

Rapport d'activité



2017

Janvier 2017

	L	M	M	J	V	S	D
52							1
1	2	3	4	5	6	7	8
2	9	10	11	12	13	14	15
3	16	17	18	19	20	21	22
4	23	24	25	26	27	28	29
5	30	31					

Fevier 2017

	L	M	M	J	V	S	D
5				1	2	3	4
6	6	7	8	9	10	11	12
7	13	14	15	16	17	18	19
8	20	21	22	23	24	25	26
9	27	28					

Mars 2017

	L	M	M	J	V	S	D
9				1	2	3	4
10	6	7	8	9	10	11	12
11	13	14	15	16	17	18	19
12	20	21	22	23	24	25	26
13	27	28	29	30	31		

Avril 2017

	L	M	M	J	V	S	D
13						1	2
14	3	4	5	6	7	8	9
15	10	11	12	13	14	15	16
16	17	18	19	20	21	22	23
17	24	25	26	27	28	29	30

Mai 2017

	L	M	M	J	V	S	D
18	1	2	3	4	5	6	7
19	8	9	10	11	12	13	14
20	15	16	17	18	19	20	21
21	22	23	24	25	26	27	28
22	29	30	31				

Juin 2017

	L	M	M	J	V	S	D
22				1	2	3	4
23	5	6	7	8	9	10	11
24	12	13	14	15	16	17	18
25	19	20	21	22	23	24	25
26	26	27	28	29	30		

Juillet 2017

	L	M	M	J	V	S	D
26						1	2
27	3	4	5	6	7	8	9
28	10	11	12	13	14	15	16
29	17	18	19	20	21	22	23
30	24	25	26	27	28	29	30
31	31						

Août 2017

	L	M	M	J	V	S	D
31		1	2	3	4	5	6
32	7	8	9	10	11	12	13
33	15	16	17	18	19	20	21
34	22	23	24	25	26	27	28
35	29	30	31				

Septembre 2017

	L	M	M	J	V	S	D
35					1	2	3
36	4	5	6	7	8	9	10
37	11	12	13	14	15	16	17
38	18	19	20	21	22	23	24
39	25	26	27	28	29	30	

Octobre 2017

	L	M	M	J	V	S	D
39						1	
40	2	3	4	5	6	7	8
41	9	10	11	12	13	14	15
42	16	17	18	19	20	21	22
43	23	24	25	26	27	28	29
44	30	31					

Novembre 2017

	L	M	M	J	V	S	D
44				1	2	3	4
45	6	7	8	9	10	11	12
46	13	14	15	16	17	18	19
47	20	21	22	23	24	25	26
48	27	28	29	30			

Décembre 2017

	L	M	M	J	V	S	D
48					1	2	3
49	4	5	6	7	8	9	10
50	11	12	13	14	15	16	17
51	18	19	20	21	22	23	24
52	25	26	27	28	29	30	31

**La science n'a pas de patrie, parce
que le savoir est le patrimoine de
l'humanité, le flambeau qui éclaire
le monde.**

(Louis Pasteur)

SOMMAIRE

Mot du directeur	5
Fondements de l'IPNC	8
Organigramme	10
Comité de coordination	12
Conseil scientifique	14
Activités de recherche	
URE Leptospirose	17
URE Dengue & Arboviroses	25
URE Entomologie médicale	39
Groupe Immunité & Inflammation	47
Groupe Bactériologie Expérimentale	55
URE Epidémiologie	63
Publications	69
Coopération régionale	71
Formation et enseignements	73
Participation à des congrès	77
Communication tout public	81
Personnalités accueillies à l'IPNC	83
Synthèse budgétaire	84
Activités 2017 de l'IPNC résumées en quelques chiffres	86



Mot du directeur



Vincent Richard

**A l'aube d'un nouveau
jour pour la recherche à
l'Institut Pasteur de
Nouvelle-Calédonie.**

L'année 2017 aura permis à l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) d'ouvrir une nouvelle page de son histoire sans les activités de biologie médicale, mais toujours au bénéfice des populations de Nouvelle-Calédonie. Cette transition n'aurait pas été possible sans le soutien du gouvernement de la Nouvelle-Calédonie qui s'est mobilisé pour appuyer le nouveau modèle adossé au plan Do Kamo et porter ainsi encore plus loin la recherche de l'Institut Pasteur.

Les accords signés en mars 2017 entre l'Institut Pasteur et le gouvernement de la Nouvelle-Calédonie ont conduit à renforcer le rôle de l'IPNC en matière de recherche, d'expertise en santé publique et de formation au profit des populations calédoniennes avec une vision régionale qui va favoriser le rayonnement de l'expertise présente en Nouvelle-Calédonie. Le Vanuatu et Wallis et Futuna ont au cours de cette année fait appel à cette expertise pour appuyer des actions de santé publique dans le cadre des mini-jeux du Pacifique ou de la recrudescence de cas de dengue.

Le premier comité de coordination prévu par les accords s'est tenu en juillet 2017 avec la venue du directeur général de l'Institut Pasteur, Christian Bréchet qui a pu apprécier la qualité des travaux menés à l'IPNC, ce qui a été confirmé par le comité scientifique qui s'est tenu en décembre 2017.

Cette année aura donc tenu ses promesses avec une recherche menée par des équipes qui ont su se mobiliser pour répondre à l'engagement du gouvernement de la Nouvelle-Calédonie à leur côté.

Vincent Richard



Les fondements de l'IPNC

- Leptospirose
- Arboviroses
- Entomologie
- Immunité/Inflamm.
- Épidémiologie
- Antibiorésistance

Recherche

Formation

- Continue
- Stages LMD
- Ateliers régionaux

Réseaux

- CRESICA
- ROSSP
- RIIP



Santé Publique

- Nouvelle-Calédonie
- Régional
 - International

Organigramme de l'IPNC

Direction

Vincent Richard

Direction administrative & financière

Pierre Cochou

Recherche

Coordonnateur:
Cyrille Goarant

Conseil scientifique: 6 membres

Pr J. Aaskov, Pr B. Adler, Pr A. Steer, Dr D. Fontenille, Dr Y. Cavaloc, Dr E. Klément

Comité de coordination : 11 membres

Service Comptabilité & Finances: Véronique Lussiez

Bureau Facturation/Tri: Nathalie Paprocki (CHT)

URE Leptospirose: Cyrille Goarant

URE Arboviroses: Myrielle Dupont-Rouzeyrol

URE Entomologie médicale : Nicolas Pocquet

URE Epidémiologie: Arnaud Tarantola

Groupe Immunité/Inflammation: Mariko Matsui

Groupe Bactériologie Expérimentale: Julien Colot (CHT/IP)

Comité de coordination

Les membres du Comité

Co-présidents

- Gouvernement de Nouvelle-Calédonie : Monsieur Alain Marc (co président)
- Institut Pasteur : Pr Christian Bréchet (co-président)

Membres désignés par les institutions

- Haut-Commissariat : Pr Moulay Abdelghani-Idrissi (DTRT)
- Province Sud : Madame Nina Julié
- Province Nord : Monsieur Thierry Maillot
- CHT : Monsieur Dominique Cheveau (ou son représentant : Madame Pascale Klotz)
- DASS : Dr Jean-Paul Grangeon
- CRESICA : Mr Yvon Cavaloc (UNC)
- IPNC : Dr Vincent Richard

Absent :

- Province des Iles Loyauté: Monsieur Georges Kakué

NB : Observateur : Dr Marc Jouan, Direction Internationale, Institut Pasteur.

Date du premier comité : **20 Juillet 2017**

Agenda et points de discussion

- Rappel des missions de l'IPNC & présentation des missions du comité de coordination
- Point sur la convention de transfert et de mutualisation des moyens
- Synthèse sur le transfert des laboratoires de diagnostic et sur les travaux en cours (dont le laboratoire P3) avant installation de l'IPNC au Médipôle. (présentation par le directeur du CHT)
- Présentation des activités de recherche, de santé publique et de formation en cours (locale et régionale avec la CPS)

Avec 20 projets de recherche financés à la date du 20 juillet 2017, l'activité de recherche de l'IPNC reste identique à celle de 2016. Il a été rappelé les axes de recherches fixés par le gouvernement ; dans le domaine de la médecine traditionnelle deux projets sont déjà développés en lien avec l'université de Nouvelle-Calédonie.

- Point sur la nomination de l'IPNC en qualité de laboratoire de référence

Sur ce sujet, le représentant de la DASS, le Dr Grangeon, a indiqué qu'un travail était en cours au niveau des services de la DASS pour fixer les missions des laboratoires de référence et qu'une décision serait prise dans le mois.

(NB : à la date de ce rapport Juin 2018, aucune réponse n'a été apportée)

- Point sur l'intégration de l'IPNC au comité de pilotage du ROSSP (Mission régionale)

En 2017, la candidature de l'IPNC comme membre invité du comité de pilotage du ROSSP a été validée par la CPS pour un partenariat et un rôle régional plus fort. Le directeur général de l'Institut Pasteur, le Pr Christian Bréchet, a insisté sur l'importance de cette mission régionale pour le rayonnement de la Nouvelle-Calédonie et à assurer l'IPNC du soutien du réseau international des Instituts Pasteur sur les demandes régionales pour lesquelles l'IPNC n'aurait pas les compétences.

- Bilan financier au 30 juin 2017

Le compte d'exploitation au 30 juin montre un déficit de 6 millions, en lien avec l'absence d'engagement sur la subvention de santé publique qui avait été budgétisée à hauteur de 15 millions.

- Divers

*La proposition du directeur de l'IPNC **d'élargir le comité de coordination à l'ASS-NC** a été acté par l'ensemble des membres présents*

Conseil scientifique

Date du dernier conseil : 11 et 12 décembre 2017

Membres présents :

- Pr John Aaskov (Brisbane)
- Pr Ben Adler (Melbourne)
- Dr Didier Fontenille (Cambodge)
- Dr Yvon Cavaloc (UNC, Nouméa)
- Dr Elise Klement (CHT, Nouméa)

Membre absent excusé :

- Pr Andrew Steer (Melbourne)
(présent par visioconférence)

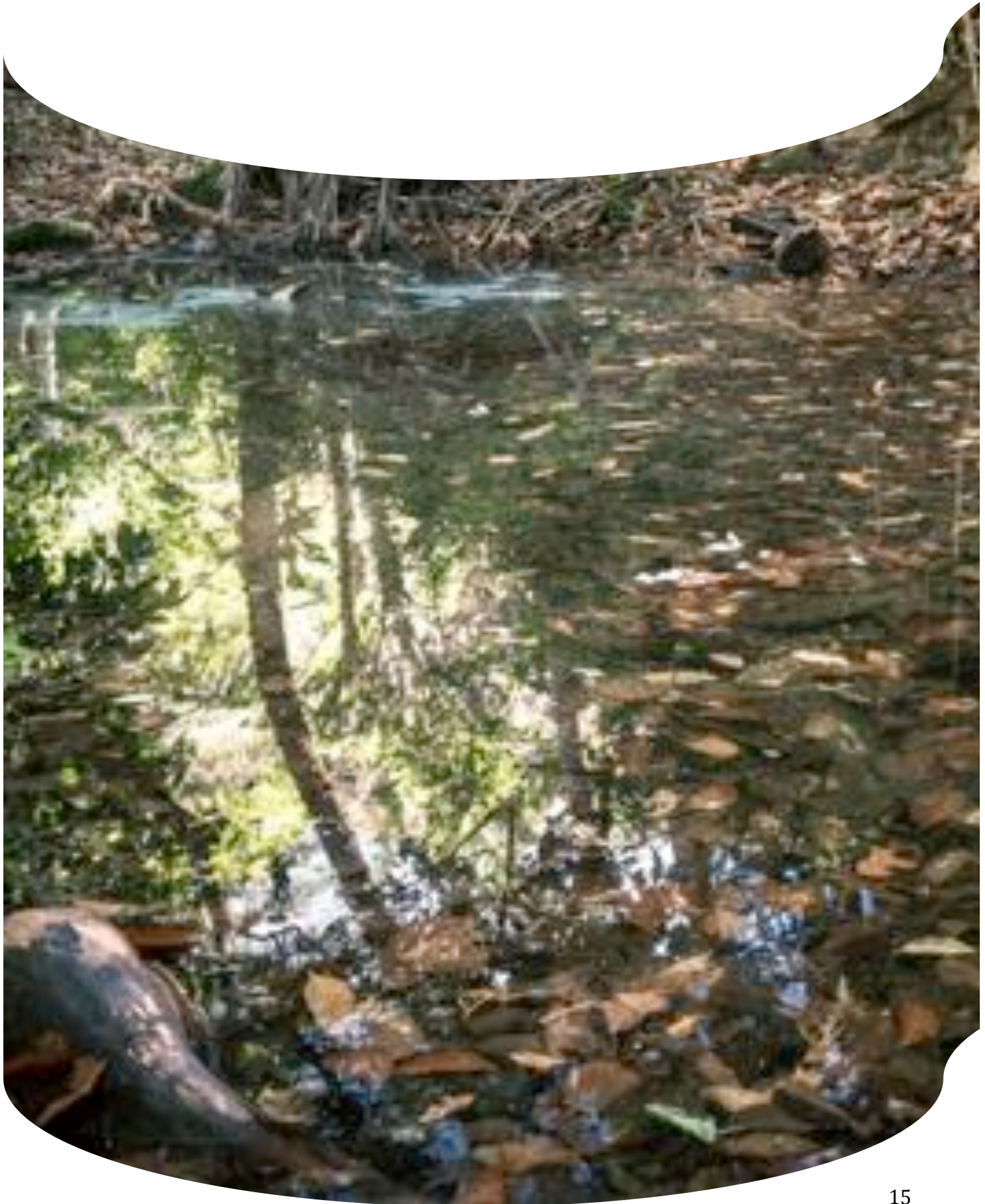
Résumé du rapport

Le Conseil a trouvé que les activités de l'IPNC étaient **beaucoup plus ciblées** avec un plus petit nombre de **programmes d'importance internationale** traitant des questions de santé qui constituent en même temps une priorité pour la Nouvelle-Calédonie. Les scientifiques ont également établi des **liens stratégiques** avec des groupes de recherche de premier plan à l'extérieur de la Nouvelle-Calédonie. Ces collaborations permettent de soutenir et valoriser la recherche entreprise par l'IPNC. Les efforts de recherche de l'IPNC portent sur **les priorités du Plan Do Kamo** et le Conseil félicite l'IPNC pour ses efforts à répondre à des **questions clés préoccupantes pour la santé de la population de Nouvelle-Calédonie**.

L'IPNC par sa participation soutient des initiatives de fédération en Nouvelle-Calédonie telles que le CRESICA.

Le Conseil estime qu'il est regrettable que la réduction du personnel de l'Institut ait conduit à l'arrêt de la recherche sur la maladie streptococcique qui est une cause importante de morbidité et de mortalité en Nouvelle-Calédonie. Cependant, le Conseil comprend et soutient cette décision.

Le Conseil a été impressionné par la **qualité de la recherche effectuée** au cours des deux dernières années et le **niveau de publication** dans des revues scientifiques internationales. Cependant, il faudra savoir **maintenir un niveau d'investissement important en personnel** et dans les plates-formes techniques pour revenir au niveau d'activité de 2015, voire plus important encore, pour assurer l'attractivité de scientifiques dont l'expertise sera nécessaire pour les menaces sanitaires émergentes en Nouvelle-Calédonie et dans la région. Le besoin régional d'installations de recherche comme IPNC est encore loin d'être couvert.



Unité de recherche et d'expertise sur la leptospirose



Cyrille Goarant



Roman Thibeaux



Marie-Estelle Soupé



Dominique Girauld



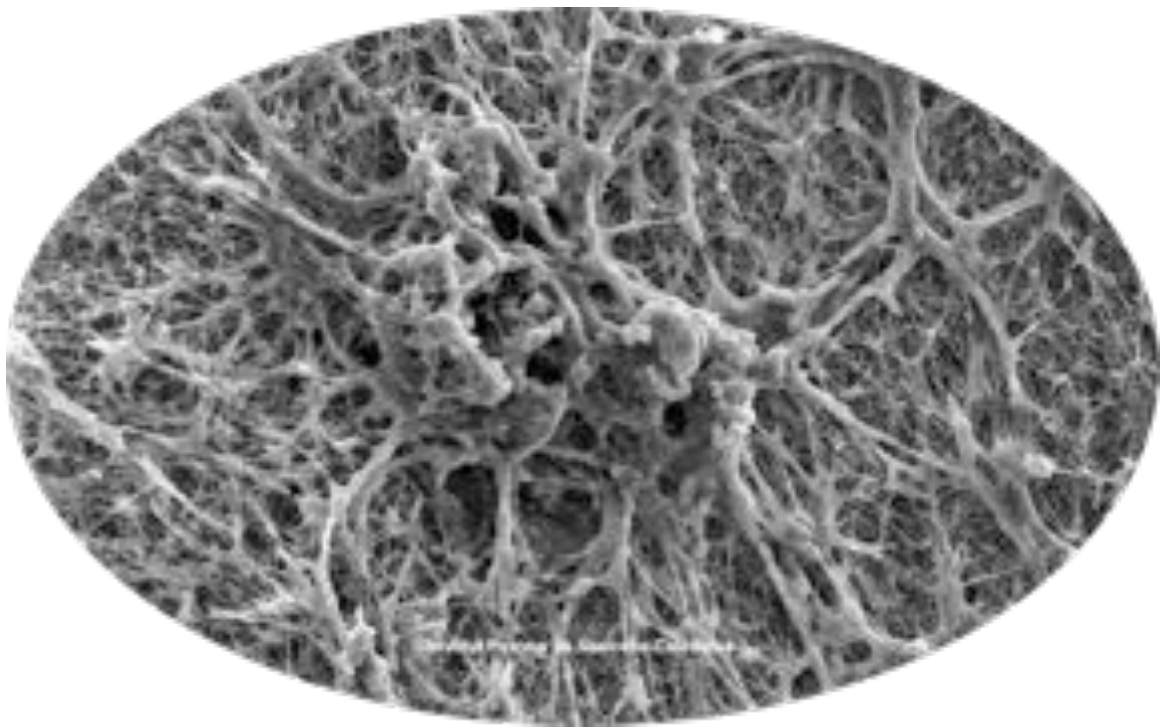
Emilie Bierque

La leptospirose est une zoonose complexe qui conduit à devoir s'intéresser à différents facteurs l'influençant : environnement, réservoirs (animaux), hôtes sensibles dont l'homme. Une meilleure connaissance des facteurs de risque permettra d'adapter les stratégies de lutte et de proposer des mesures préventives spécifiques à la population de la Nouvelle-Calédonie.

Contexte

Ce projet soulève la question de la persistance des leptospires dans l'environnement mais aussi interroge sur les relations hôtes/pathogènes/réservoir.

Partant du constat que ces bactéries sont capables en laboratoire de former un biofilm qui aurait pour fonction d'assurer leur protection, les scientifiques de l'IPNC ont recherché la présence de ces biofilms dans les habitats naturels, étudié les caractéristiques de ces biofilms susceptibles d'assurer la protection des bactéries et cherché à déterminer le rôle du biofilm des leptospires lors de la colonisation des tubules rénaux proximaux.



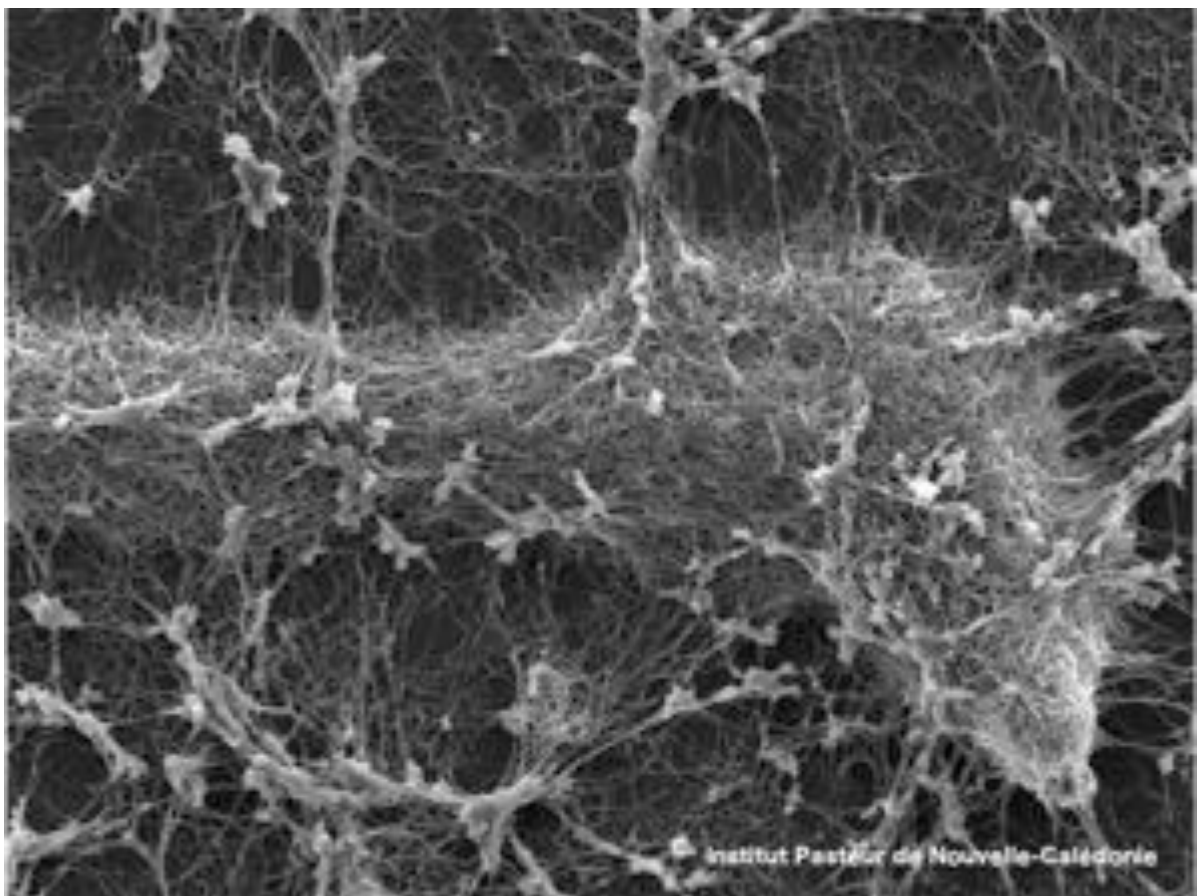
Méthodologie

En utilisant des méthodes de biologie moléculaire, l'équipe de l'UREL a détecté avec succès la présence et mis en évidence la viabilité de leptospires pathogènes dans les sols présumés être le lieu d'infections récentes. Leurs résultats soulèvent l'hypothèse que les leptospires persistent dans les sols des sites à risque plusieurs semaines après l'événement initial de contamination.

Résultats

Les scientifiques ont en effet détecté les souches pathogènes viables dans les sols jusqu'à 9 semaines après l'événement de contamination humaine. Les analyses phylogénétiques du gène *lfb-1* ont permis de relier avec succès l'identité de la souche pathogène présente dans l'environnement à la souche humaine responsable de l'infection. La mise en culture des échantillons de sols a de plus permis l'isolement de 26 souches de leptospires et la découverte de 12 nouvelles espèces (dont 3 pathogènes, 5 intermédiaires et 4 saprophytes).

Le rôle potentiel du biofilm des leptospires en tant que structure protectrice a été évalué. A partir des lames de microscopie, placées dans les zones à risques, l'équipe de l'UREL a pu détecter la présence de leptospires pathogènes au sein de biofilms bactériens formés spontanément sur une lame de verre. Bien que ce biofilm ne soit pas exclusivement produit par les leptospires, mais résulte plutôt d'un assemblage complexe de communautés microbiennes, cette découverte prouve néanmoins, que les leptospires pathogènes peuvent être hébergés dans un biofilm et profiter de sa fonction protectrice.



LEPT'EAUX

Contexte

La transmission de la leptospirose à l'homme se fait par l'exposition à des leptospires virulents par contact avec l'urine ou les tissus d'animaux infectés, le plus souvent indirectement via un réservoir hydrotellurique. Pourtant, les facteurs conditionnant la survie des leptospires pathogènes dans l'environnement demeurent très mal connus.



L'environnement aqueux constituant la principale source de contamination humaine, il est important d'identifier les facteurs de cet environnement qui sont associés à la survie des leptospires.



Objectif

L'objectif est de décrire la survie de leptospires dans des eaux de différentes compositions minérales.

Résultats

Après douze mois d'expérimentation, les résultats révèlent différents taux de survie selon l'eau utilisée, dès 30 jours d'incubation. Il a été observé une différence de comportement entre les souches de leptospires seulement pour l'eau la plus minéralisée. Deux eaux semblent permettre une meilleure survie de trois des quatre souches étudiées. De plus, l'eau la plus minéralisée semble devenir favorable à la survie d'une des souches au delà d'un an de survie. Les trois souches restent vivantes et virulentes (pour les pathogènes) après au moins 9 mois en eaux alors que la quatrième n'a pas survécu après seulement deux jours. La microscopie nous permet également d'observer la formation d'amas cellulaires à partir de 60 jours d'incubation pour les pathogènes et dès 2 jours pour la souche saprophyte.

Perspectives

Ce programme de recherche va se poursuivre et permettra d'identifier la composition ionique des eaux qui favorise la survie des leptospires et ainsi acquérir des données importantes sur leur survie et le maintien de la virulence dans des conditions pauvres en nutriments.

Diversité de *Leptospira* dans les sols calédoniens

Contexte

Suite à la mise en évidence de la survie environnementale des leptospires pathogènes sur des sites de contamination humaine en Nouvelle-Calédonie, des isollements de *Leptospira* ont été entrepris. Les souches infectantes n'ont pas été ré-isolées de l'environnement, mais un nombre important d'isolats a toutefois été obtenu. Les difficultés d'identification (MALDI-TOF, séquençage ARNr 16S) ont amené à suspecter des espèces nouvelles et à entreprendre le séquençage de leur génome complet.

Objectif

Réaliser une étude génomique des leptospires isolés des sols Calédoniens.

Méthodologie

Les isollements ont été réalisés sur le terrain à partir de prélèvements de sols ou d'eau. Les cultures liquides en milieu EMJH sont supplémentées avec une combinaison d'antibiotiques décrite pour sélectionner la croissance des leptospires (Chakraborty et al, 2011). Les cultures sont ensuite étalées sur du milieu EMJH gélosé pour l'isolement.

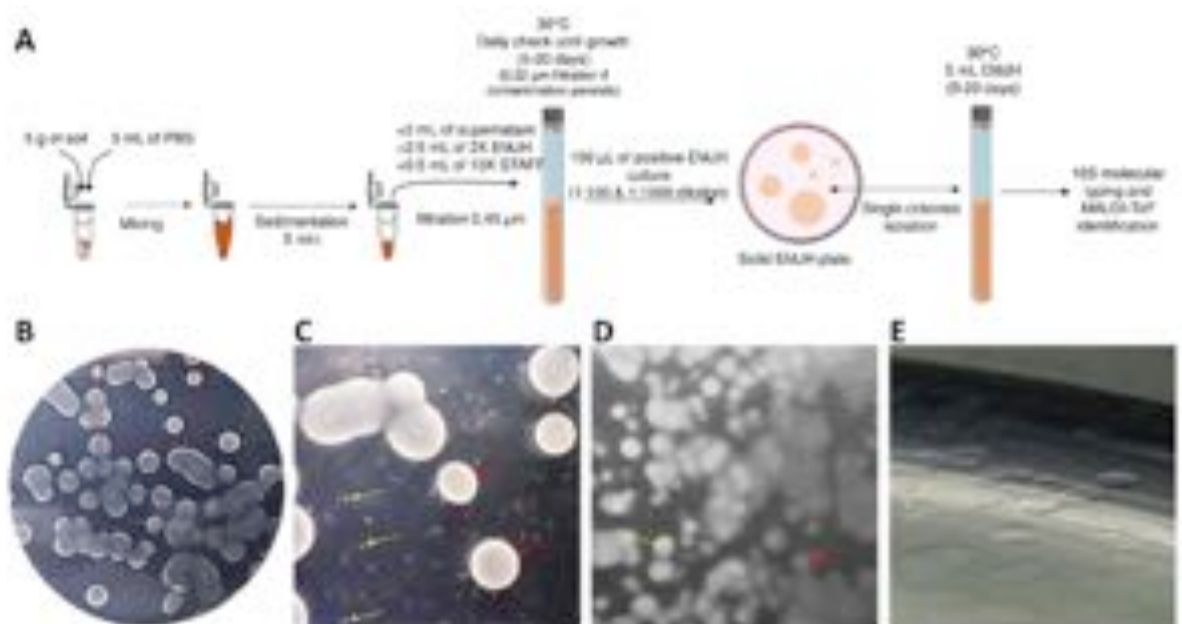


FIGURE 1 | *Leptospira* isolation on EMJH agar plates. **(A)** Global isolation strategy. **(B)** Macroscopic aspect of colonies. **(C)** Close view from **(A)** showing colonies different sizes. **(D)** Opaque (yellow arrow) and transparent (red arrow) colonies. **(E)** Translucent colonies.

Source : Thibeaux R, Girault D, Bierque E, Soupé-Gilbert M-E, Rettinger A, Douyère A, Meyer M, Iraola G, Picardeau M and Goarant C (2018). **Biodiversity of Environmental *Leptospira*: Improving Identification and Revisiting the Diagnosis.** *Front. Microbiol.* 9:816.



Unité de recherche et d'expertise Dengue & autres Arboviroses



Myrielle Dupont-Rouzeyrol



Catherine
Inizan



Olivia
O'Connor



Dominique
Girault



Elodie
Calvez



Marine
Minier

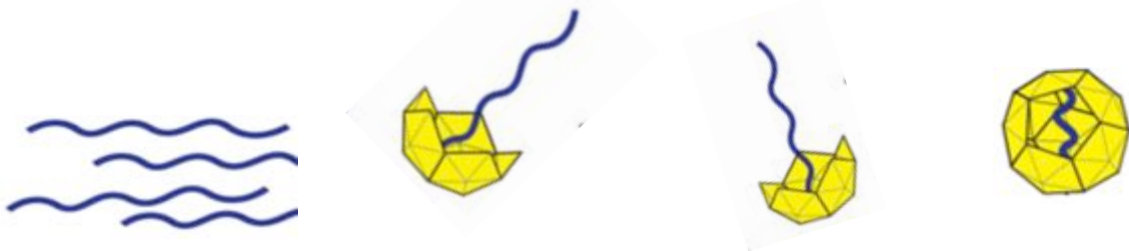
Les arboviroses sont des maladies virales transmises par des arthropodes vecteurs. Bien que l'on puisse aujourd'hui considérer la dengue comme une virose endémique à la Nouvelle-Calédonie, la plus forte transmission du virus en saison des pluies lui donne un profil endémo-épidémique caractéristique. Cependant les tableaux cliniques restent classiques avec les complications connues de la dengue pouvant conduire au décès d'un certain nombre de malades infectés par ce virus.

VIP

Rôle des particules interférentes du virus de la dengue

Contexte

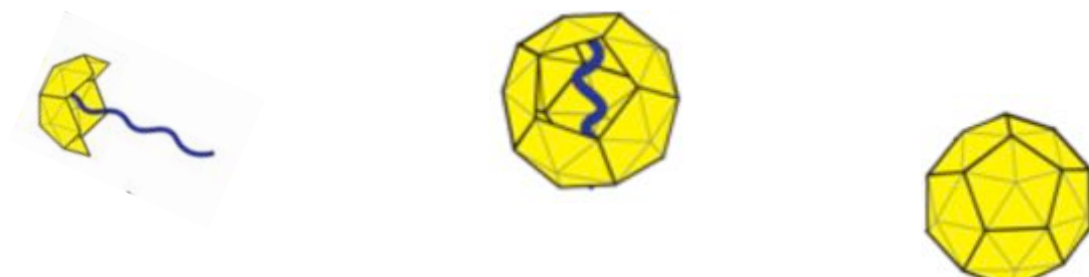
Au cours de la réplication virale, des erreurs de la polymérase peuvent générer des génomes incomplets, qui sont encapsidés dans des Particules Virales Défectueuses (PVD).



Répliquées et propagées lors de la co-infection avec des virions fonctionnels, ces PVD peuvent affecter la physiopathologie de l'infection: inhibition de la réplication virale, modulation de la réponse immunitaire de l'hôte et contribution à la persistance de l'infection. Dans le cas du virus de la dengue (DENV), des PVD ont été détectées à la fois chez les humains et les moustiques Aedes vecteurs de l'infection. Elles pourraient constituer un régulateur naturel de la virémie des patients, et ainsi influencer sur le devenir et la résolution de l'infection.

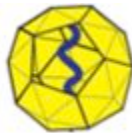
Objectifs

Cette étude vise à évaluer le rôle des PVD dans la régulation de la virémie chez les patients. Elle se base sur (1) la caractérisation et la quantification des PVD dans des séra de patients de la dengue, en lien avec leur virémie, et (2) la mesure in vitro de l'impact des PVD sur la réplication du DENV.



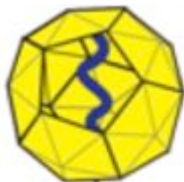
Méthodes

- Caractérisation moléculaire des PVD dans des séra de patients de la dengue en Nouvelle-Calédonie :
- Evaluation de la virémie des patients par infections in vitro et PCR en temps réel
- Quantification et analyse du « profil » des ARN subgénomiques des PVD présents dans les séra des patients par PCR en temps réel
- Séquençage des ARN subgénomiques des PVD présents dans les séra des patients
- Mesure in vitro de la modulation de la réplication du DENV par les PVD
- Production et purification de PVD par infections in vitro et ultracentrifugation
- Quantification par PCR en temps réel de l'impact des PVD sur la réplication in vitro du DENV en cellules humaines



Perspectives

Par l'implémentation d'outils de détection et de purification des PVD, ce projet ouvre la voie à une étude plus large sur le rôle des PVD dans le cycle naturel du DENV, qui mesurera leur impact sur la physiopathologie et la transmission du DENV. L'étude de l'impact des PVD sur la virémie permettra d'envisager leur quantification dans le sérum des patients comme un outil pronostic de la sévérité de l'infection.



Arbo-VIRTUESS

Evaluation de tests non invasifs

Contexte

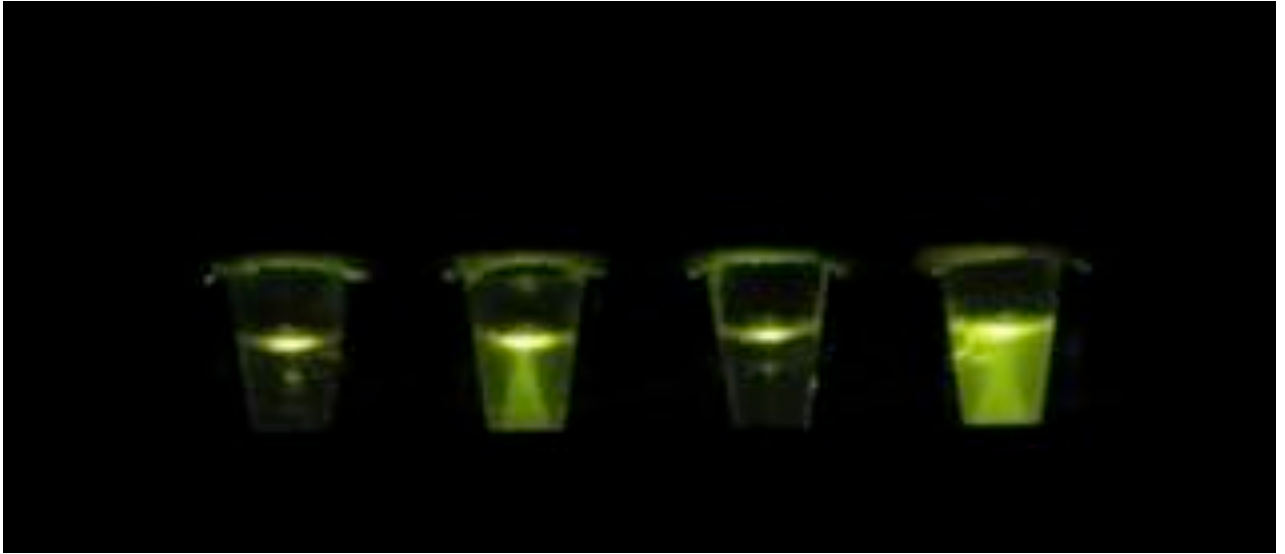
Les maladies infectieuses tropicales, dont les arboviroses, sont en augmentation dans le monde entier et leur émergence dans des régions non-endémiques devient hautement probable en raison de l'expansion géographique de leurs réservoirs et vecteurs naturels et de l'augmentation des déplacements. Le diagnostic 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. Or, ce diagnostic, basé sur différentes réactions polymérase en chaîne en temps réel (qRT-PCR), chacune spécifique d'un arbovirus, constitue une approche peu efficace en termes de temps et de coûts, en particulier en cas de dépistage systématique de plusieurs agents pathogènes sur un grand nombre d'échantillons. Par ailleurs, le sérum utilisé dans la plupart des études impose un prélèvement invasif chez des patients fébriles.

Objectif

L'objectif principal de ce projet pilote, Arbo-VIRTUESS, est d'améliorer le dépistage précoce et la surveillance des arbovirus grâce à **l'utilisation d'outils multiplex innovants sur des prélèvements non-invasifs d'urine et de salive.**

Résultats

Sur les 115 patients inclus en Nouvelle-Calédonie, vingt étaient positifs pour le Zika et 54 pour la dengue. Pour le Zika, 90% des urines et 65% des salives étaient positives contre 20% pour les sérums, pour le dengue 87% des sérums étaient positifs contre seulement 7% des urines et 13% des salives. Les comparaisons des résultats de ces inclusions avec les techniques développées par nos partenaires en Belgique sont en cours. Aucune inclusion n'a pu être réalisée en Guyane française.



Méthodes

Mise au point du test multiplex xMAP (Luminex) pour le dépistage des arbovirus dans l'urine et la salive.

Validation clinique de l'utilisation des prélèvements non-invasifs :

- Inclusion de patients en Nouvelle-Calédonie et en Guyane française
- Détection des arbovirus sur les prélèvements d'urine, salive et sérum par RT-PCR en temps-réel et par technologie xMAP
- Comparaison des résultats obtenus

Perspectives

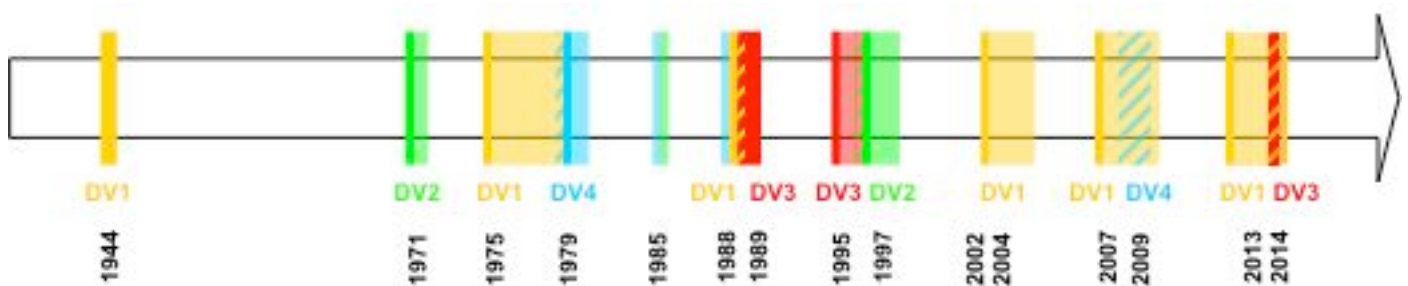
Ce projet, en couplant prélèvements non-invasifs et diagnostic moléculaire multiplexé, devrait permettre d'améliorer la sensibilité du diagnostic des infections par arboviroses. Dans un contexte d'introduction et de risque d'émergence, ce nouvel outil permettra d'adapter au mieux les méthodes de prévention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

Dengue Sévérité

Contexte

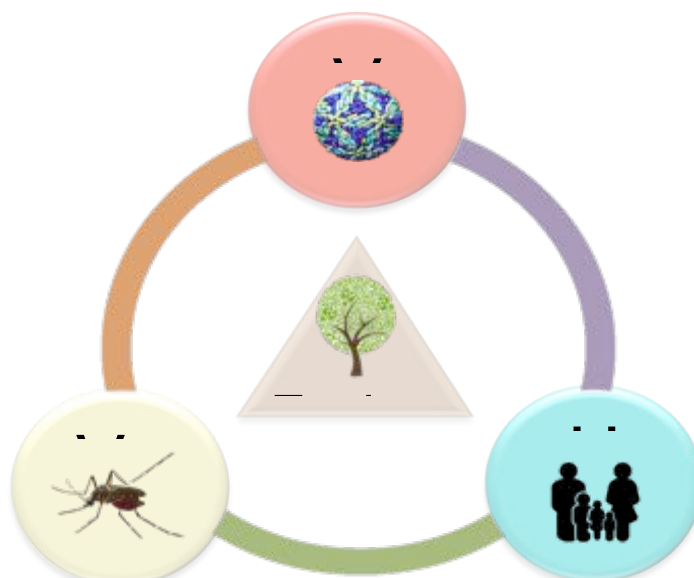
Avec 4 401 cas de dengue (2 548 confirmations biologiques), 579 cas hospitalisés et 11 décès entre le 1er Janvier et le 8 Octobre 2017, l'épidémie de dengue 2016-2017 en Nouvelle-Calédonie (NC) a été considérée par les autorités sanitaires comme une des plus remarquables. Elle a été de plus associée à des tableaux cliniques sévères (atteintes hépatiques, complications ophtalmiques...) ayant conduit à un pourcentage élevé d'admission à l'hôpital. L'augmentation du nombre de décès et a fortiori les formes hépatiques observées au cours de cette épidémie pourraient être liées à des caractéristiques particulières des virus, des patients ou encore de la réponse hôte-pathogène.

Figure 1 : Chronologie des épidémies de dengue en Nouvelle-Calédonie



Objectifs

Déterminer dans quelle mesure les présentations sévères d'infection par le virus de la dengue étaient associées à des caractéristiques particulières telles que le génotype viral et son tropisme hépatique, les comorbidités des patients ou encore des infections antérieures par les virus de la dengue et du Zika.



Méthodologie

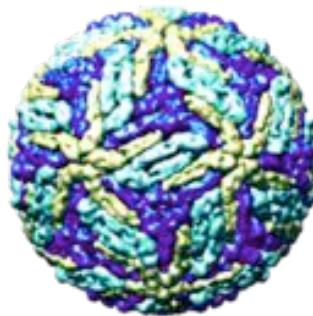
La poursuite de leur participation ainsi qu'un échantillon sanguin supplémentaire seront demandés aux patients déjà inclus dans l'étude ArboVirtuess.

-Sélection de 50 séra de 2017 et des années antérieures: 1/3 de formes sévères versus 2/3 de formes non-sévères

-Etudes phylodynamiques basées sur un séquençage en génome complet. Recherche de variations des quasi-espèces virales

-Analyse comparative du tropisme hépatiques des souches virales représentatives de l'épidémie de 2016-2017 versus celles des années antérieures

-Caractérisation des séra: historique d'infections antérieures par des arbovirus, impact d'une immunité humorale préexistante sur la réplication du virus de la dengue dans des monocytes humains (ADE)



Perspectives

Cette étude pourra mettre en évidence une évolution des virus responsables des cas sévères par rapport aux cas non-sévères, en lien avec une modification de leur tropisme hépatique. De plus, ce projet fournira une caractérisation inédite de l'impact des anticorps anti-Zika sur l'infection par le virus de la dengue. Dans l'ensemble, ce projet permettra de comprendre pourquoi l'épidémie de dengue de 2017 a été inhabituellement sévère. L'étude de l'influence d'une immunité anti-Zika préexistante sur la sévérité de la dengue pourra être utile aux territoires présentant une situation épidémiologique similaire, suggérant un nouvel indicateur permettant d'estimer le risque de progression vers une dengue sévère.

R-Zéro

Facteurs de risque d'émergence du virus Zika et de survenue de nouvelles épidémies dans le Pacifique.



Contexte

En 2014, le Zika (ZIKV) émergeait dans la région Pacifique et diffusait dans le monde. Début 2016, l'OMS a déclaré l'épidémie de ZIKV une urgence de santé publique internationale en lien avec les conséquences neurologiques graves observées suite à une infection par le ZIKV. Depuis, le nombre de pays ayant déclaré une épidémie de Zika n'a eu de cesse d'augmenter, illustrant que l'expansion géographique du ZIKV est un processus toujours en cours et ce même dans la région. De plus, la réapparition du ZIKV dans les Etats Fédérés de Micronésie, à Kosrea, 8 ans après l'épidémie de Yap, illustre le risque de récurrence d'épidémie dans des zones précédemment exposées.

Objectifs

Le présent projet a pour objectif global d'identifier les facteurs de risque d'émergence et de récurrence d'épidémies de Zika dans le Pacifique, en se focalisant plus particulièrement sur l'immunité de communauté anti-Zika.

Méthodes

Caractérisation de la réponse immunitaire mémoire contre le ZIKV - persistance et possible interférence avec la dengue.

Immunité de communauté contre le ZIKV - statut et évolution dans 4 sites du Pacifique.

Dynamique épidémique du Zika - facteurs de risque d'émergence et de récurrence d'épidémie.

Perspectives

Ce projet doit contribuer à apporter des informations cruciales sur la persistance de l'immunité protectrice contre le virus Zika chez des patients infectés. Il doit également permettre d'évaluer le niveau d'exposition et d'immunité des populations du Pacifique au virus Zika.



ArboPlex: Validation d'un test diagnostique moléculaire pour les virus de la Dengue et Chikungunya.



Contexte

Aujourd'hui les arboviroses s'inscrivent comme principales maladies infectieuses émergentes et représentent un problème de santé publique important. Les complications cliniques graves, la surveillance épidémiologique et les cas de transmission transfusionnelle sont autant de raisons nécessitant le développement de nouvelles techniques diagnostiques flexibles et performantes.

Objectifs

Le but du projet Arboplex est de développer et valider un test de diagnostic moléculaire sensible appelé Enzyme-Linked Oligo-Sorbent Assay (ELOSAs) permettant non seulement le dépistage génomique multiplexe de la dengue, du chikungunya et du Zika pendant la phase aiguë de l'infection, mais également un diagnostic différentiel précoce à implication clinique dans le cadre du don de sang.

Méthodes

Ce projet est basé sur la technologie ELOSAs (Enzyme-Linked OligoSorbent Assay) et sur des sondes polythiols originales.

- Développement de sondes génériques Flavivirus et Alphavirus et de typage.
- Validation de la spécificité de capture des génomes amplifiés par PCR multiplexe.
- Analyse des performances analytiques du test ELOSAs DENV/CHIKV/ZIKV multiplex sur des panels d'échantillons biologiques et comparaison aux méthodes de RT-PCR en temps réel.

Résultats

La limite de détection du test ELOSAs est de 1 TCID₅₀/mL pour le DENV-1 et le CHIKV et de 10 TCID₅₀/mL pour les autres sérotypes de DENV et le ZIKV. La spécificité diagnostique du test et la robustesse de la technique sont de 100%. Aucune réaction croisée n'est observée entre ces arbovirus. La validation clinique (RT-PCR en temps-réel) permet d'établir une corrélation avec le test ELOSAs de 100% pour le CHIKV, DENV-1 et 2 et de 93,75% pour le ZIKV. Pour le DENV-3 et 4, l'étude a mis en évidence l'hypothèse d'une mutation génétique dans la région NS5 de ces sérotypes circulant en Nouvelle-Calédonie.

Alliance mondiale pour le contrôle du virus Zika et sa prévention

Contexte

En 2014, le Zika (ZIKV) émergeait dans la région Pacifique et diffusait dans le monde. Début 2016, l'OMS a déclaré l'épidémie de ZIKV une urgence de santé publique internationale en lien avec les conséquences neurologiques graves observées suite à une infection par le ZIKV. Le projet ZikAlliance est un vaste projet qui a pour objectifs d'étudier le virus Zika et ses conséquences à différentes échelles et à travers différents environnements. L'IPNC est partenaire de ce projet et est impliqué dans le WP6 : Vecteurs et plus particulièrement la partie compétence vectorielle. Les objectifs présentés ici correspondent uniquement à la tâche dans laquelle l'IPNC est partenaire.

Objectifs

Evaluer la compétence vectorielle de différents moustiques, de différents environnements (Amérique, Asie, Europe, Pacifique) pour différentes lignées de virus Zika.

Méthodes

Homogénéisation des protocoles.

Génération des populations F1 d'*Aedes aegypti* et *Culex quinquefasciatus* de Nouvelle-Calédonie.

Production des stocks de virus Zika, différentes lignées.

Réalisation des expériences d'infections expérimentales : mesure des paramètres infection, dissémination et transmission.

Analyse des résultats à l'échelle globale.



Résultats

Deux populations d'*Ae. aegypti* (Nouméa et Koné) ont été récoltées et générées. Les ZIKV lignée africaine et lignée asiatique/américaine ont été réceptionnés. Les infections expérimentales sont programmées pour le premier semestre 2018.

Perspectives

Mieux connaître la capacité de transmission des différents vecteurs pour les différentes lignées est nécessaire à l'évaluation du risque et à la mise en place de méthodes de lutte et de prévention plus ciblées et plus performantes.

DenGen

Etude de l'évolution des génotypes des virus de la Dengue

Contexte

Des analyses phylogénétiques ont révélé que la dynamique évolutive du virus de la dengue (DENV) est souvent caractérisée par le remplacement d'un génotype du DENV par un autre génotype du même sérotype. De tels remplacements génotypiques sont épidémiologiquement significatifs car ils peuvent être associés à des modifications de la sévérité de la maladie et de l'immunité humaine. Cependant, les mécanismes sous-jacents à ce renouvellement du génotype de DENV dans la nature restent mal définis.

Objectifs

Les objectifs spécifiques de cette étude, menée dans deux contextes épidémiologiques différents: une zone hyper-endémique: Cambodge, et une zone épidémique: Nouvelle-Calédonie (NC), sont : i) étudier *in vivo* le rôle potentiel de la sélection dirigée par le vecteur dans les remplacements génotypiques du DENV ; ii) étudier *in vitro* la capacité relative des génotypes du DENV à se répliquer et à produire des ARN subgénomiques du flavivirus.

Méthodes

Dynamique évolutive du DENV en NC et au Cambodge: environ 20 souches par an depuis 2009 seront sélectionnées. Le gène E sera séquencé afin de déterminer l'appartenance du génotype. Sur la base de ces résultats, cinq souches représentatives par sérotype / génotype seront sélectionnées pour le séquençage du génome entier.

Fitness compétitive du DENV *in vivo* par des analyses de compétence vectorielle: Deux souches de DENV par génotype seront sélectionnées pour l'expérience de compétition. Les taux d'infection, de dissémination et de transmission seront mesurés aux jours 7 et 14 après l'exposition. La quantification virale des deux génotypes sera effectuée par RT-qPCR.

Fitness répliatif du DENV *in vitro*: La cinétique de répliation de souches représentatives du DENV et la production de sRNA seront observées pendant 5 jours sur des cellules de mammifères. La quantification de l'ARN sera effectuée comme précédemment.

Résultats

Toutes les souches du DENV (NC et Cambodge) ont été obtenues après moins de trois passages sur des cellules C6/36. Elles ont toutes été envoyées à l'IP pour le séquençage à haut débit du génome complet. Celui-ci est en cours de réalisation.

Perspectives

Ce projet nous permettra de mieux comprendre les mécanismes évolutifs qui sous-tendent les remplacements de génotypes du DENV typiquement observés au cours des épidémies de dengue.

ZikAe

Diagnosis, molecular evolution and vector competence for *Aedes aegypti* of Zika virus from Africa, Asia and Pacific region.

Contexte

En 2013, le Zika (ZIKAV) émergeait dans la région Pacifique puis diffusait dans le monde et causait pour la première fois des atteintes neurologiques graves. Il est donc important de disposer de méthodes de diagnostic moléculaires rapides et spécifiques pour une meilleure prise en charge des patients.

Objectifs

Les objectifs de ce projet étaient de mieux comprendre les mécanismes d'émergence, la dynamique de circulation et de maintien dans la nature du ZIKAV: i) Evaluer et standardiser les différents outils de diagnostic du ZIKAV notamment moléculaire ii) analyser la diversité du ZIKV dans chacune des différentes régions du monde (Afrique, Asie du Sud- Est et Pacifique) iii) étudier la compétence vectorielle d'*Aedes aegypti* et d'*Aedes albopictus* pour le ZIKAV.

Méthodes

Evaluation des techniques de diagnostic par RT-PCR en temps-réel

Séquençage (génomique complet) des virus isolés de patients ou de moustiques en Afrique, Asie et Pacifique

Etude de la compétence vectorielle (i) Production des stocks de ZIKAV lignée Africaine et Asiatique, (ii) génération des populations d'*Aedes spp* (Pacifique, Asie, Afrique) et (iii) réalisation des expériences de mesure de la compétence vectorielle

Résultats

Les analyses des génomes complets de ZIKAV de la région Pacifique ont montré que l'épidémie de ZIKAV dans cette région était due à une seule introduction puis à la diffusion du virus à travers le Pacifique. Les résultats sur les ZIKAV africains sont en cours d'analyse. Les études de compétence vectorielle ont montré que les populations d'*Ae. aegypti*, d'*Ae. polynesiensis* ou d'*Ae. albopictus* d'Europe ou d'Amérique et du Pacifique sont peu compétentes pour transmettre le ZIKAV de la lignée asiatique. Les résultats en cours sur les populations asiatiques et africaines montrent des résultats similaires. L'étude de la compétence vectorielle d'*Ae. aegypti* de Nouvelle-Calédonie pour des ZIKAV de la lignée asiatique et africaine a démontré des résultats significativement différents pour la transmission du virus. Ces résultats indiquent une spécificité des interactions génotype viral x génotype vecteur dans ce contexte calédonien.

Perspectives

L'analyse de la diversité génétique et de la compétence vectorielle du ZIKAV nous permettra de mieux comprendre les mécanismes d'émergence, la dynamique de circulation et de maintien dans la nature du ZIKAV.

DenVect

Compétence vectorielle d'*Aedes aegypti* pour les virus de la dengue en Nouvelle-Calédonie.



Contexte

La survenue des épidémies de dengue nécessite trois acteurs clés : l'agent pathogène (c'est-à-dire le virus), le vecteur (*Aedes sp.*) et l'hôte humain. En Nouvelle-Calédonie, *Ae. aegypti* est le principal vecteur (le seul avéré à ce jour) des arbovirus. Depuis le début de l'an 2000, le profil épidémiologique a changé avec la persistance du DENV-1. Cependant, la capacité du vecteur local à être infecté par le DENV, lui permettant de reproduire et de transmettre le virus à l'hôte humain, n'a pas encore été étudiée.

Objectif

L'objectif de ce projet est d'étudier la capacité des *Ae. aegypti* néo-calédoniens à transmettre les différents sérotypes DENV, en lien avec le profil épidémiologique observé.

Méthodes

Sélection des souches de DENV à partir de la bio-banque et production des stocks viraux: une souche du DENV de chaque sérotype/génotype sera sélectionnée dans la bio-banque de l'IPNC selon l'année épidémique de circulation. Celles-ci seront amplifiées sur cellules C6/36 (pas plus de 3 passages). La quantification virale se fera par immunofluorescence sur cellules C6/36.

Caractérisation phénotypique des souches de DENV représentatives chez le vecteur: une population de génération F1 d'*Ae. aegypti* sera utilisée pour les études de compétence vectorielle menées sur chaque souche de DENV sélectionnées. Deux expériences indépendantes seront réalisées avec toutes les souches virales. Les taux d'infection, de dissémination et de transmission seront mesurés à 7 et 14 jours post-gorgement. L'analyse des échantillons sera réalisée comme précédemment.

Résultats

Les stocks viraux de DENV 1 à 4 ont été réalisés et les virus ont été caractérisés phylogénétiquement. Les deux expériences indépendantes de compétence vectorielle ont été menées sur l'ensemble des souches de DENV. Les résultats préliminaires obtenus sur la première expérience montrent que le vecteur calédonien est capable de transmettre le DENV. Une transmission du DENV-1/GI et du DENV-4 est observée dès 7 jours post-infection avec des taux respectifs de 20% et 33%. A 14 jours post-infection, une efficacité comprise entre 12,5% et 22% est observée pour l'ensemble des souches de DENV.

Perspectives

Ainsi, ce projet permettra d'avoir une vision globale de la capacité vectorielle d'*Ae. Aegypti*, point important pour mieux comprendre la transmission et la dynamique des épidémies de dengue en Nouvelle-Calédonie.



Unité de recherche et d'expertise en Entomologie Médicale



Nicolas Pocquet



Morgane
Pol



Sosiasi
Kilama



Jordan
Tutagata



Marine
Minier

Les maladies à transmission vectorielle impactent de plus en plus fortement la santé des populations de Nouvelle-Calédonie et de la région Pacifique et de fait leurs systèmes de santé. L'expertise développée par l'institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie depuis de nombreuses années a permis de répondre aux demandes des autorités sanitaires en terme de surveillance et de conseils pour adapter la lutte contre les vecteurs. L'IPNC développe également des programmes de recherche à l'internationale qui permettent de faire rayonner la plateforme calédonienne et permet d'envisager l'implantation d'un vectopole.

Résistance d'*Aedes aegypti* au pyréthroïdes: Evaluation de nouveaux insecticides et étude du phénomène de réversion.

Contexte



Aedes aegypti est un moustique d'une importance médicale majeure en zone intertropicale, où il transmet notamment les virus de la dengue du chikungunya et du Zika. En absence de vaccins ou de traitement efficace contre ces arboviroses, le contrôle des populations d'*Ae. aegypti* reste indispensable. La lutte contre cette espèce est en grande partie basée sur l'utilisation d'insecticides, dont l'efficacité est aujourd'hui compromise du fait du développement de résistances aux insecticides. En dépit de l'impact de ces résistances sur l'efficacité des traitements de lutte anti-vectorielle, il n'existe que très peu de données sur l'évolution de ces résistances en l'absence de pression insecticide.

Objectifs

Dans un contexte de forte résistance d'*Ae. aegypti* aux insecticides dans la plupart des territoires français d'outre-mer, ce projet vise à (i) identifier de nouvelles substances actives utilisables et (ii) mieux comprendre l'évolution de la résistance aux pyréthroïdes au sein des populations de cette espèce soumises à différentes pressions de sélection.



Méthodes

Tâche 1 :

Echantillonnage des populations et évaluation de leurs niveaux de résistance à la deltaméthrine.

Tâche 2 :

Criblage de nouveaux adulecticides par bio-essais sur des souches d'*Ae. aegypti* de laboratoires.

Tâche 3 :

Évaluation des possibilités de réversion de la résistance à la deltaméthrine. Quatre lignées sont élevées en parallèle sur une dizaine de générations et sous différentes conditions de pression insecticide.

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 détoxication) sur les lignées expérimentales des tâches 3 et 4.

Résultats

Les populations de Guyane se sont avérées beaucoup plus résistantes à la deltaméthrine que celles de Nouvelle-Calédonie (NC). En absence de pression insecticide, le niveau de résistance à la deltaméthrine n'a que faiblement diminué en NC. En revanche, l'introduction régulière d'individus sensibles a eu un effet bénéfique sur la réduction du niveau de résistance. Le suivi des mécanismes de résistance a montré une faible implication des mutations *kdr* en NC (1011M et 1534C), mais une nette corrélation entre les niveaux de résistance et d'expression de certaines oxydases, notamment CYP9J28. Malheureusement, la majorité des candidats insecticides se sont avérés peu efficaces en Tâche 2.

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 aux pyréthrénoïdes. À terme, ce projet pourrait permettre de proposer une stratégie de gestion de la résistance à cette famille d'insecticide chez *Ae. aegypti*.

INFRAVEC 2

Infrastructure de recherche

Programme sur les vecteurs des maladies humaines et animales

Contexte

Les insectes vecteurs transmettent des maladies parasitaires, telles que le paludisme et la leishmaniose, et des infections virales, telles que le chikungunya, la dengue, le zika, l'encéphalite japonaise et la fièvre jaune.

Les 24 partenaires du consortium détiennent les principaux insectariums européens de biosécurité pour l'infection expérimentale et le confinement des insectes vecteurs dans des conditions de confinement de niveau 2 et 3 (CL2 / CL3), d'autres installations clés pour les insectes vecteurs et comprennent des sites en première ligne en Afrique, dans le Pacifique et aux Amériques

Objectifs

Le projet Infravec2 fournit aux chercheurs des ressources et un accès aux infrastructures clés pour l'étude de la biologie des insectes vecteurs, sans frais pour l'utilisateur final. L'objectif est d'accélérer la recherche européenne sur la biologie des insectes vecteurs et de développer de nouvelles mesures de lutte anti-vectorielle ciblant les plus grandes menaces pour la santé humaine et la production animales.

Méthodes

Dans le cadre de ce projet, l'IPNC propose un accès à son laboratoire de niveau 2+ pour la réalisation d'infections expérimentales sur *Aedes aegypti*, et de fournir des moustiques morts (*Ae. aegypti* ou *Culex quinquefasciatus*) ou des pontes d'*Ae. aegypti*. L'IPNC est également en charge de la création d'une souche de référence d'*Ae. aegypti* dont le microbiote sera caractérisé au début de la mise en élevage et au cours des générations.

Perspectives

Infravec2 permettra d'optimiser l'exploitation des infrastructures européennes de recherche sur les vecteurs, pour la recherche et la santé publique, et facilitera le développement de méthodologies et de technologies innovantes dans ce domaine.



VECPAE

Vecteurs des arboviroses du Pacifique : diversité, distribution et outils d'identification des Aedes sp. pour la santé publique.



Contexte

Les maladies à transmission vectorielle constituent un problème majeur de santé publique dans le Pacifique. En plus de la dengue, ces cinq dernières années ont vu l'émergence des virus du chikungunya et du Zika dans le Pacifique Sud. Ces différents virus sont transmis par des moustiques du genre Aedes (sous-genre Stegomyia) dont un grand nombre d'espèces sont présentes dans le Pacifique. Identifier ces espèces dans les différents Etats et Territoires Insulaires Océaniques (ETIOs) est un préalable indispensable à l'évaluation du risque pour la population et à l'élaboration d'une stratégie de lutte adaptée. Malheureusement, la plupart de ces espèces appartiennent au groupe scutellaris et sont morphologiquement très semblables. Leurs identifications nécessitent donc une expertise importante qui n'est pas toujours disponible sur place.

Objectif

Développer une expertise en entomologie médicale dans le Pacifique

Méthodes

Le présent projet propose de répondre à ce besoin en:

- i) renforçant les capacités d'identification des moustiques Aedes vecteurs dans les territoires partenaires (Vanuatu et Fidji),
- ii) en mettant à jour les connaissances sur la distribution des vecteurs d'arbovirus au Vanuatu, à Fidji, en Polynésie Française et en Nouvelle-Calédonie, et
- iii) en développant un outil d'identification rapide de ces moustiques vecteurs à destination de l'ensemble des ETIOs, basé sur l'utilisation des outils modernes d'identification (Biologie Moléculaire et Spectrométrie de masse Maldi-Tof).

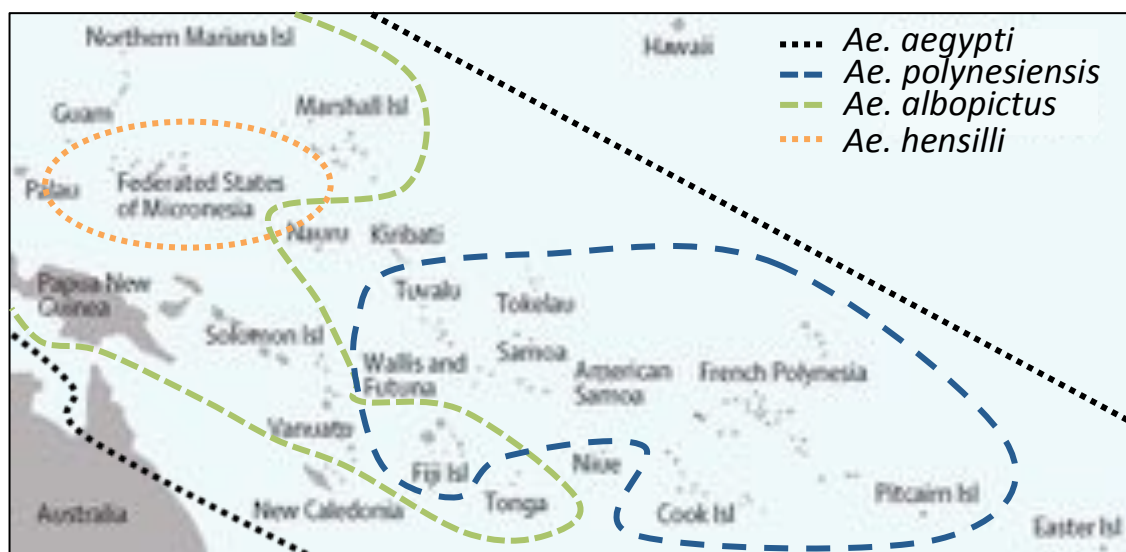
Activités

Tâche 1 : Transfert de compétence. Deux missions de formation en entomologie seront réalisées à Fidji et au Vanuatu.

Tâche 2 : Distribution des vecteurs. Lors de ces missions à Fidji et au Vanuatu, un inventaire des espèces d'*Aedes* du groupe scutellaris sera réalisé. Le même type d'inventaire sera réalisé en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie Française respectivement par l'IPNC et l'ILM. Les moustiques collectés seront identifiés et conservés pour la suite du projet.

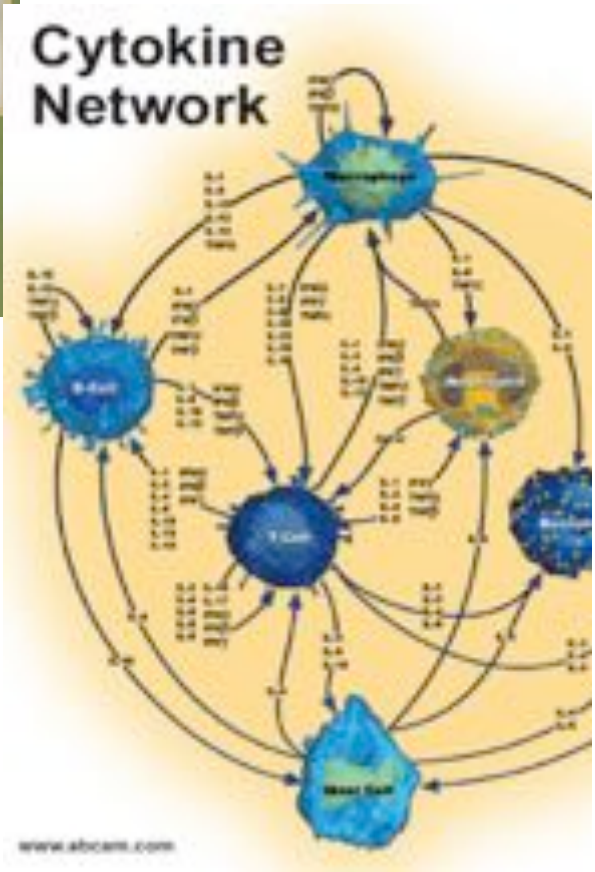
Tâche 3 : Développement d'un outil d'identification. Cette partie du projet vise à développer un outil rapide et fiable d'identification des espèces d'*Aedes* du groupe scutellaris. Pour cela, le séquençage d'un gène permettant la différenciation des espèces entre elles sera réalisé pour des individus de chaque espèce et de chaque localité, capturés lors des missions de terrain. Grâce aux séquences obtenues, une PCR en temps-réel en point final sera développée, afin de disposer d'un outil d'identification plus rapide et moins coûteux que le séquençage.

Enfin, un outil d'identification rapide sera développé grâce à la spectrométrie de masse Maldi-Tof. Cet outil permet d'obtenir un spectre protéique spécifique d'une espèce, et ce en un temps très court et pour un coût relativement faible



Résultats attendus

A l'issue du projet, nous disposerons donc d'une base de données associant, pour plusieurs individus de chaque espèce retrouvée, i) description morphologique, ii) séquence du gène d'intérêt et iii) profil protéique généré en spectrométrie de masse.



Groupe Immunité et Inflammation



Mariko Matsui



Julie
Cagliero



Karl
Huet

2017 Habilitation à Diriger des Recherche

Lieu : **Nouméa**

Dates : **13 décembre 2017**

Personnel : **Mariko Matsui**

L'importance des maladies infectieuses dans l'histoire passée et récente des pays du Pacifique conduit inéluctablement à s'interroger sur les réponses immunitaires des patients exposés à ces différents risques sanitaires. L'évolution du statut immunitaire secondaire à une infection peut modifier les réponses à de futures expositions et induire des formes cliniques sévères. Comprendre les mécanismes induisant la réponse de l'hôte est la raison d'être de ce groupe de recherche qui sera amené au travers du développement de son expertise sur l'immunité innée de la leptospirose à s'intéresser dans le futur à d'autres thématiques.

LepTen

Activation des macrophages par exposition au Leptospire: rôle des cytokines anti-inflammatoires IL-10



Contexte

La leptospirose est une maladie négligée ré-émergente dont on estime qu'elle infecte plus d'un million de personnes chaque année. Des études sur la réponse inflammatoire mise en jeu dans cette maladie sont nécessaires, notamment pour mieux comprendre le rôle des cytokines agissant au cours de la réponse immunitaire à l'infection bactérienne. Les propriétés immunosuppressives de l'interleukine-10 (IL-10) font de cette cytokine un médiateur clé de la défense de l'hôte lors de l'infection puisqu'elle peut aussi bien atténuer l'inflammation et limiter l'apparition de lésions tissulaires, que permettre la persistance des bactéries à l'origine de l'infection.

Objectif

Cette étude a pour objectif, via la neutralisation de la voie de signalisation de l'IL-10, de décrire la fonction de cette cytokine immunosuppressive dans des macrophages (MΦ) activés par des leptospires, lors d'une infection *in vitro*, et ce en comparant des MΦ murins et des MΦ humains. Ce projet permettra d'approfondir les connaissances des mécanismes inflammatoires entrant en jeu lors d'une infection par la leptospirose.

Méthodes

Nous utiliserons des macrophages murins (RAW 264.7) et humains (THP-1, préalablement différenciés au PMA) infectés *in vitro* par des leptospires virulents (*L. interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae souche Verdun). Des leptospires saprophytes (*L. biflexa* strain Patoc) et une souche Verdun non virulente seront utilisés pour comparaison. Le potentiel rôle de l'IL-10 lors de l'inflammation sera étudié après neutralisation de la signalisation IL-10 grâce à des anticorps bloquant soit directement l'IL-10, soit une sous-unité de son récepteur spécifique (IL-10R1).

Les temps d'incubation et quantités d'anticorps à utiliser seront testés. Il a été montré que les leptospires virulents activent différenciellement la voie de signalisation des Toll-like Receptors (TLR) selon le type cellulaire considéré (humain ou murin). Des lipopolysaccharides (LPS) d'E. coli et de Pam3CSK4 seront donc utilisés comme contrôle d'activation des voies TLR4 et TLR2 respectivement. En effet, les cellules humaines reconnaissent le LPS des leptospires via leur TLR2 alors qu'en cellules de souris les deux signalisation TLR2 et TLR4 sont activés par les leptospires.

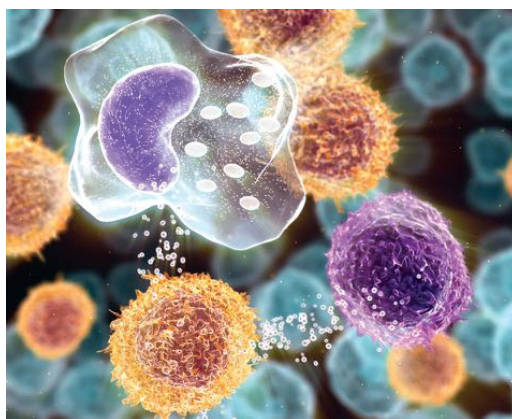


Photo : Libération de cytokines par des leucocytes

Perspectives

Un effet inhibiteur de l'IL-10 lors de la réponse inflammatoire induite dans des macrophages infectés par des leptospires est attendu, ainsi qu'un profil d'expression de cytokines différent entre les modèles humains et souris. Une variabilité au niveau de l'expression des molécules de co-stimulation à la surface des cellules est également attendue. Les résultats obtenus pourraient être les bases pour la recherche de nouvelles thérapeutiques et le développement de vaccins

LeptoPhago

Rôle des récepteurs

Toll-Like et Nod-Like dans l'activation et les fonctions des phagocytes infectés par des leptospires pathogènes.

Contexte

Leptospira interrogans est une bactérie zoonotique responsable de la leptospirose, une maladie négligée ré-émergente, qui provoque des symptômes légers à graves chez l'homme et le hamster. Par contre, les rats et les souris sont des porteurs rénaux chroniques asymptomatiques de cette bactérie. Le diagnostic est difficile et les traitements antibiotiques ne sont efficaces que lorsque prescrits dès l'apparition des premiers symptômes. La leptospirose ou les vaccins contenant la bactérie entière provoquent une réponse humorale de courte durée, ce qui suggère une faible réponse immunitaire innée.

Objectifs

Le projet « LeptoPhago » étudiera la façon dont les leptospires pathogènes sont reconnus et digérés par les phagocytes, macrophages (MΦ), neutrophiles et cellules dendritiques (CDs), en se focalisant sur leur reconnaissance par les récepteurs des familles Toll-like (TLR) et Nod-like (NOD). En effet, de précédents résultats ont montré que le lipopolysaccharide (LPS) particulier des leptospires n'est pas reconnu par le TLR4 des MΦ humains, alors qu'il est reconnu par le TLR4 murin, ce qui confère une protection contre la maladie et rend l'infection asymptomatique chez la souris. Des données préliminaires suggèrent également que *L. interrogans* échappe à la reconnaissance par les récepteurs NOD1 et NOD2. De manière intéressante, le récepteur NOD1 a un rôle crucial dans le recrutement et l'activation des fonctions phagocytaires des MΦ et des neutrophiles. De plus, l'autophagie, qui a récemment émergé comme un mécanisme important d'élimination des bactéries, est contrôlée par la stimulation des récepteurs TLR et NOD. Nous avons fait l'hypothèse que la non-reconnaissance par les récepteurs TLR et NOD pourrait être un mécanisme par lequel les leptospires échappent au système immunitaire inné chez les hôtes sensibles. Grâce à des approches basées sur "l'entraînement immunitaire", nous souhaitons améliorer la réponse immunitaire en augmentant l'activité phagocytaire contre les leptospires virulents.

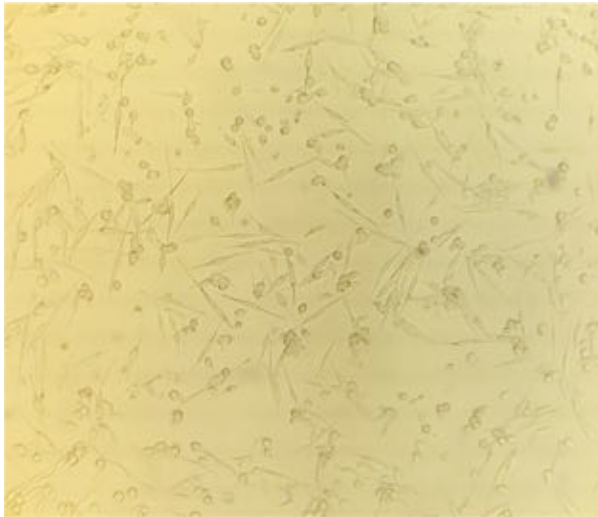


Photo : Activation de macrophages par des leptospires pathogènes

Méthodes

Pour répondre aux problématiques de ce PTR, nous utiliserons différents outils et modèles animaux disponibles, avec en particulier une lignée de leptospires pathologiques transgéniques dont la bioluminescence permet de suivre en imagerie live les phases aiguës et chroniques de la leptospirose. Cette approche par bioluminescence permettra de réduire les effectifs de souris à infecter, mais aussi de suivre en direct l'élimination des bactéries *in vivo*. Des souris exprimant le récepteur NOD1 humain (*HuNOD1*) et une souche de leptospires mutants pour *LipL21* permettront de tester *in vivo* les conséquences de la non-reconnaissance des bactéries par NOD1. Dans ces conditions, le mutant *LipL21* devrait recruter plus de neutrophiles que les leptospires sauvages et nous pourrions comparer ces résultats aux flux de neutrophiles recrutés dans des souris *HuNOD1*. Nous utiliserons aussi des souris exprimant le TLR4 humain (*HuTLR4/MD2*), qui devraient être sensibles aux leptospires et pourraient constituer un modèle humain de substitution pour la leptospirose. Si cela s'avère être le cas, ces souris seraient un modèle plus facile d'utilisation et plus fidèle que les hamsters pour tester de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment en terme de restauration d'activité phagocytaire et d'entraînement immunitaire.

Perspectives

Ce projet de recherche fondamentale devrait aider à identifier les voies de signalisation ainsi que leurs dérégulations conduisant à l'échappement des bactéries provoquant la leptospirose à la phagocytose par les cellules du système immunitaire inné. Dans le futur, ces connaissances devraient permettre de mettre au point de nouveaux vaccins et thérapeutiques utilisant des agonistes des récepteurs TLR et NOD pour restaurer la réponse immunitaire à l'infection par *Leptospira* chez l'homme.

MédiPlantes

Etude du potentiel anti-inflammatoire des plantes utilisées en médecine traditionnelle.

Contexte

La médecine traditionnelle (MTR) demeure un moyen de traitement répandu de par le monde et notamment en Nouvelle-Calédonie où elle cohabite avec la médecine moderne. Parmi les différentes MTR, la phytothérapie, basée sur l'utilisation des plantes médicinales, est de plus en plus employée pour traiter les symptômes de pathologies chroniques, telles que les maladies inflammatoires. Lorsque l'on connaît la richesse florale exceptionnelle de la Nouvelle Calédonie (3270 plantes dont 74,4% endémiques), on réalise combien les possibilités de mise au point de phytomédicaments sont énormes.

Objectif

L'étude proposée ici a pour objectif l'évaluation des potentiels anti-inflammatoires de plantes issues de la phytothérapie de Nouvelle-Calédonie. Les mécanismes d'action précis des extraits de ces plantes seront étudiés dans le but de valider leur utilisation et permettre à terme la mise à disposition de la population de préparations végétales à vertus médicinales.

Méthodes

Sur la base d'études ethnopharmacologiques, des plantes connues pour être utilisées pour leurs propriétés anti-inflammatoires et/ou anti-pyrétiques dans la MTR Calédonienne seront sélectionnées. 20 plantes seront récoltées et extraites selon les méthodes traditionnelles (décoction, macération, infusion) pour faire la comparaison avec les méthodes d'extraction chimiques classiques et voir si on observe une variation au niveau de leur activité détectée. Les profils chromatographiques de ces extraits végétaux seront analysés par HPLC/MS (chromatographie en phase liquide à haute performance/Spectrométrie de masse). Les tests d'activité biologique seront effectués sur des macrophages dérivés de monocytes humains (MDMs) de sang de donneurs sains, activés par du lipopolysaccharide (LPS) bactérien. Les potentiels anti-inflammatoires seront évalués en mesurant les médiateurs de l'inflammation grâce au test de Griess (Oxyde Nitrique) et à des ELISA/multiplex (cytokines). Notre but est également d'élucider le mécanisme par lequel les extraits ayant une fonction anti-inflammatoire exercent leur effet. Nous utiliserons la GC/MS (Chromatographie en phase gazeuse/Spectrométrie de masse) et la RTqPCR afin d'évaluer l'état d'activation de la voie des kynurenines (marqueur très sensible de l'inflammation). L'activité de deux facteurs de transcription clés de l'inflammation, NFkB et AP1, sera également étudiée par western blot et RTqPCR.

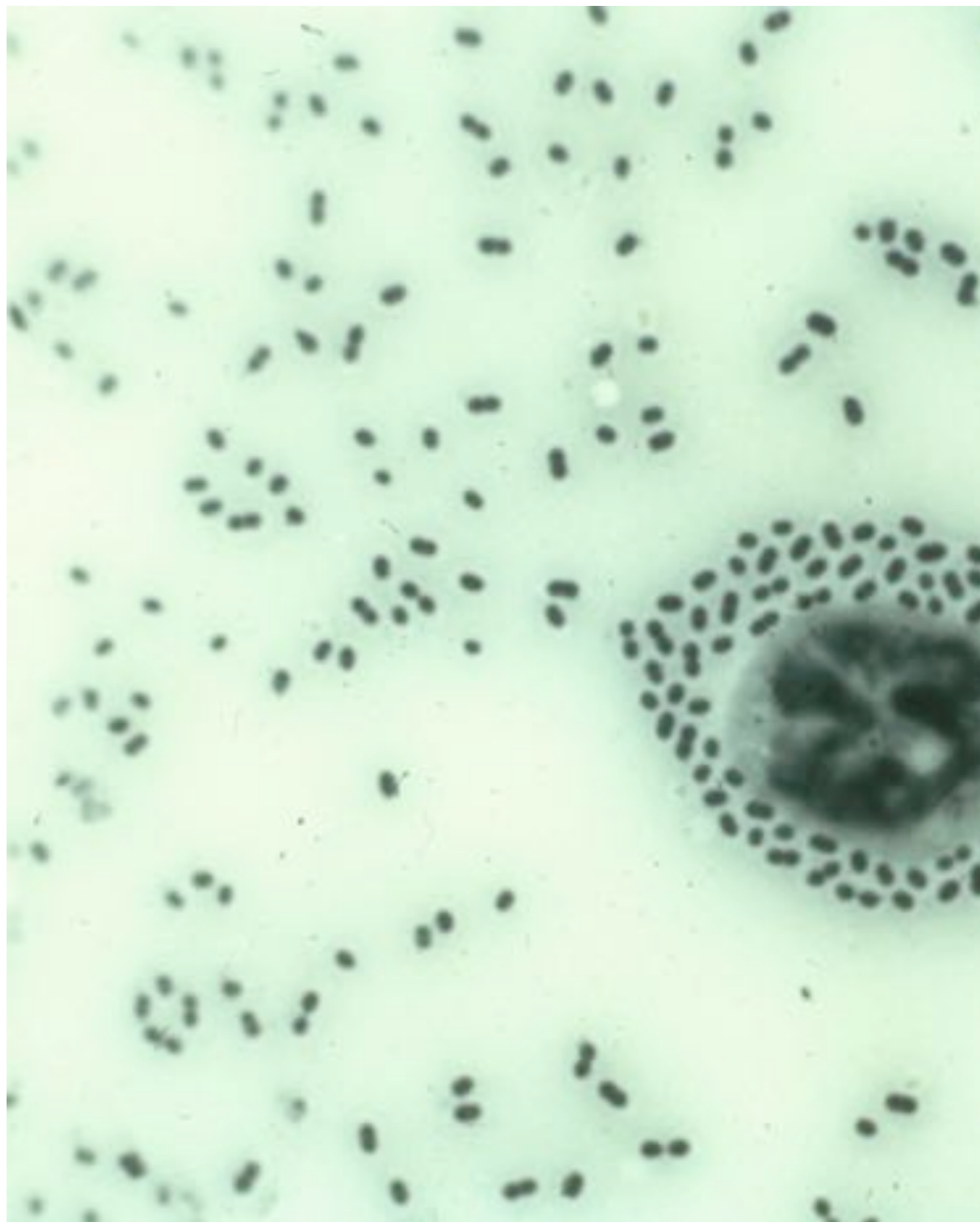


Perspectives

Plusieurs voies de valorisation peuvent être envisagées, depuis l'amélioration des connaissances phytochimiques des plantes médicinales de la Nouvelle-Calédonie en vue de leur préservation, jusqu'au développement de nouveaux phytomédicaments en partenariat local et régional avec des industries pharmaceutiques.

Collaborations





Groupe Bactériologie expérimentale



Julien Colot



Emilie
Barsac

Une collaboration CHT/IPNC pour l'appui au développement d'une recherche translationnelle au Médipôle : l'expertise de l'Institut Pasteur associé à la qualité de la plateforme technologique du Médipôle et des compétences cliniques des professionnels du CHT va permettre de positionner la plateforme de recherche calédonienne comme une exemple au sein du réseau international des Instituts Pasteur.

Evaluation de l'efficacité du vaccin Bexsero sur les souches de méningocoque B de Nouvelle-Calédonie

Contexte

La Nouvelle-Calédonie connaît une incidence des infections invasives à méningocoques 3 fois supérieure à celle de la France métropolitaine, avec une forte prédominance du sérotype B. Le nouveau vaccin Bexsero® ciblant le méningocoque du sérotype B présente un intérêt majeur pour les nombreux individus déficitaires dans le système du complément de cet archipel. Cependant, l'hypervariabilité antigénique du méningocoque impose de démontrer l'efficacité du vaccin sur les souches circulant localement.

Objectifs

Réaliser une étude phylogénétique des souches de méningocoque de sérotype B en Nouvelle-Calédonie et déterminer l'efficacité du vaccin Bexsero sur les souches circulantes en Nouvelle-Calédonie

Méthodes

Un panel de 48 méningocoques invasifs du sérotype B isolés entre 2000 et 2015 a été typé par Multi Locus Sequence Typing (MLST). Secondairement, les gènes *fhbp*, *nadA*, *nhba* et *porA*, codant pour les 4 antigènes méningococciques inclus dans le vaccin Bexsero®, ont été séquencés. Les variants alléliques ont été identifiés et reliés aux variants antigéniques correspondant, afin de déterminer le profil antigénique de chaque isolat.

Résultats

Les 48 isolats sont répartis en 21 séquence-types (ST), regroupés dans 10 complexes clonaux (cc). Le cc32 est majoritaire avec 37,5% des isolats. Au sein de ce cc, le ST-267, endémique à la Nouvelle-Calédonie, est le plus représenté (20,8%). Sur la base du génotypage des antigènes vaccinaux uniquement, la couverture potentielle globale estimée est comprise entre 33,3% et 89,6%, avec une forte efficacité attendue sur les isolats du cc32. L'estimation sera affinée secondairement par un test de type ELISA prenant en compte le taux d'expression membranaire des antigènes (Meningococcal Antigens Typing System).

Perspectives

Les résultats de cette étude préliminaire concordent avec la distribution mondiale des lignées hyperinvasives et permettent d'envisager une efficacité satisfaisante du vaccin Bexsero®. Les souches du cc32, et notamment le ST-267, sont identifiées comme cibles essentielles du vaccin. Le test MATS, dont cette étude est un préalable indispensable, déterminera l'efficacité réelle du vaccin sur les souches de Nouvelle-Calédonie et fixera la place du vaccin Bexsero® parmi les recommandations vaccinales locales

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

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 est 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.

Méthodes

Des cohortes de volontaires sains ont soumis des selles à intervalle régulier en Nouvelle-Calédonie, à Madagascar, à Dakar et au Cambodge. Les Kp sont isolées par culture sur milieu sélectif puis 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.

Résultats

L'inclusion des patients dans l'étude n'a pas été conforme aux prévisions de 300 patients prélevés. Nous n'avons pu obtenir qu'une centaine de patients avec environ 50% de porteurs de Kp. L'ensemble des antibiogrammes des Kp a été réalisé à l'IPNC et les souches ont été envoyées à l'IP pour l'analyse moléculaire.

Perspectives

L'analyse moléculaire actuellement en cours nous permettra de mieux connaître la diffusion globale de ces souches de Kp hypervirulentes afin de mener d'autres études plus ciblées.



Recherche de résistance à la colistine dans les souches cliniques d'*Escherichia coli* en Nouvelle-Calédonie.

Contexte

Suite à la découverte fin 2015 d'une résistance à la colistine transférable par plasmide chez des *Escherichia coli* en Chine, plusieurs instituts de recherche ont révélé la présence de cette résistance encodée par le gène MCR-1 dans de nombreux pays chez des animaux d'élevage et chez l'homme. Pour la première fois en France, deux isolats cliniques humains de 2014 porteurs de cette résistance ont été observés chez des *E. coli* BLSE de la collection de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie laissant craindre une possible diffusion au cours des deux dernières années sur le territoire.

Objectifs

L'objectif principal est de déterminer la prévalence du gène plasmidique de résistance à la colistine MCR-1 chez les souches *E. coli* BLSE issues de patients calédoniens sur l'année 2015/2016 puis chez des souches cliniques d'*E. coli* sur une période de 3 mois (Octobre à Décembre 2017). Secondairement, il s'agit de déterminer la dynamique de dispersion de la résistance et la variabilité génotypique du gène MCR-1.

Méthodes

L'ensemble de la collection *E. coli* BLSE 2015/2016 soit 275 souches a été testé rétrospectivement à la colistine via le kit UMIC afin d'identifier les souches potentiellement porteuses de cette nouvelle résistance. Les souches cliniques *E. coli* isolées durant 3 mois ont été étudiées à partir du kit CMI Sensititre (même type de technique que le kit UMIC). La présence du gène plasmidique MCR-1 dans ces souches sélectionnées a été déterminée par PCR et les amplicons ainsi obtenus ont été séquencés au Centre National de Référence.

Résultats

Sur les 275 souches testées provenant de la collection, une possède une résistance positive à la colistine avec des CMI > 2 mg/L, et une autre semble être résistante. Cela représente environ 1% de l'ensemble de la collection des années 2015/2016. Le séquençage des deux souches est en cours de réalisation par le CNR.

Perspectives

Cette étude confirme la présence de la résistance à la colistine chez *Escherichia coli* sur le territoire mais ne semble pas indiquer une augmentation de l'incidence par rapport à 2014. Ce processus de résistance a été démontré chez d'autres entérobactéries tels que *Klebsiella sp* ; il serait intéressant de réaliser un suivi de ces bactéries.

Klebsiella pneumoniae de type mucoïde



Contexte

L'émergence de souches de *Klebsiella pneumoniae* porteuses de plasmides provoque une hypervirulence due à l'hyperviscosité. Ce phénotype mucoïde accru est caractérisé par un «string test» positif et est associé à une augmentation des infections graves ou profondes et à une réduction de l'efficacité du traitement, en particulier dans les services de soins intensifs.

Objectif

L'objectif est d'évaluer l'effet du caractère mucoïdes des souches de *K. pneumonia* sur l'évolution clinique des patients hospitalisés.

Méthodes

L'ensemble de données issues des formulaires cliniques des patients infectés par *K. pneumonia* admis au CHT Gaston Bourret de 2013 à 2014 a fait l'objet d'une première phase d'analyse descriptive.

Dans un second temps, chaque variable a été incluse dans une analyse bivariée puis multivariée, pour étudier l'association entre le phénotype mucoïde et l'occurrence de la mort, des infections graves ou un traitement prolongé.

Résultats préliminaires

Au total, 55 patients bactériémiques ont été inclus et 27% des souches isolées étaient hypermucoïdes. Les souches hypermucoïdes ont été responsables de 2/3 des infections communautaires tandis que les infections nosocomiales étaient principalement non hypermucoïdes (72,5% vs 33,4%, $p = 0,01$). Il n'y avait pas de différence significative de létalité entre les deux groupes mais les patients infectés par une souche hypermucoïde étaient hospitalisés plus longtemps (73,5 jours vs 50,7 jours, $p = 0,04$), un plus grand nombre de sites anatomiques étaient touchés (OR 7; IC95% 1,2-39,6; $p = 0,03$) et les hémocultures restaient positives plus longtemps malgré une antibiothérapie adéquate (OR 1,4, IC 95% 1,0-1,9, $p = 0,04$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative en fonction de l'USI ou du score de sévérité IGS2.

Etude de l'activité antibactérienne d'extraits de plantes utilisées en médecine traditionnelle en Nouvelle-Calédonie et évaluation sur des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques.

Contexte

Les antibiotiques ont largement participé à la révolution médicale du 20ème siècle en faisant considérablement reculer la mortalité associée aux maladies infectieuses. Hélas, leur utilisation massive et répétée a conduit à l'apparition de bactéries résistantes aux antibiotiques. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues très préoccupantes et conduisent en dépit de mise sur le marché de nouvelles molécules à des situations d'impasses thérapeutiques.

Les bactéries multi-résistantes n'épargnant pas la Nouvelle-Calédonie, la recherche de nouvelles molécules qui seraient de nouveaux chefs de file pour de nouveaux antibiotiques, trouve particulièrement en Nouvelle-Calédonie, un terrain d'investigation propice. En effet, la Nouvelle-Calédonie possède une flore diversifiée encore très peu explorée et une pharmacopée traditionnelle qui n'a pas encore livré ses potentialités en matière thérapeutique.

Objectif

L'objectif est d'évaluer la potentielle activité antibiotique d'extrait de plantes issues de la pharmacopée traditionnelle.

Méthodes

Ce projet préliminaire consiste à récolter des plantes médicinales réputées antipyrétiques de la pharmacopée traditionnelle puis de les extraire par des solvants à polarité croissante et enfin de tester leur activité antibiotique sur des souches multi résistantes provenant de la collection de l'IPNC .

Résultats

Le screening d'extraits de plantes sur les *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) a révélé des activités intéressantes. La CI50 (concentration inhibant 50% de la croissance bactérienne) a pu être déterminée sur deux extraits de plantes. Aucune activité significative n'a été détectée sur les *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime.

Perspectives

Cette étude est un premier travail ayant mis en évidence l'activité antibactérienne de certains extraits de plantes calédoniennes sur des souches de SARM, reste à isoler le principe actif afin de confirmer ces résultats et poursuivre l'évaluation.

Collaborations du projet



Santé ONEN



Unité de recherche et d'expertise en épidémiologie



Arnaud Tarantola

La feuille de route de l'unité d'épidémiologie doit conduire à renforcer les liens avec les cliniciens hospitaliers pour le développement d'une recherche translationnelle au Médipôle et à développer des outils de type observatoire de la santé sur lesquels pourront s'adosser les questions de recherche des autres unités de l'IPNC. L'unité d'épidémiologie est la cheville ouvrière par laquelle se bâtissent les projets d'avenir pour la Nouvelle-Calédonie et son rayonnement régional.

Mycoplasma genitalium

Contexte

Le rôle pathogène de *Mycoplasma genitalium* (MG) dans l'urétrite non-gonococcique a récemment été reconnu. L'azithromycine (1 gr.p.o.) est considérée comme le seul traitement efficace contre MG, pathogène identifié seulement au début des années 1980 et responsable de 15 à 20% des urétrites non-gonococciques et de 30% des urétrites récidivantes ou persistantes. Une résistance croissante à l'azithromycine a été documentée. Les patients référés pour une IST, ne sont cependant pas testés pour MG. Sa prévalence en tant qu'agent pathogène causant l'urétrite et le niveau de résistance à l'azithromycine sont inconnus en Nouvelle-Calédonie.

Objectifs

Le but de cette étude est d'estimer la prévalence de *Mycoplasma genitalium* chez les hommes adressés pour urétrite au centre de soin d'accès libre de la Province du Sud (ESPAS), les facteurs de risque associés, les éventuels profils de résistance et l'efficacité de la prise en charge syndromique.

Méthodes

L'équipe médicale de l'ESPAS qui prend en charge les hommes se présentant avec une urétrite remplit un questionnaire anonymisé et standardisé. Les données sont saisies dans une fiche informatisée (EpiData), en cours de validation par l'entrée des 60 premiers questionnaires. Les données seront analysées par l'unité d'épidémiologie de l'IPNC.

Résultats préliminaires

Validation de la base de données informatique réalisée sur EpiData

Perspectives

Identifier les facteurs de risque associés avec une uréthrite due à MG pour établir un profil de risque permettant de guider la démarche diagnostique.



IST chez les hommes et les femmes asymptomatiques

Contexte

Une étude réalisée en 2012 par l'Agence sanitaire et sociale de Nouvelle-Calédonie a conclu à la forte prévalence des IST (*Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*) chez les 18-49 ans en Nouvelle-Calédonie: la prévalence observée était de 3,5% (95CI%: 1,9- 5,1) pour *Neisseria gonorrhoeae*, 9% [6,6-11,4] pour *Chlamydia trachomatis* (atteignant un portage de *Chlamydia trachomatis* de 18.7% chez les 18-25 ans), et 2.1% [0.8-3.3] co-infections pour ces deux ITS.

Objectifs

Estimer la fréquence du portage asymptomatique de *Neisseria gonorrhoeae* (NG) et de *Chlamydia trachomatis* (CT) chez les femmes adultes et de CT chez les hommes parmi les personnes fréquentant un centre de santé en Nouvelle-Calédonie. Documenter les facteurs de risque associés au portage asymptomatique chez ces personnes.

Méthodes

Une étude monocentrique, descriptive, observationnelle et non-interventionnelle est en cours sur les patients recrutés consécutivement se référant à la consultation volontaire et tests confidentiels Espas-CMP VIH (clinique VCCT) entre Avril et Octobre 2017. Portage asymptomatique CT et NG sont documentés en utilisant une PCR multiplex sur les auto-tests vaginaux chez les femmes et les échantillons urinaires chez les hommes.

Perspectives

Si des prévalences élevées étaient confirmées, cela pourrait justifier la mise en œuvre d'un dépistage systématique pour le traitement des IST en tant que prévention, guidé si possible par un score de risque sur le portage des IST.



Algorithme de tri pour la Dengue



Contexte

Avec 4401 cas de dengue (2548 biologiquement confirmés), 579 cas hospitalisés et 11 décès entre le 1er janvier et le 8 octobre 2017, l'épidémie de dengue 2016-2017 a été importante. Plus important encore, elle a été associée à un pourcentage plus élevé d'hospitalisations et de présentations cliniques sévères (lésions hépatiques, complications ophtalmiques ...).

Objectifs

Déterminer si l'algorithme de triage développé par l'hôpital et distribué par les autorités de santé publique (DASS) (i) a eu un impact sur le profil des patients référés et hospitalisés; (ii) a été trouvé utile par les médecins généralistes et le personnel des salles d'urgence.

Méthodes

Une étude biostatistique comparant les profils cliniques et biologiques des patients admis à l'hôpital de référence en 2016 (avant distribution de l'algorithme en janvier 2017) et après, en utilisant pour 2017 des données de patients sélectionnés de façon aléatoire

Une étude semi-qualitative anonymisée utilisant des outils d'enquête en ligne documenté la perception et l'utilisation de l'algorithme par les médecins de la communauté.

Résultats préliminaires

Les données patients de 2016 et 2017 n'ont été que récemment mis à jour et n'ont pas encore été analysées. Environ 50% des médecins généralistes en Nouvelle-Calédonie a participé à l'étude, donnant un aperçu du nombre de patients suspectés de dengue dans la communauté, des difficultés rencontrées pour orienter les patients vers l'hôpital et leur perception de l'algorithme de triage.

Perspectives

Cette étude informera sur l'impact - le cas échéant - de l'algorithme de triage sur les profils cliniques et biologiques des patients référés CHT. Cela aidera à déterminer si l'outil existant est satisfaisant et s'il y a nécessité de développer un algorithme spécifique pour les médecins de ville.

Contexte

Plusieurs maladies et vulnérabilités connues pour être associées à des facteurs de risque génétiques ou microbiotiques sont plus fréquentes parmi les populations d'ascendance océanienne, non-européennes et non asiatiques (ONENA). Ces populations sont peu ou pas représentées dans les études sur les facteurs génétiques ou microbiotiques associés au risque ou à la gravité des maladies transmissibles ou non transmissibles. La question de la recherche sur les maladies et l'ethnicité est cependant extrêmement sensible en Nouvelle-Calédonie et en France.

Objectifs

Établir un cadre de recherche qui abritera des études multidisciplinaires - hospitalières et / ou communautaires - sur divers aspects de la génétique de la population et de l'individu, les vulnérabilités, par exemple.

Méthodes

Une première étape a consisté à recenser les populations ONENA dans le Pacifique et à effectuer une recherche des connaissances les plus récentes sur la génétique, le microbiome et les maladies transmissibles et non-transmissibles dans le Pacifique. Ceci a produit un document qui a été soumis à IP Paris pour une validation éthique.

Résultats préliminaires

Un recensement exhaustif des données démographiques et de santé publique a permis de documenter le nombre et la diversité des populations de l'ONENA dans le Pacifique Sud. Une revue de la littérature récente a documenté des connaissances de pointe sur les facteurs génétiques ou microbiotiques associés à la maladie, et ses limites. Ce cadre a été validé. Ce cadre de recherche a été approuvé par IP Paris. Des personnes ressources clés en NC ont été identifiées. Les points focaux pour la génétique des populations et les études sur le microbiome ont été identifiés et contactés à IP Paris et identifiés à IP Lille.

Perspectives

Les caractéristiques spécifiques génétiques et celles du microbiote des ONENA sont uniques et demandent à être étudiées plus précisément pour ajuster les estimations des risques, la prévention des risques, les stratégies diagnostiques et thérapeutiques, au bénéfice des populations du Pacifique et au-delà. Ce programme, cependant, sera scientifiquement et diplomatiquement exigeant et nécessitera du temps pour être mis en œuvre avant que des études spécifiques puissent être soumises pour financement.

Isolation of *Leptospira* from blood culture bottles.

Girault D, Soupé-Gilbert ME, Geroult S, Colot J, Goarant t

Diagn Microbiol Infect Dis. 2017 May;88(1):17-19. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.01.014

Seeking the environmental source of Leptospirosis reveals durable bacterial viability in river soils.

Thibeaux R, Geroult S, Benezech C, Chabaud S, Soupé-Gilbert ME, Girault D, Bierque E, Goarant C.

PLoS Negl Trop Dis. 2017 Feb 27;11(2):e0005414.

Presumptive diagnosis of leptospirosis before seroconversion: a review of 338 cases in Wallis and Futuna 2008 to 2015.

Massenet D, Couteaux C, Goarant C.

Ann Biol Clin (Paris). 2017 Apr 1;75(2):167-172.

Zika virus infection and myasthenia gravis: Report of 2 cases.

Molko N, Simon O, Guyon D, Biron A, Dupont-Rouzeyrol M, Gourinat AC.

Neurology. 2017 Feb 10. pii: 10.1212

Socioeconomic and environmental determinants of dengue transmission in an urban setting: an ecological study in Nouméa, New Caledonia.

Zellweger M, Cano J, Mangeas M, Taglioni F, Mercier A, Despinoy M, Menkès C, Dupont-Rouzeyrol M, Nikolay B, Teurlai M.

PLoS Negl Trop Dis. 2017 11(4):e0005471.

High level of IL-10 expression in the blood of animal models possibly relates to resistance against leptospirosis.

Matsui M, Roche L, Soupé-Gilbert ME, Hasan M, Monchy D, Goarant C

Cytokine 2017 ; 96:144-151

Continuous Excretion of *Leptospira borgpetersenii* Ballum in Mice Assessed by Viability Quantitative Polymerase Chain Reaction

Soupé-Gilbert ME, Bierque E, Geroult S, Teurlai M, Goarant C.

Am J Trop Med Hyg. 2017 Oct;97(4):1088-1093. doi: 10.4269/ajtmh.17-0114

Advances and challenges in barcoding pathogenic and environmental *Leptospira*.

Guernier V, Allan KJ, Goarant C.

Parasitology. 2017 Jul 18;1-13. doi: 10.1017/S0031182017001147.

Dengue-1 virus and vector competence of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations from New Caledonia.

Calvez E, Guillaumot L, Girault D, Richard V, O'Connor O, Paoaafaite T, Teurlai M, Pocquet N, Cao-Lormeau VM, Dupont-Rouzeyrol M.

Parasit Vectors. 2017 Aug 9;10(1):381. doi: 10.1186/s13071-017-2319-x.

Neutralization Assay for Zika and Dengue Viruses by Use of Real-Time-PCR-Based Endpoint Assessment.

Wilson HL, Tran T, Druce J, Dupont-Rouzeyrol M, Catton M.

J Clin Microbiol. 2017 Oct;55(10):3104-3112. doi: 10.1128/JCM.00673-17.

Necrotizing soft-tissue infections in New Caledonia: Epidemiology, clinical presentation, microbiology, and prognostic factors.

Kha P, Colot J, Gervolino S, Guerrier G.

Asian J Surg. 2017 Jul;40(4):290-294. doi: 10.1016/j.asjsur.2015.10.008.

Zika virus evolution in the edges of the Pacific Ocean.

Dupont-Rouzeyrol M, Diancourt L, Calvez E, Vandenbogaert M, O'Connor O, Teissier A, Pol M, Aubry M, Faye O, Tou D, Cao-Lormeau VM, Caro V.

Emerg Microbes Infect. 2017 Dec 13;6(12):e111. doi: 10.1038/emi.2017.102

MCR-1 in ESBL-producing *Escherichia coli* responsible for human infections in New Caledonia

Robin F, Beyrouthy R, Colot J, Saint-Sardos P, Berger-Carbonne A, Dalmasso G, Delmas J, Bonnet R.

J Antimicrob Chemother. 2017 Mar

Publications 2017



A Novel Human T-lymphotropic Virus Type 1c Molecular Variant in an Indigenous Individual from New Caledonia, Melanesia.

Cassar O, Charavay F, Touzain F, Jeannin P, Grangeon JP, Laumond S, Chungue E, Martin PM, Gessain A.

PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jan 6;11(1):e0005278. doi: 10.1371/journal.pntd.0005278

<u>Institutions d'origine</u>	Institut Louis Malardé
Pays	Polynésie Française
Activités	Arbovirus, Compétence vectorielle, Surveillance moléculaire
Financements	Fonds Pacifique, ACIP
<u>Institutions d'origine</u>	Ministère de la Santé du Vanuatu & OMS
Pays	Vanuatu
Activités	Surveillance des minijeu du Pacifique
Financements	OMS
<u>Institutions d'origine</u>	Agence sanitaire de Wallis & Futuna
Pays	Wallis et Futuna
Activités	Surveillance entomologique
Financements	Wallis et Futuna
<u>Institutions d'origine</u>	Communauté du Pacifique
Pays	Région Pacifique
Activités	Surveillance biologique Comité de pilotage du ROSSP
Financements	LabNet/ROSSP



Coopération régionale



Enseignements

Dénomination du cours	Atelier de formation sur le leptospirose
Lieu	Nouméa
Dates	Novembre 2017
Nom de l'enseignant IPNC	C. Goarant
Financements	RIPP, CPS, IPNC,
Dénomination du cours	Habilitation au travail en laboratoire de biosécurité 2+ de l'IPNC
Lieu	IPNC
Dates	4 juillet 2017
Nom de l'enseignant IPNC	M. Dupont-Rouzeyrol
Dénomination du cours	Formation des agents PPIC
Lieu	Nouméa
Dates	04/01/2017
Nom de l'enseignant IPNC	N. Pocquet

Formation Continue

Dénomination de la formation :	Anglais perfectionnement
Lieu :	IPNC
Dates :	17 & 22 novembre 2017
Bénéficiaire IPNC :	O O'Connor, N. Pocquet, ME Soupe, E. Calvez, M. Minier, J. Cagliero, K. Huet, C. Inizan, E. Bierque

Encadrements

Thèses

Sujet de la thèse	Amélioration des connaissances sur les épidémies d'arboviroses en Nouvelle-Calédonie : importance du vecteur local <i>Aedes aegypti</i>
Bénéficiaire	E. Calvez
Financement	IPNC
Directeurs de thèse	M. Dupont-Rouzeyrol
Sujet de la thèse	Leptospirose
Bénéficiaire	E. Bierque
Financement	RIIP Bourse Calmette-Yersin
Directeurs de thèse	C. Goarant
Sujet de la thèse	Evaluation de l'utilisation en soins primaires d'un outil de triage, le logigramme, dans l'épidémie de dengue 2016/2017 en Nouvelle Calédonie
Bénéficiaire :	Sophie Lafleur
Financement :	CHT
Directeurs de thèse :	Elise Klement et Arnaud Tarantola

Formation & Enseignements



Stages

Sujet du stage	Etude de la survie des leptospires pathogènes en co-culture avec les amibes libres environnementales
Niveau	L3 /CUIR
Dates	01/03/2017 – 30/06/2017
Bénéficiaire	A. Rey (UNC)
Encadrant	R. Thibeaux
Sujet du stage	Développement qRT-PCR arbovirus
Niveau	L2
Dates	23/10/17 au 15/12/2017
Bénéficiaire	A. Devaux (UNC)
Encadrant	C. Inizan, M.Minier
Sujet du stage	Cinétiques de réplication virale des arbovirus à l'origine d'épidémie en NC
Niveau	PACES 2 ^{ème} année, Univ Paris Descartes
Dates	26/06/2017 au 11/08/2017
Bénéficiaire	A. Simon-Dupré (Université Paris Descartes)
Encadrant	O. O'Connor
Sujet du stage	Dengue et défaillance hépatique
Niveau	ENS
Dates	01/09/2017 au 15/10/2017
Bénéficiaire	L. Grzelak
Encadrant	C .Inizan
Sujet du stage	Découverte d'un projet de recherche, biologie moléculaire et biochimie
Niveau	L3
Dates	17/07/2017 au 04/08/2017
Bénéficiaire	A.Lasserre
Encadrant	C Goarant

Stages de découverte des collèges et lycées

Collège Normandie, Collège de La Foa, Collège de Koutio, Collège St Jospeh de Cluny, Collège de Dumbéa/mer

Formation & Enseignements (2)



Colloques et réunions de travail (ACIP, PTR...)

Réunion annuelle du ROSSP

Lieu Suva, Fidji
Dates 19-22 avril 2017
Participants IPNC Cyrille Goarant

Comité de pilotage du ROSSP

Lieu Suva, Fidji
Dates 23 avril 2017
Participants IPNC Cyrille Goarant

Surveillance and research on Zika, dengue and other emerging arboviruses : lessons learned and more to learn from the Pacific region

Lieu Papeete, Tahiti
Dates 22-28 mai 2017
Participants IPNC Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Arnaud Tarantola

Colloque « Quelles recherches pour la Province des îles Loyauté ? »

Lieu Lifou
Dates 11 – 13 Octobre 2017
Auteurs Julie Cagliero, Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Vincent Richard

Infavec2 Kick-off meeting

Lieu Paris, France
Dates 15-17 mars 2017
Participants IPNC M. Dupont-Rouzeyrol

Symposium HeX Group

Lieu Nouméa, Nouvelle-Calédonie
Dates 19 septembre 2017
Participants IPNC M. Dupont-Rouzeyrol, O. O'Connor, C. Inizan

AFRAN forum 2017

Lieu Canberra, Australie
Dates 07-08 décembre 2017
Participants IPNC C. Inizan

Workshop LAVIPAC

Lieu Moorea, Polynésie Française
Dates 27/11 au 01/12/2017
Participants IPNC N. Pocquet

Séminaire sur les risques d'introduction de la Fièvre Jaune dans la région Asie-Pacifique

Lieu Shanghai, Chine
Dates 5-8 Décembre 2017
Participants IPNC A. Tarantola

Congrès & réunions scientifiques (1)



Congrès scientifiques

Communications orales

- Dénomination du congrès** 10th International Leptospirosis Society Meeting
Lieu Palmerston North, Manawatu New Zealand.
Dates 27 novembre – 1^{er} décembre 2018
Titre de la communication Activation of macrophages upon Leptospira exposure: role of the anti-inflammatory cytokine IL-10
Auteurs Julie Cagliero, Karl Huet and Mariko Matsui
- Dénomination du congrès** 10th International Leptospirosis Society Meeting
Lieu Palmerston North, Manawatu New Zealand.
Dates 27 novembre – 1^{er} décembre 2018
Titre de la communication Of soils, Leptospira and humans
Auteurs Cyrille Goarant
- Dénomination du congrès** 10th International Leptospirosis Society Meeting
Lieu Palmerston North, Manawatu New Zealand.
Dates 27 novembre – 1^{er} décembre 2018
Titre de la communication Biologicla role of pathogen leptopsira biofilm
Auteurs Roman Thibeaux

Communications en format Poster

- Dénomination du congrès** 2nd International Meeting on Arboviruses and their Vectors
Lieu Glasgow, Ecosse
Dates 7-8 septembre 2017
Titre de la communication Differential capacity of Zika virus transmission for *Aedes aegypti* from New Caledonia
Auteurs Elodie Calvez, Olivia O'Connor, Morgane Pol, Dominique Rousset, Oumar Faye et Myrielle Dupont-Rouzeyrol
- Dénomination du congrès** Congrès de la SFAR
Lieu Paris, France
Dates 21-23 Septembre 2017
Titre de la communication Caractère mucoïde des klebsiella Klebsiella pneumoniae : un critère de sévérité clinique?
Auteurs Thomas Fauvet, Arnaud Tarantola, Julien Colot, Audrey Merlet, Mathieu Série.
- Dénomination du congrès** 10th International Leptospirosis Society Meeting
Lieu Palmerston North, Manawatu New Zealand
Dates 27 novembre – 1^{er} décembre 2018
Titre de la communication Leptospira survival in fresh water
Auteurs E Bierque, ME Soupé, S Giroult, T Thibeaux, C Goarant

Congrès & réunions scientifiques (2)



Type de communication	Fête de la Science
Lieu	Maré
Dates	21-22 Septembre 2017
Nom des participants IPNC	D. Girault, ME Soupe-Gilbert
Type de communication	Fête de la Science
Lieu	Pouembout
Dates	25-26 Septembre 2017
Nom des participants IPNC	O. O'Connor, M. Minier, J. Cagliero, R. Thibeaux
Type de communication	Fête de la Science
Lieu	Collège de Boulari
Dates	29-30 Septembre 2017
Nom des participants IPNC	E. Calvez, M. Dupont-Rouzeyrol, C. Inizan, O. O'Connor, M. Minier, N. Pocquet, R. Thibeaux, E. Barsac, C. Goarant, J. Cagliero, K Huet...
Type de communication	Fête de la Science
Lieu	Ile des Pins
Dates	23-24 Octobre 2017
Nom des participants IPNC	S. Kilama, C. Inizan
Type de communication	Thèse en 180 secondes
Lieu	Nouméa
Dates	25/04/2017
Nom des participants IPNC	E. Calvez
Type de communication	Récréa sciences
Lieu	Nouméa
Dates	30/10/2017
Nom des participants IPNC	M. Pol, A.Tarantola
Type de communication	Carrefour des métiers à l'UNC
Lieu	UNC
Dates	28/02/2017
Nom des participants IPNC	M. Pol
Type de communication	Tournage sur les stratégies de lutte anti-vectorielle (NCTV)
Lieu	IPNC
Dates	08/02/2017
Nom des participants IPNC	N. Pocquet, M. Pol
Type de communication	Interview sur le projet Wolbachia (NC 1^{ère})
Lieu	IPNC
Dates	05/09/2017
Nom des participants IPNC	N. Pocquet
Type de communication	Interview presse écrite sur l'introduction de nouveaux vecteurs (LNC)
Lieu	IPNC
Dates	07/09/2017
Nom des participants IPNC	N. Pocquet

Communications

« tout public »



Institution d'origine	Intitut Pasteur
Pays	France
Dates	18 au 20 juillet 2017
Identité des visiteurs	Christian Bréchet, Marc Jouan
nstitution d'origine	Provinces des Iles Loyautés
Pays	Nouvelle-Calédonie
Dates	Août 2017
Identité des visiteurs	Elus des Iles Loyauté
Institution d'origine	Intitut Pasteur / Projet Ecomore 2
Pays	Cambodge
Dates	15 novembre 2017
Identité des visiteurs	Yves Froelich

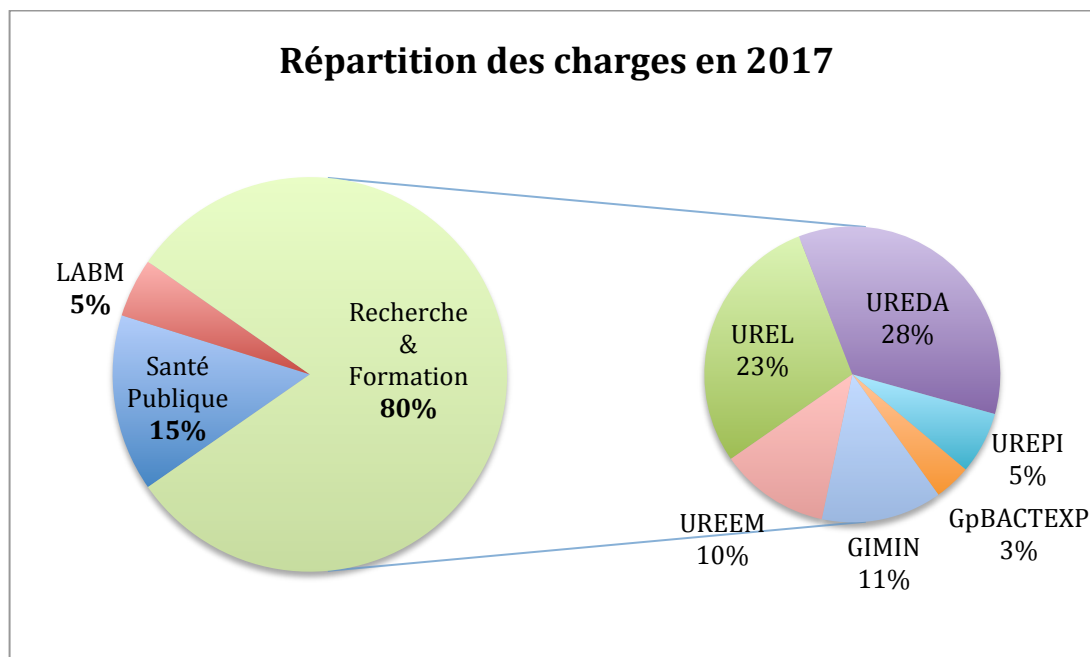


Personnalités accueillies à l'IPNC

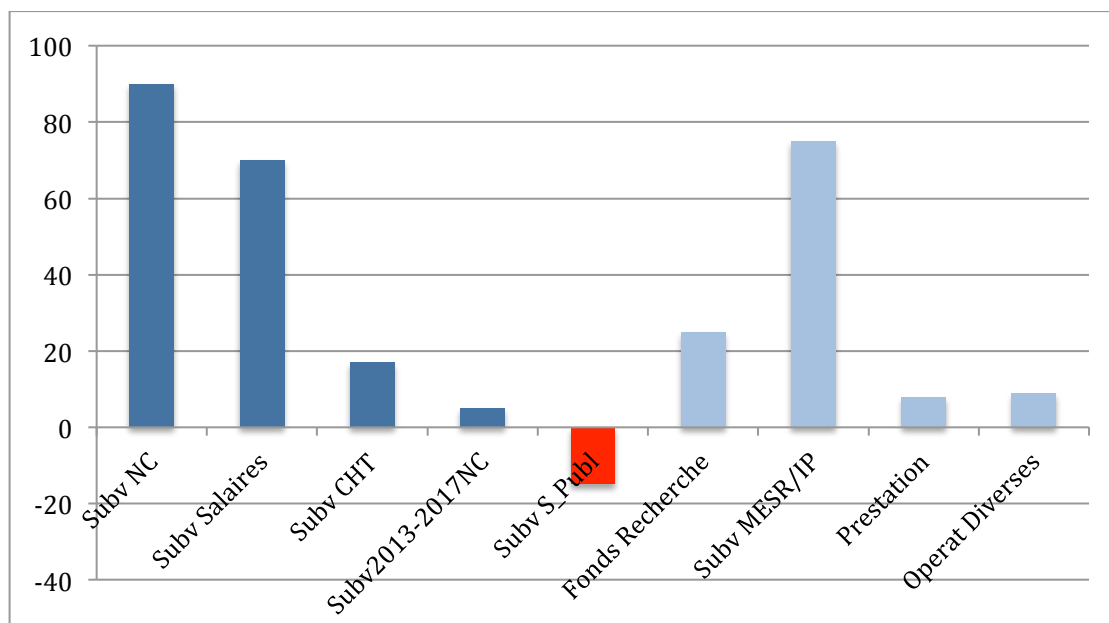


Budget 2017

Charges : 310 millions XPF (Recherche : 250 millionXPF, Santé Publique : 45 millionsXPF, LABM : 15 millionsXPF)



Produits : 299 millions XPF



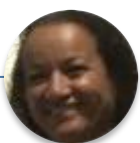
Direction Administrative et Financière



Pierre Cochou



Véronique
Lussiez



Nathalie
Paprocki

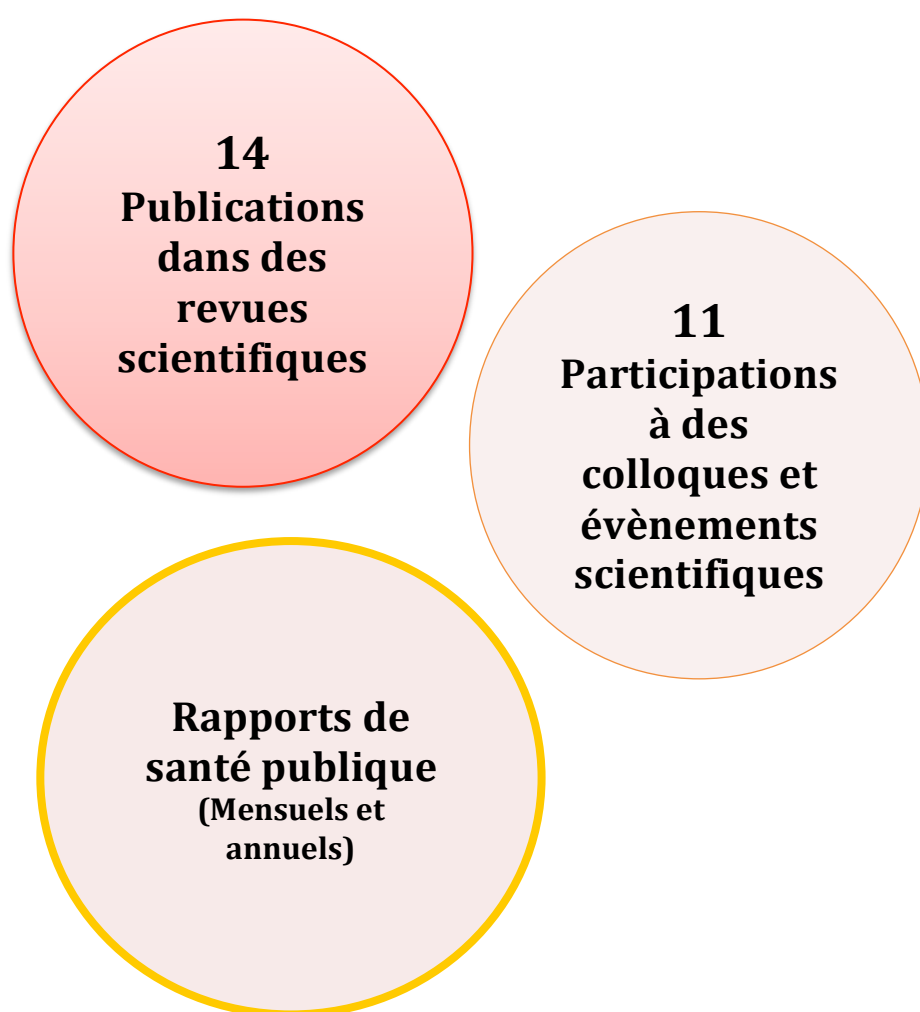
En 2017, les activités de santé publique n'ayant pas été couvertes par une subvention de la DASS de Nouvelle-Calédonie, les produits attendus ont été inférieurs aux charges réelles de l'année et certaines charges de santé publique ont été finalement couvertes par des produits initialement dévolus à la recherche.

La recherche a été en capacité de lever plus de fonds que les années antérieures, ce qui se traduit par un nombre de projets de recherche en progression et une activité de formation régionale. Cependant les financements obtenus sur projet ne couvrent le plus souvent que les charges de consommables et de réactifs et ne participent pas ou peu aux charges fixes de la structure.

Le modèle économique actuel nécessite de renforcer les compétences en matière de recherche de financement et de s'adosser sur un réseau et des équipes de recherche reconnues au niveau international.

L'année 2017 à l'IPNC

résumée en quelques chiffres



**27 projets de
recherche
en cours**

**3 post
doctorants et 3
VSC accueillis
dans les unités
de recherche**

**3 Thèses
2 sciences
&
1 d'exercice**

**5 Etudiants
accueillis au
sein des
équipes**

**Communication
« Grand public »
Fête de la science
Stages Collèges
...**

**Reportages
Interviews
Ateliers
Formations**



Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

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

**Téléphone : +687 27 02 80
Télécopie : +687 27 33 90
Messagerie : contact@pasteur.nc**