyrol. Diversité génétique et phylogénie d'Aedes aegypti, le principal vecteur d'arbovirus dans le Pacifique. Genetic diversity and phylogeny of Aedes aegypti, the main arbovirus vector in the Pacific. 2de journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. Novembre 2015, Nouméa.

E. Calvez, L. Guillaumot, V. Richard, D. Girault, O. O'Connor, N. Pocquet, J. Marie, M. Teurlai, VM. Cao-Lormeau, M. Dupont-Rouzeyrol. Compétence vectorielle pour la dengue d'Aedes aegypti : qu'en est-il dans le Pacifique ? What about the dengue vector competence of Pacific Aedes aegypti? 2de journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. Novembre 2015, Nouméa.

N. Pocquet, F. Mathieu-Daude, I. Dusfour, S. Kilama, M. Pol, L. Guillaumot. Résistance d'Aedes aegypti aux insecticides en Nouvelle-Calédonie : historique et perspectives. Insecticide resistance of Aedes aegypti in New Caledonia: history and prospects. 2de journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. Novembre 2015, Nouméa.

L. Arragain, M. Dupont-Rouzeyrol, O. O'Connor, N. Sigur, JP.Grangeon, E. Huguon, C. Dechanet, C. Cazorla, AC. Gourinat, E. Descloux. Transmission verticale du virus de la dengue pendant le peripartum, cinétique virale chez le nouveau-né et dans le lait maternel: nouvelles données. Vertical transmission of dengue virus during peripartum, viral kinetics in newborns and breastmilk: new data. 2de journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. Novembre 2015, Nouméa.

Biron, M. Pol, AC. Gourinat, D. Rousset, N. Roosens, M. Dupont-Rouzeyrol. Intérêt de l'utilisation des prélèvements non invasifs dans la détection précoce du virus Zika. Interest of using non-invasive tests for early detection of Zika virus. 2de Journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, novembre 2015, Nouméa.

L. Guillaumot, S. Grayo, S. Kilama, J.P. Grangeon, N. Pocquet, M. Teurlai. Surveillance des moustiques vecteurs en Nouvelle-Calédonie : 15 ans d'expérience. Vector mosquitoes surveillance in New Caledonia: a 15 years' experience. 2de Journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, novembre 2015, Nouméa.

M Teurlai, M Mangeas, C Menkès, V Cavarero, E Descloux, M Dupont-Rouzeyrol, JP Grangeon, L Guillaumot. Comprendre et prédire les épidémies de dengue des échelles régionales aux échelles locales : application au Pacifique et à la Nouvelle-Calédonie. 2de Journée Scientifique Internationale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, novembre 2015, Nouméa.

M Dupont-Rouzeyrol, E Calvez, L Millet, F Mathieu-Daudé, J Marie, V Richard, O O'Connor, V Rama, A Faamoe, VM Cao-Lormeau, H Bossin, L Guillaumot. *Ae. aegypti* from the Pacific region: characterisation of a competent dengue vector. 2d RIIP Symposium, octobre 2015, Paris.



### Accueil d'internes en biologie médicale

- **Mou Chi San Cédric**, Interne en Bactériologie du 03 novembre 2014 au 31 octobre 2015.  
Thèse: « Mise en place du guide anti-infectieux de première intention en Nouvelle-Calédonie - Adaptation des recommandations anti infectieuses françaises à l'épidémiologie de Nouvelle-Calédonie ».
- **Boijout Hugo**, Interne en Bactériologie du 02 novembre 2015 au 31 octobre 2016  
Thèse en cours: « Evaluation de l'efficacité du Bexsero contre les souches calédoniennes de *Neisseria meningitidis* de sérotype B ».
- **Reynier Robin**, interne en séro-immunologie et hématologie du 2 novembre 2015 au 31 avril 2016. Travail en cours: Validation de technique de diagnostic Chik et Dengue pour l'établissement français du sang ».

### Accueil de stagiaires

- **Etudiants de terminale S** en TPE (Travaux Personnels Encadrés): « Mode d'action des solutions hydro-alcooliques sur les bactéries »
- **Mévélec M.**: 4ème année de médecine - Stage de recherche (juillet - août 2015 au LBM) « Mise au point d'une nouvelle méthode de diagnostic des Mycobactéries »
- **A. Kem-Seng A.**, Stage CUIR, Université de la Nouvelle-Calédonie (4 mois): Amélioration du diagnostic des Arboviroses. Encadrant: M. Dupont-Rouzeyrol
- **Meunier E.**, Stage 2<sup>ème</sup> année DUT, IUT Nancy-Brabois (10 semaines): Mise en place d'un test Elisa IgM Chikungunya et développement d'une RT-PCR Pan-Flavivirus. Encadrant: Olivia O'Connor
- **Benezech C.**, Stage de Master 1 « Interactions Microorganismes, Hôtes et Environnements », Université de Montpellier de 5 mois à l'UREL, mars-août 2015. Rapport de stage « Etude des leptospires pathogènes dans les milieux hydro-telluriques », 70 pages.
- **Grayo S.**, Stage de Mastère spécialisé, Ecole Pasteur-CNAM de Santé Publique, Paris (8 mois): *Le réseau de surveillance entomologique: bilan de 15 années de surveillance du moustique Aedes aegypti sur la ville de Nouméa, Nouvelle-Calédonie*. Encadrants: Laurent Guillaumot, Nicolas Pocquet, Magali Teurlai
- **Zellweger R.**, stage de Master of Public Health, London School of Tropical Medicine and Hygiene (3 mois): *Déterminants géographiques et socio-économiques de la transmission de la dengue: étude spatiale de deux épidémies majeures à Nouméa*. Encadrants: Magali Teurlai, Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Birgit Nikolay (LSTMH)

### Formations au profit d'organismes extérieurs

- Participation à la formation des agents municipaux à la Lutte Anti Vectorielle et au contrôle des rongeurs: à Nouméa, La Foa et Koné, octobre 2015, sessions de formation organisée par la DASS-NC sur deux jours:
  - UREL, partie spécifique sur les rongeurs
  - URE-EM, partie spécifique sur la lutte antivectorielle

### Formations au profit de l'IPNC et formation continue

Nombre d'actions de formation réalisées en 2015: 34

- Formations à caractère scientifique et technique: 07 (33 participations)

- Formations « Ressources Humaines, Administration et Bureautique » : 08 (16 participations)
- Formations « Hygiène et Sécurité » : 12 (127 participations)
- Formations « Utilisation de nouveaux automates » : 09 (74 participations)

*Formation à caractère scientifique et technique : 07 actions*

3 Biologistes	E-learning : HEMATimage Biologiste	Session accessible du 01/01 au 31/12/2015
2 Biologistes	E-learning : PARASITimage Biologiste	Session accessible du 01/01 au 31/12/2015
2 Biologistes	E-learning : MYCOimage Biologiste	Session accessible du 01/01 au 31/12/2015
9 techniciens du LBM	E-learning : HEMATimage Technicien	Session accessible du 01/01 au 31/12/2015
9 techniciens du LBM	E-learning : PARASITimage Technicien	Session accessible du 01/01 au 31/12/2015
7 techniciens du LBM	E-learning : MYCOimage Technicien	Session accessible du 01/01 au 31/12/2015
Olivia O'Connor	Formation au Transport des Matières Infectieuses. OMS	Février 2015, Fidji

*Formation « Ressources Humaines, Administration et Bureautique » : 08 actions*

Formations en Nouvelle- Calédonie : 07

Ann-Claire GOURINAT : biologiste	Développer ses qualités de leader et son impact personnel	23 au 25/03/2015
3 secrétaires + 1 technicienne	Excel niveau 1	05 au 06/11/2015
3 responsables de laboratoire + 1 technicienne de Recherche + 1 coordinatrice RH	Excel niveau 2	03 au 04/12/2015
Ann-Laure LETHEZER : secrétaire médicale / Lodoiska SAMADI Aide-comptable	Gérer le mécontentement et réduire les tensions avec le public	2 sessions : 12 au 14/08/2015 et 07 au 09/09/2015
Philippe BARAQUET : adjoint au responsable du service technique	Gestion des stocks : aspects opérationnels	22 au 23/10/2015
Lilian VEDRENNE, coordinateur informatique	Windows 2012 : administration et configuration serveur 320411A	23 au 27/11/2015
Cyrille GOARANT : responsable URE-Leptospiroses	Efficacité du management	19 et 26/02/15, 05 et 19/03/15, 01/06, 10/07, 05/08 et 02/10/15

Formations hors de la Nouvelle- Calédonie : 01

Lilian VEDRENNE, coordinateur informatique	Train the trainers (apprentissage des outils NGS/Bioformatics de l'IPP)	12 au 13/10/2015
--	---	------------------

Formation « Hygiène et Sécurité » : 12 actions

9 agents de laboratoire	E-learning : Les risques chimiques – parcours intégral	Session accessible du 01/04/2015 au 31/12/2015
3 agents du service technique 1 agent de laboratoire	E-learning : Les risques chimiques – recyclage	Session accessible du 01/04/2015 au 31/12/2015
45 agents de laboratoire	E-learning : Les risques biologiques	Session accessible du 01/10/2015 au 31/12/2015
15 agents : responsable de service et nouveaux arrivants	E-learning : Les risques généraux	Session accessible du 01/08/2015 au 31/12/2015
4 agents : Unité de Recherche et d'Expertise d'Entomologie Médicale	Sûreté aéroportuaire	2 sessions : 05/03 et 29/4/2015
Lionel LAZZAROTTO : technicien LBM et Camille LETHEZER : cadre médicotechnique LBM	Sauveteur Secouriste du Travail	06/08/2015
Ann-Claire GOURINAT : biologiste	Prévention et Secours Civiques Niveau 1 (PSC1)	29 au 30/10/2015
2 agents bio-services	Sécurité et conduite des équipements de production de vapeur « Autoclaves »	25/06/2015
06 agents de l'IPNC	Gestes et Postures de Sécurité dans le travail	10/12/2015
04 agents : Unité de Recherche et d'Expertise d'Entomologie Médicale	Formation à la sécurité en zone côté piste (aéroport)	2 sessions : 08/04 et 13/05/2015
24 agents de l'IPNC	Incendie premières interventions	4 sessions : 02 et 09/07/15 06 et 13/08/2015
11 agents de laboratoire	Interne : Habilitation au Travail en laboratoire de Biosécurité P2+	3 sessions : 17 et 24/03/15 15/07/2015

Formation « Utilisation de nouveaux automates » : 09 actions

Formations en Nouvelle- Calédonie et in situ : 07

11 techniciens du LBM	Sérothèque NEO de la marque Biosampling	28 et 29/05/2015
1 biologiste + 4 techniciens du laboratoire d'hématologie	BD FACSDiVa et FacsCanto Software	29/06 au 03/07/2015
2 biologistes + 4 techniciens du laboratoire de Bactériologie	BD BACTEC MGIT	08, 09 et 10/07/2015
1 biologiste + 2 techniciens du laboratoire de Bactériologie	Scan'Bac Paramètres / Utilisateurs	09/2015
2 biologistes + 1 cadre médico technique + 17 techniciens du laboratoire de bactériologie	Scan'Bac Utilisateurs	22 et 23/09/2015
3 biologistes + 2 techniciens du laboratoire de Bactériologie	GeneXpert Référent	17 et 19/11/2015
22 techniciens du LBM	GeneXpert Utilisateur	23 et 27/11, 07/12/2015

Formations hors de la Nouvelle- Calédonie : 02

Mariko MATSUI : chercheur	<u>Cytométrie en flux :</u>	
	Centre d'Immunologie Humaine IPP	03 à 08/2015
Marie-Amélie GOUART : biologiste	Centre de Recherche Translationnelle IPP	18 au 21/05/2015
	Laboratoire d'hématologie Hôpital de Necker	26 au 29/05/2015

NB : Concernant la participation obligatoire de l'IPNC, en 2015 elle s'élevait à 1,7 millions XPF (14 112 €) ; le coût effectif des activités de formation continue pour 2015 s'est finalement élevé à 2,3 millions XPF (19 173 €).

- **Participation à la Fête de la Science en Nouvelle-Calédonie, Edition 2015**  
Stand de l'IPNC au Lycée professionnel Augustin Thy à Touho, Province Nord, 28 & 29 septembre 2015 (Sophie Geroult, Morgane Pol, Nicolas Pocquet et Cyrille Goarant)
- **Lancement d'un outil pédagogique sur la leptospirose**  
Cet outil pédagogique a été créé sous la coordination de l'Agence Sanitaire et Sociale de Nouvelle-Calédonie et avec la participation de l'IPNC (Cyrille Goarant). Il sera utilisé en milieu scolaire et extra-scolaire en Nouvelle-Calédonie.
- **Conférence UNC dans le cadre de la COP21. Avril 2015, Nouméa**
  - M. Dupont-Rouzeyrol. Changement climatique : quels impacts sur la santé des populations ?
  - L. Guillaumot, N. Pocquet. Changement climatique et maladies à transmission vectorielle : que faut-il craindre ?
  - M Teurlai, C Menkès, M Mangeas, L Guillaumot, V Cavarero, JP Grangeon, E Descloux. Impact du climat sur la dengue en Nouvelle-Calédonie : études passées et projections futures
  - C. Goarant. Leptospirose, rongeurs et climat.
- **Journal de la mi-journée de RNC. Novembre 2015, Nouméa.**  
M. Dupont-Rouzeyrol. Projet AeDenPac.



**Budget 2015 : 1,15 milliards de FCP (9 640K€)**

**Produits issus des activités de service de l'IPNC : 809 millions de FCP (6 780K€)**

➔ Capacités d'autofinancement : 74%

Figure 1 - Evolution du chiffre d'affaires des activités de service de 2011 à 2015

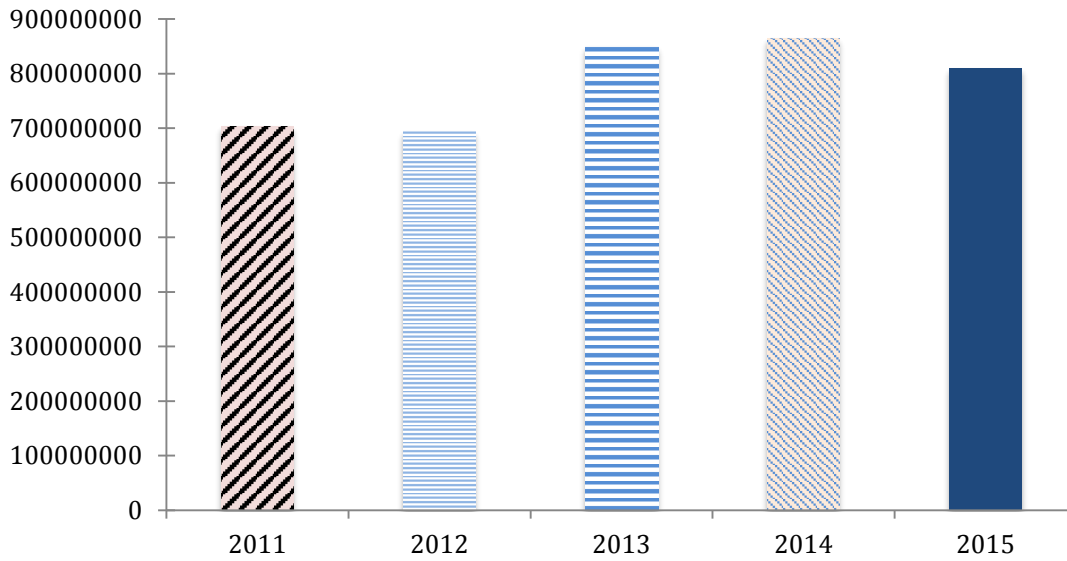
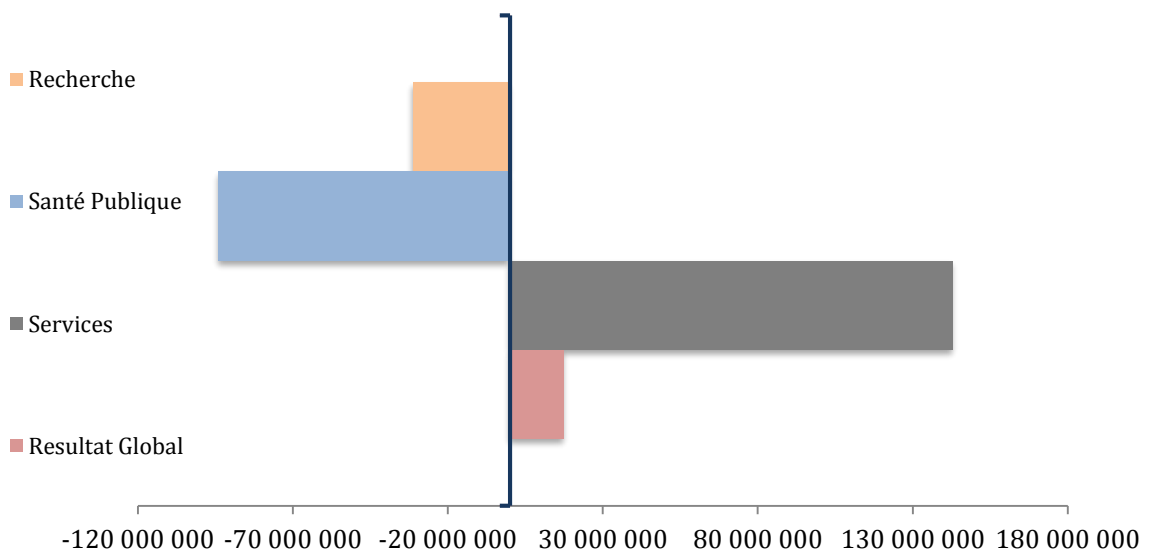
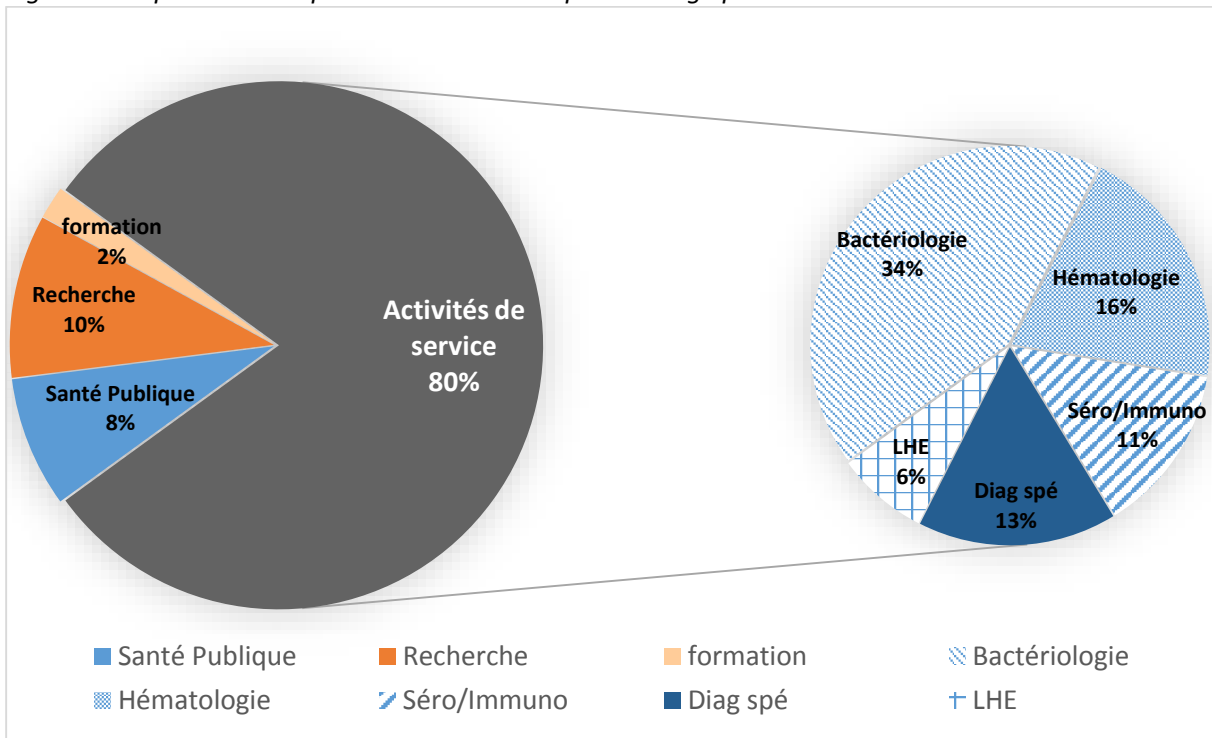


Figure 2 - Compte de résultat global et par activité en 2015 en francs Pacifique



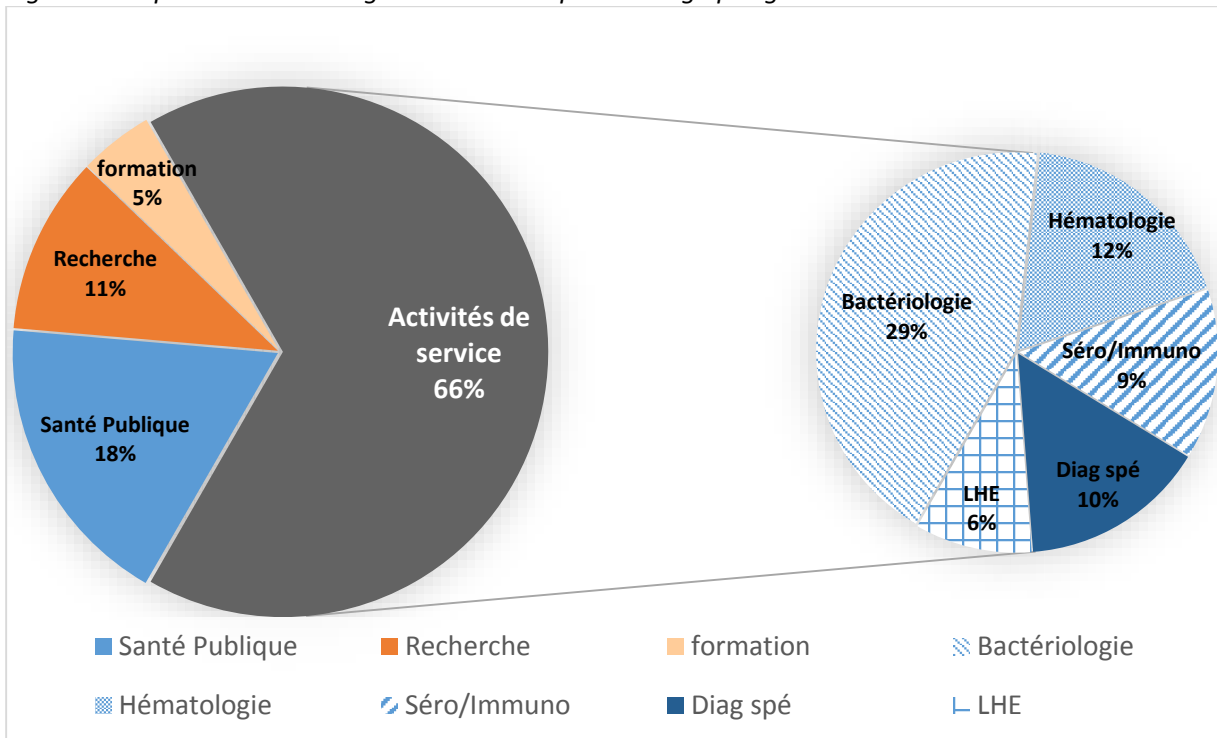
### Répartition des produits par activité

Figure 3 - Répartition des produits de l'IPNC en pourcentage par activité en 2015



### Répartition des charges par activité

Figure 4 - Répartition des charges de l'IPNC en pourcentage par grande activité en 2015



Source : données de comptabilité analytique IPNC corrigée



En 2015, l'IPNC a clôturé son exercice budgétaire à l'équilibre et les données présentées dans ce rapport montre que cet équilibre a été assuré par les activités de biologie médicale réalisées au profit du centre hospitalier de Nouméa et de la patientèle privée du centre de prélèvements externes.

Le bilan du laboratoire d'hygiène et d'environnement est juste à l'équilibre et en l'absence de législation spécifique dans le domaine des contrôles des circuits d'eau en hôtellerie en Nouvelle-Calédonie, il sera probablement difficile d'envisager une activité plus importante pour ce laboratoire qui est pourtant le seul en Nouvelle-Calédonie en mesure de réaliser le diagnostic de *Legionella* dans l'environnement.

Il est par contre certain que la recherche devra être en mesure de lever plus de fonds pour arriver également à l'équilibre. C'est un travail sur les équipes de recherche que nous avons entamé depuis novembre 2015 avec des enveloppes contraintes pour les budgets de service et l'ouverture de financements sur projets internes afin de préparer les équipes et les jeunes scientifiques à répondre à des appels à projet et aussi mieux gérer les fonds des différentes subventions dont celle du MESR.

Il apparaît également clairement que la subvention de santé publique ne permet pas de couvrir l'ensemble des charges liées à cette activité mais dans un contexte de mutualisation des moyens rendus possibles par la structuration spécifique de l'IPNC les charges sont couvertes en partie par les activités de service.





## **Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie**

**9-11 avenue Paul Doumer  
BP 61  
98 845 Nouméa Cedex  
Nouvelle-Calédonie**

**Téléphone : +687 27 02 80  
Télécopie : +687 27 33 90  
Messagerie : [diripnc@pasteur.nc](mailto:diripnc@pasteur.nc)**