



Institut Pasteur de la Guyane
Rapport annuel 2016-2017



Activités de recherche

12

Le fonds européen de développement régional (FEDER)

Virologie

Interactions virus-hôtes

Entomologie

Groupe à 5 ans (G5)

Epidémiologie

Parasitologie, CNR Paludisme et CC-OMS pour la surveillance de la résistance aux antipaludiques



Surveillance et santé publique

33

Les centres nationaux de référence des arbovirus, des virus influenza et des hantavirus

Lutte anti-vectorielle

Activités de service

L'IPG en 2016-2017

02

Le mot du directeur

L'IPG en bref

Evènements marquants

Vie de l'institut



Transmission des savoirs

38

La formation pour l'excellence scientifique

Portraits et sujets des chercheurs post-doctorant

Formation doctorale

Cours en entomologie médicale



Collaborations internationales

54

Organisation générale

59

Publications parues dans des journaux comité de lecture

66

DR MIRDAD KAZANJI DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE



Au cours de ces deux dernières années, l'Institut Pasteur de la Guyane a renforcé ses missions de recherche, d'appui à la santé publique, d'enseignement et de diffusion du savoir au niveau local et international. Depuis mon arrivée en Guyane en 2014, nous avons engagé l'IP Guyane dans un processus visant à renforcer les interactions entre les différentes équipes de recherche et construire un plan stratégique ambitieux pour 5 ans.

Six projets de recherche inspirés de ces axes stratégiques ont fait l'objet de demandes de financement FEDER.

Les 6 projets ont reçu un avis favorable pour un montant global de 3 614 365 euros pour 2 à 3 ans selon le projet. Nous avons renforcé aussi la recherche en entomologie avec l'ouverture d'un groupe à 5 ans, avec l'appui du Labex IBEID et réorienté les recherches sur la leishmaniose avec deux financements extérieurs (MICROBIOME du Labex CEBA et RESEVOIR, un projet FEDER).

En outre, ces deux dernières années, les publications de l'IP Guyane sont en augmentation constante (elles ont triplées sur les 3 dernières années).

Nous avons aussi augmenté le nombre de post-doc : cinq sont aujourd'hui financés par différentes sources telles que les financements FEDER ou des Labex IBEID et CEBA. On observe aussi une augmentation importante du nombre de thésards (3 en 2014, 8 actuellement en thèse à l'IP Guyane).

Les centres de référence continuent à jouer un rôle très important au niveau national et international. Le CNR des arbovirus a eu un rôle primordial dans le management de l'épidémie de Zika dans cette région du monde et en collaboration avec l'OMS et le ministère de la Santé en France avec des publications dans les meilleurs journaux du monde (Lancet, NEJM, JID, PLoS etc..).

Les CNRs de IP Guyane ont été renouvelés en 2016 par Santé-publique France pour une période de 5 ans.

Ces dernières années, nous avons aussi continué à renforcer les infrastructures de la recherche et de la surveillance épidémiologique avec l'inauguration en 2016 d'un nouveau laboratoire de haute sécurité biologique niveau 3+ financé par un projet FEDER et le Ministère de l'Outre-mer (via le SGAR, Préfecture de Guyane). Ce nouveau laboratoire vient compléter le plateau technique de l'IP Guyane déjà doté du Vectopôle amazonien (avec P3 de 100m²) et d'une plateforme de biologie moléculaire (financé par le programme européen STRONGER).

Le conseil scientifique réuni à l'Institut Pasteur de la Guadeloupe en février 2017, a félicité les chercheurs et la Direction de l'IP Guyane pour la dynamique scientifique déjà engagée et pour les résultats obtenus. Enfin l'IP Guyane a réussi à renouveler ses accréditations COFRAC (LBM, LHE et CNR) et à obtenir l'extension pour d'autres analyses de son laboratoire d'analyses médicales.



Ces dernières années, nous avons renforcé nos collaborations régionales notamment avec le Suriname, le Brésil, le Guyana et Cuba. Cela se traduit par l'émergence de plusieurs projets de coopération dans les domaines de l'entomologie, la virologie, la parasitologie et l'environnement.

En entomologie, les chercheurs de notre institut ont apporté récemment un soutien logistique et méthodologique auprès du Bureau de santé publique du Suriname pour accompagner l'équipe d'entomologie dans la création et la gestion d'un insectarium.

En virologie, le suivi de l'épidémie de Zika au Suriname ainsi que le suivi et le diagnostic des cas de microcéphalies ont été réalisés en collaboration avec notre CNR des arbovirus.

En parasitologie, le CNR Paludisme/CC-OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques collabore avec les partenaires surinamais depuis plusieurs années sur un programme de recherche sur l'évolution de la résistance à la chloroquine. En 2016, nous avons aussi signé un accord de partenariat avec l'Etat de l'Amapa au Brésil.

Ces collaborations renforcent le positionnement de l'IP Guyane au niveau régional et international.

Dans deux ans, l'Institut Pasteur de la Guyane fêtera ces 80 ans de présence dans ce département. Il est donc un acteur majeur de recherche et d'appui à la santé publique en Guyane et dans la région. Il participe activement à l'amélioration de la vie de la population et à la diffusion du savoir dans cette région d'Amérique. Il participe aussi à l'effort global de la recherche internationale dans la lutte contre les maladies infectieuses dans le monde depuis bientôt 80 ans.

Pour finir je souhaite partager cette citation d'André Lwoff, Pasteurien et prix Nobel de médecine :

L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE PARTICIPE À L'EFFORT GLOBAL DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE DANS LA LUTTE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES DANS LE MONDE DEPUIS BIENTÔT 80 ANS.

« Consciemment ou inconsciemment, les pasteuriens sont imprégnés par l'histoire qui les cimenter, unis par la lutte qu'ils poursuivent pour la connaissance, par le combat qu'ils mènent contre la maladie, par la marche en commun vers un but intemporel qui s'éloigne

lorsqu'on croit l'atteindre ».

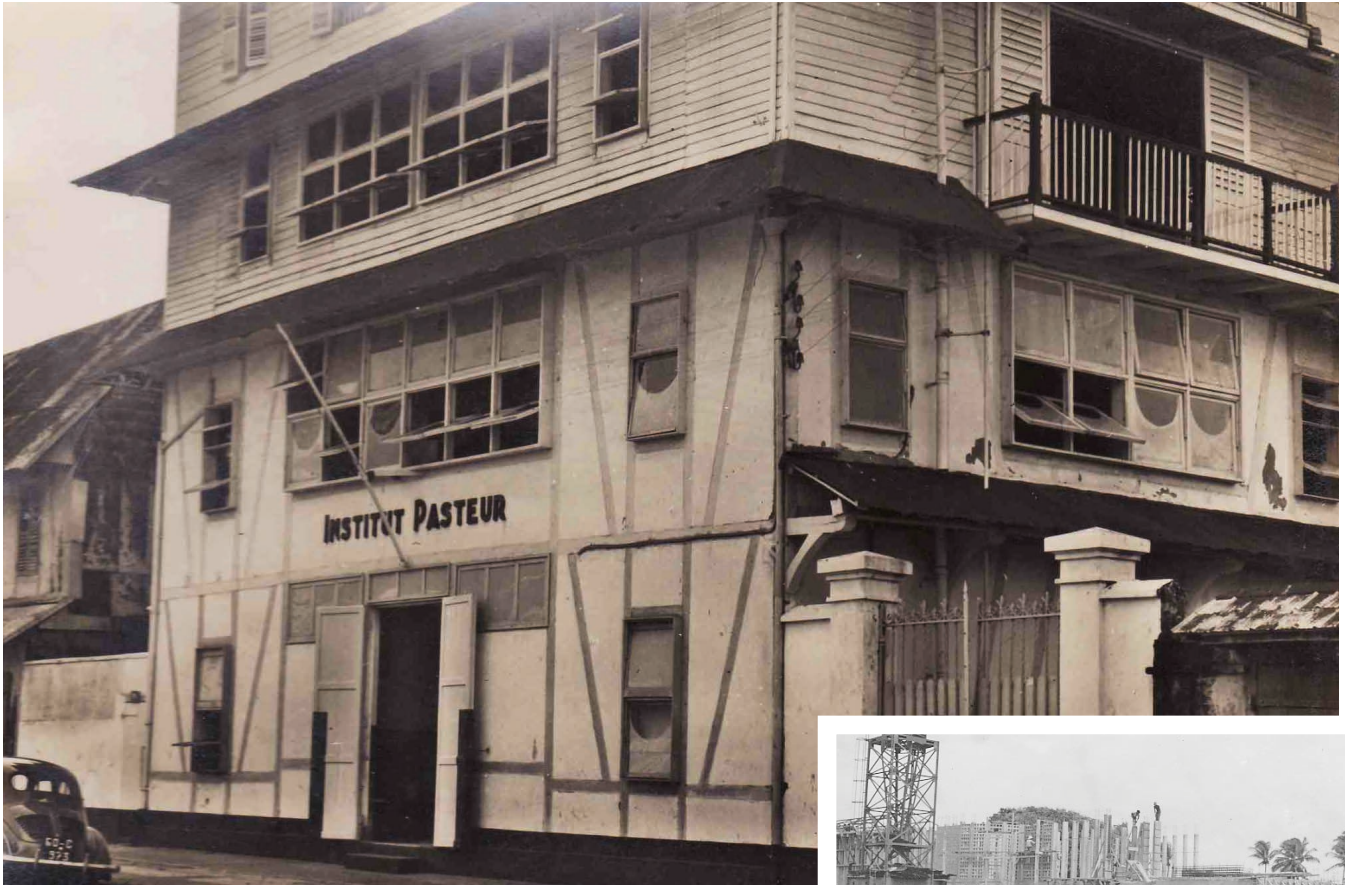
C'est avec la même passion et le même combat que le personnel de l'IP Guyane mène des travaux de recherche, d'appui à la santé publique et d'enseignement, fidèle aux valeurs qui nous ont été transmises par Louis Pasteur et les grands Pasteuriens qui nous ont précédés.

Je remercie chaleureusement l'ensemble du personnel de notre institut pour le travail accompli durant ces deux dernières années.

Dr Mirdad KAZANJI

Directeur de l'Institut Pasteur de la Guyane

L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE HIER ET AUJOURD'HUI



L'Institut d'Hygiène et de Bactériologie a été créé en Guyane le 10 mars 1914. Initialement, il a joué le rôle de centre de lutte anti-lépreuse, fléau majeur de l'époque en Guyane, tout en étant en charge de la lutte contre les principales pathologies infectieuses du territoire : parasitoses intestinales, paludisme et fièvre jaune, et autres maladies infectieuses.

C'est le 7 décembre 1940 qu'est créé l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini. Par contrat passé entre le Gouvernement de la Guyane Française et l'Institut Pasteur à Paris, ce nouvel Institut qui succède au LHB est à la disposition des services médicaux.

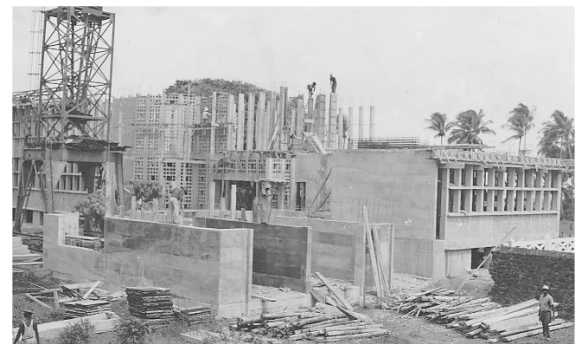
Ses missions sont structurées autour de trois axes : les analyses de biologie médicale (microbiologiques, parasitologiques, sérologiques et biochimiques), les actions de santé publique et les travaux de recherche.

A compter de 1944, l'Institut fonctionne également comme dispensaire, le directeur de l'Institut Pasteur étant aussi le directeur du Bureau d'Hygiène et du Service de lutte antipaludique et antiamarile.

Il est ainsi responsable des études entomologiques (plus de 150 espèces de moustiques et phlébotomes décrits), des analyses bactériologiques de l'eau et des produits alimentaires, ainsi que des analyses vétérinaires.

En 1946, avec les lois de départementalisation, le territoire de l'Inini devenant l'un des deux arrondissements (dénommé Saint-Laurent-du-Maroni) du nouveau département d'Outre-mer de la Guyane. L'institut devient alors l'Institut Pasteur de la Guyane, son contrat avec le Département de la Guyane étant renouvelé le 8 novembre 1948.

Les années cinquante verront naître et aboutir le projet de construction d'un nouvel institut, prévue dès 1940. Après quatre années de travaux financés par le conseil général, l'Institut Pasteur de la Guyane est fonctionnel au 15 décembre 1957.





Aujourd'hui, l'Institut Pasteur de la Guyane fait partie du Réseau international des Instituts Pasteur et Instituts associés, soient 33 institutions implantées dans 26 pays sur 5 continents.

Fort d'une centaine de personnes aujourd'hui et doté d'un budget annuel de l'ordre de 10 millions d'euros, les missions de l'Institut s'articulent autour de quatre composantes : la recherche, l'enseignement, l'appui à la santé publique et les services à la population.

La recherche est orientée depuis les années 2000 et l'évolution du contexte épidémiologique du département sur la compréhension des mécanismes d'émergence et de réémergence des maladies ; elle est menée par 8 équipes résidentes.

Les chercheurs de l'Institut interviennent dans les enseignements régionaux et accueillent chaque année étudiants et stagiaires du monde entier jusqu'au niveau doctorat et post-doctorat.

Fort de plusieurs centres de référence nationaux et internationaux sur les maladies infectieuses et la résistance aux agents anti-microbiens, l'Institut contribue à la surveillance épidémiologique et apporte expertise et conseil aux autorités de santé sur le plateau des Guyanes et la Caraïbes.

Enfin deux laboratoires, référents notamment pour certaines analyses médicales spécialisées ainsi que pour l'analyse de l'eau, proposent des prestations

pour des bénéficiaires allant du prescripteur institutionnel au particulier.

LES CHERCHEURS DE L'INSTITUT INTERVIENNENT DANS LES ENSEIGNEMENTS RÉGIONAUX ET ACCUEILLEN T CHAQUE ANNÉE ÉTUDIANTS ET STAGIAIRES DU MONDE ENTIER JUSQU'AU NIVEAU DOCTORAT ET POST-DOCTORAT.



ÉVÉNEMENTS MARQUANTS 2016 - 2017



Février 2016

Inauguration d'un nouveau laboratoire de haute sécurité biologique niveau III+ (P3+) par Mme Marisol Touraine, Ministère des Affaires sociales et de la Santé

Samedi 27 février 2016, l'Institut Pasteur de la Guyane recevait Mme Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales et de la Santé.

Entourée par M. Eric Spitz, préfet de Guyane, Chantal Berthelot, députée de Guyane, et du Dr. Mirdad Kazanji, directeur de l'institut, Mme Marisol Touraine a inauguré le nouveau laboratoire de haute sécurité biologique niveau 3+ à l'Institut Pasteur de la Guyane.

Ce nouveau laboratoire P3+ aux normes internationales est équipé d'un PSM III (pour diagnostiquer les virus hémorragiques et émergents). Il vient compléter le plateau technique de l'IP Guyane déjà doté du Vectopôle amazonien.

Dans un contexte où les épidémies se succèdent (Dengue, Chikungunya, Zika) avec un risque élevé de dissémination du virus dans les Amériques, ce laboratoire renforce les capacités de diagnostic de la Guyane et de l'ensemble de la région dans l'appui aux pouvoirs publics impliqués dans la lutte contre les maladies infectieuses et émergentes.

Ce laboratoire de niveau P3+ a été construit grâce au soutien de l'Etat français, de l'Union européenne (programme FEDER) et de l'expertise de l'Institut Pasteur. Ce laboratoire contribuera à faire avancer la recherche en collaboration avec les partenaires régionaux ainsi qu'avec les instituts du réseau international des Instituts Pasteur.



Mars 2016

Visite de Monsieur Erik ORSENNA à l'Institut Pasteur de la Guyane

Nommé Ambassadeur de l'Institut Pasteur en mars 2016, Erik Orsenna a réalisé sa première mission à l'Institut Pasteur de la Guyane, du 14 au 18 mars. Accueilli par Mirdad Kazanji, directeur de l'institut, et accompagné de M. Jean-François Chambon, Directeur de la Communication et du Mécénat de l'Institut Pasteur à Paris, il a rencontré les différentes équipes de chercheurs. Passionné par l'étude des moustiques, il a visité l'ensemble du Vectopôle amazonien Émile Abonnenc : laboratoire de Biologie Moléculaire, insectarium, laboratoire de Taxonomie. Il a accompagné des entomologistes à Maripasoula, puis Cacao, pour observer la collecte de moustiques.

À l'Académie française, le romancier occupe le fauteuil de Louis Pasteur. C'est ainsi qu'il s'est engagé auprès de l'institution fondée en 1888 par son illustre prédécesseur, en devenant, pour trois années, ambassadeur de l'Institut Pasteur et du Réseau international des Instituts Pasteur.



Juin 2016

Coopération renforcée avec le Laboratoire Central de Santé Publique de l'Etat d'Amapá au Brésil

Mardi 14 juin 2017, lors de la 6ème réunion du sous-groupe France-Bราซิล sur la santé organisée à Macapá, le Docteur Mirdad Kazanji, Directeur de l'Institut Pasteur de la Guyane, a signé avec le Laboratoire Central de Santé Publique de l'Etat d'Amapá (Lacen) au Brésil une Lettre d'intention en vue d'une coopération transfrontalière dans le domaine de la santé et de la recherche médicale.

Cet accord a pour but de :

- Renforcer les capacités de diagnostic des maladies infectieuses, et notamment les Arbovirus,
- Intensifier la lutte anti-vectorielle et les études de résistance aux insecticides
- Augmenter la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses.

L'accord va également permettre de mener à bien des projets conjoints entre les deux laboratoires grâce à des échanges techniques et scientifiques. Dans cette optique, un groupe de travail composé de scientifiques des deux laboratoires a été mis en place.



Octobre 2016

L'Institut Pasteur de la Guyane accompagne la mise en place d'un insectarium au Bureau de santé publique du Suriname

L'Institut Pasteur de la Guyane a apporté un soutien logistique et méthodologique auprès du Bureau de santé publique du Suriname (BOG) pour accompagner l'équipe d'entomologie dans la création et la gestion d'un insectarium.

Cette mission d'appui au développement de la recherche a débouché sur l'inauguration de l'insectarium à Paramaribo le 5 octobre 2016, en présence de Patrick Pengel, Ministre de la Santé du Suriname.

Dans ce cadre, Yanouk Epelboin et Isabelle Dusfour ont été accueillis par l'équipe à Paramaribo. Cette mission a été financée par l'Agence française de développement (AFD).



Décembre 2016

La coopération scientifique renforcée avec le Suriname et le Brésil

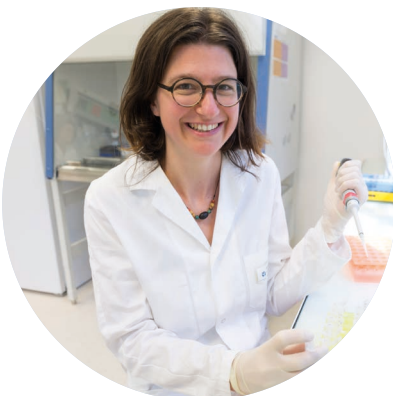
Les collaborations entre les chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane et les scientifiques des pays voisins se sont consolidées au fur et à mesure des rencontres et des projets.

L'Institut Pasteur et le laboratoire LACEN, Laboratoire central de santé publique de l'État d'Amapá au Brésil, ont pour objectif d'élaborer des projets de recherche communs autour de l'arbovirologie et du paludisme.

Les discussions ont permis de signer une lettre d'intention de partenariat en juin 2016. Elles se sont poursuivies les 6 et 7 décembre 2016 à l'occasion de la 10ème réunion de la Commission mixte de coopération transfrontalière franco-brésilienne qui s'est tenue à Cayenne.

Par ailleurs, la collaboration autour du Zika a progressé avec les voisins surinamais : une équipe de l'Hôpital universitaire de Paramaribo est venue à la rencontre des chercheurs de l'Institut Pasteur à Cayenne les 8 et 9 décembre 2016.

L'équipe de virologues et médecins pédiatres était menée par John Codrington, responsable du laboratoire de biologie à l'hôpital. Cette visite avait pour but de vérifier l'infection par le Zika sur une vingtaine de cas d'enfants microcéphales au Suriname.



Février 2017

Un nouveau groupe de recherche sur le microbiote des insectes vecteurs

Au 1er février 2017, un groupe de recherche sur 5 ans (G5) intitulé « Microbiote des insectes vecteurs » a été mis en place au Vectopôle amazonien Émile Abonnenc, au sein de l'Institut Pasteur de la Guyane. Il a pour objet d'étudier les influences de la composition de la flore microbienne des moustiques sur leur capacité à transmettre des maladies.

Il s'agit du premier groupe « G5 » délocalisé du campus parisien de l'Institut Pasteur et créé au sein du réseau international des Instituts Pasteur. Le financement provient du Laboratoire d'excellence IBEID, qui est dirigé par Pascale Cossart et Philippe Sansonetti.

À la tête de ce groupe de recherche : Mathilde Gendrin, chargée de recherche à l'Institut Pasteur.

Mathilde revient de 6 ans d'expérience post-doctorale à l'Imperial College de Londres, où elle travaillait sur le microbiote d'Anopheles et les liens avec la transmission du paludisme à l'homme.

Son premier objectif : établir des modèles de laboratoire pour la flore intestinale, ou microbiote, des moustiques. Comment ? En restaurant, chez les moustiques élevés en laboratoire, un microbiote proche de celui des moustiques que l'on trouve en ville ou en forêt. Cela lui permettra d'étudier comment ce microbiote influence la capacité des moustiques à transmettre des maladies, en espérant trouver des nouveaux moyens pour bloquer cette transmission.

Au fil des mois, le groupe de recherche va s'étoffer avec le recrutement de doctorants, post-doctorants et techniciens.



Avril 2017

La recherche sur les maladies vectorielles en Guyane mise à l'honneur dans le nouvel ouvrage d'Erik Orsenna

Suite à sa visite à l'Institut Pasteur de la Guyane en mars 2016, Erik Orsenna a mis à l'honneur les travaux du Vectopôle amazonien Émile Abonnenc dans son ouvrage « Géopolitique du moustique » publié le 3 avril 2017.

L'Académicien a consacré un chapitre à sa rencontre avec les chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane, et plus particulièrement avec l'équipe du Vectopôle amazonien Émile Abonnenc, qui étudie les moustiques et les maladies qu'ils transmettent.

« Très observateur, il n'a pas hésité à mettre la main à la pâte ! Il était le premier à participer, chercher les gîtes larvaires, récupérer les larves de moustiques. », racontait Amandine Guidez, assistante de recherche au Vectopôle.

Lors de sa venue en mars 2016, Erik Orsenna s'est mis dans la peau d'un entomologiste en Guyane : une véritable aventure pour l'Ambassadeur de l'Institut Pasteur qu'il retrace dans son ouvrage.

Avec admiration et humour, l'Ambassadeur de l'Institut Pasteur a retranscrit ses échanges avec les chercheurs et techniciens, tout en détaillant leurs différents travaux : biologie moléculaire, étude de la résistance aux insecticides, taxonomie et systématique.

Erik Orsenna s'est également intéressé aux profils de ces scientifiques qu'il a trouvés fascinants, notamment par leur diversité culturelle : Chine, Cameroun, Brésil, Venezuela, Allemagne, Etats-Unis, etc.

Mai 2017

Le Directeur international de l'Institut Pasteur en visite à l'Institut Pasteur de la Guyane

Du 17 au 19 mai 2017, le Directeur international de l'Institut Pasteur s'est rendu à Cayenne pour rencontrer les équipes de l'Institut Pasteur de la Guyane.

Il a renouvelé son soutien et a souligné l'excellence du travail réalisé à l'Institut Pasteur de la Guyane ces dernières années, tant au niveau de l'appui à la santé publique qu'au niveau de la recherche scientifique.

En 2016, les travaux de recherche menés à l'Institut Pasteur de la Guyane ont abouti à 54 publications. Selon le directeur international, « ce bilan positif traduit le potentiel extraordinaire de l'Institut Pasteur de la Guyane dans son environnement avec ses spécificités, ses infrastructures et ses ressources humaines. Développer ce potentiel doit être une source de motivation pour l'équipe, afin d'aller vers toujours plus d'excellence. »

Pour préparer l'avenir, M. Jouan a insisté sur l'importance de poursuivre les efforts entrepris à plusieurs niveaux, avec l'objectif de renforcer le rayonnement de l'Institut Pasteur de la Guyane, en local et à l'international.

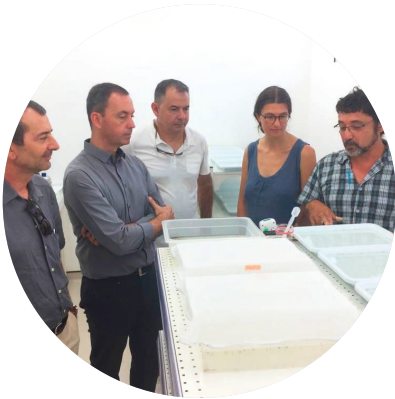




Septembre 2017

Premier cours en entomologie médicale organisé en Guyane

Du 18 au 29 septembre 2017, les chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane ont organisé à Cayenne un cours d'entomologie médicale animé par douze conférenciers exerçant dans divers pays. Il s'agit du premier cours organisé en Guyane sur la thématique des insectes vecteurs de parasites et des virus.



Visite du SGAR et du DRRT à l'Institut Pasteur

Mardi 12 septembre 2017, Philippe Loos, Secrétaire général aux affaires régionales (SGAR) à la Préfecture, et Philippe Poggi, Délégué régional à la recherche et à la technologie (DRRT) en Guyane, ont été accueillis pour une visite partenariale à l'Institut Pasteur de la Guyane. Au programme :

- La visite du Vectopôle amazonien et de ses installations, accompagnés par les chercheurs et techniciens : laboratoire de biosécurité de niveau 3 et insectariums
- La visite du nouveau laboratoire P3+ consacré à la virologie, dont l'installation a été financée en partie par le SGAR en 2016, via l'achat de matériels pour la culture cellulaire et l'isolement des virus
- Des échanges avec plusieurs équipes de chercheurs, qui ont permis d'évaluer les besoins de financement afin de réhabiliter le site de l'Institut Pasteur et de renforcer les moyens en bio-informatique

Cette visite faisait suite à la rencontre organisée en mai 2017 entre Marc Jouan, Directeur International de l'Institut Pasteur, et les représentants des autorités de Guyane, dont le Préfet, le SGAR et le DRRT.



Une délégation sénatoriale en visite à l'Institut Pasteur de la Guyane

L'Institut Pasteur de la Guyane a reçu la visite d'une délégation du Sénat dédiée aux entreprises, le mardi 19 septembre 2017. La délégation était composée de trois sénateurs : Mme Elisabeth LAMURE, présidente, Mme Anne-Catherine LOISIER et M. Jérôme DURAIN. Ils étaient accompagnés par Mme Aude BORNENS, conseillère et responsable du secrétariat, et accueillis en Guyane par le sénateur M. Antoine Karam.

Lors de ces visites, la délégation a eu un aperçu des outils technologiques de pointe qui sont à la disposition des équipes, qui sont du même niveau que ceux disponibles dans les meilleurs centres de recherche à travers le monde.

La matinée s'est déroulée en deux temps :

- La visite du Laboratoire de virologie, qui héberge trois Centres Nationaux de Référence (CNR) respectivement pour les Arbovirus, les virus des infections respiratoires et les Hantavirus.
- La visite du Vectopôle amazonien Emile Abonnenc, dont les travaux de recherche menés au Vectopôle s'intéressent aux insectes vecteurs.

À la fin de cette matinée, les membres de la délégation ont remis la médaille du Sénat au Directeur de l'Institut Pasteur de la Guyane, Dr Mirdad KAZANJI, en remerciement de l'accueil qui leur a été réservé.



Départs à la retraite

Le 25 novembre 2016, un pot a été organisé en l'honneur de Marie-Thérèse Goudet à l'occasion de son départ à la retraite. Marie-Thérèse avait rejoint l'Institut Pasteur de la Guyane en mai 1979.

C'était ensuite au tour d'Éliane Bourreau de saluer l'ensemble de l'équipe sous le carbet dans la cour de l'Institut Pasteur, le 9 décembre 2016. Arrivée en 1989, elle était devenue responsable du Laboratoire d'immunologie des Leishmanioses depuis plusieurs années. Éliane avait commencé par étudier différents candidats vaccins contre le paludisme sur le modèle animal (saïmiri ou singe écureuil). Elle s'est ensuite consacrée à l'étude de la réponse immune chez les patients développant une leishmaniose cutanée.

Le directeur, Dr Mirdad Kazanji, ainsi que l'ensemble de l'équipe de l'Institut Pasteur de la Guyane, sont très reconnaissants envers ces deux dames et les remercient pour leur implication et leur fidélité.

Elles ont beaucoup contribué à ce qu'est l'Institut Pasteur aujourd'hui. Pour leur départ, elles ont reçu de la part du directeur la médaille de l'Institut Pasteur.

L'année 2017 a aussi été marquée par le départ en retraite de Monsieur Christian SERANO. Afin d'honorer leur collègue, avant sa sortie des effectifs de l'Institut Pasteur de la Guyane pour une retraite bien méritée à compter du 01 janvier 2018, le personnel, le Comité d'Entreprise et la Direction lui ont offert un pot de départ le vendredi 03 novembre 2017. Christian SERANO est arrivé à l'Institut Pasteur de la Guyane le 02 janvier 1982. Il a activement participé aux activités liées aux recherches menées à l'Institut Pasteur.



Remises de médailles - janvier 2017

Le 13 janvier 2017, trois collaborateurs de l'Institut Pasteur de la Guyane ont reçu une médaille pour les récompenser après plus de 20 ans de service : Yves Antoine Brice, Mathilde Le Gall et Edgar Fauvette.

Ces médailles ont été remises par le directeur, Mirdad Kazanji. Dans son discours, le directeur a fait le bilan des réalisations de l'année 2016 et a souhaité une belle année 2017 à l'ensemble de l'équipe.

La cérémonie s'est poursuivie par un repas convivial assuré par un traiteur.



ACTIVITES DE RECHERCHE

LE FONDS EUROPÉEN DE DÉVELOPPEMENT RÉGIONAL (FEDER) POUR APPUYER LES RECHERCHES ET LA FORMATION À L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE



La Guyane est soumise à des changements profonds dans l'occupation de son territoire (pressions sur les milieux naturels telles que la déforestation, l'urbanisation, l'immigration croissante, etc), des facteurs propices à l'émergence de nouvelles maladies d'origines zoonotique et vectorielle. La Guyane est l'un des départements français, où le paludisme est endémique. L'adaptation rapide du plasmodium à l'environnement dans lequel il évolue remet régulièrement en cause les stratégies thérapeutiques et prophylactiques déployées. De ce fait, une surveillance longitudinale du niveau des résistances des parasites est indispensable.

De plus, la présence d'un Vectopole équipé de plusieurs laboratoires dédiés à la recherche vectorielle est un avantage majeur pour notre structure pour conduire des projets ambitieux, former des nouveaux talents à la recherche et rayonner au niveau local, régional et international.

Dans ce contexte épidémiologique, pour lutter efficacement contre les maladies infectieuses en Guyane, l'Institut Pasteur de la Guyane s'est engagé depuis trois ans dans un processus visant à renforcer les interactions et la multidisciplinarité afin de construire une vision et une stratégie scientifique, collective et partagée.

Les problématiques de recherche sont donc abordées de manière intégrée grâce à la complémentarité d'équipes pluridisciplinaires (virologues, entomologistes, parasitologues, médecins, vétérinaires, épidémiologistes...) sur trois axes de recherche prioritaires. Un axe sur la biodiversité biologique des virus et de leurs réservoirs, leur vecteur, leur émergence ; un axe sur les arbovirus, leurs diagnostics, leurs vecteurs, leurs mécanismes d'émergence en Amérique; et le dernier axe de recherche concerne la compréhension du paludisme en Guyane et en Amérique du sud.

En 2015, l'Institut Pasteur de la Guyane a signé avec la Collectivité Territoriale de la Guyane (CTG) un accord-cadre de coopération pour renforcer les liens historiques entre l'institut et la région. Plus spécifiquement, il consolide les points suivants :

1. L'appui aux politiques de santé publique du territoire, notamment en matière de prévention et de contrôle, grâce à la compréhension des phénomènes épidémiques et/ou d'émergence.
2. Le renforcement du potentiel scientifique et technologique développé en Guyane en termes d'infrastructures, d'équipements mais également de ressources humaines.
3. La mise en place d'une coopération régionale durable sur les problématiques amazoniennes avec les états transfrontaliers, le Plateau des Guyanes et au-delà les pays de la Caraïbe.

4. Le soutien et l'accompagnement de l'enseignement supérieur régional par la mise en place de cursus adaptés aux priorités scientifiques et économiques du territoire, par la formation à la recherche ainsi que par l'insertion des diplômés et des jeunes chercheurs.

Cet accord-cadre s'inscrit aussi dans le Schéma Régional de l'Innovation pour la Spécialisation Intelligente, qui liste les priorités de la Région Guyane en matière de recherche pour la période 2014-2020. L'accord-cadre permet à notre institut de planifier de manière plus sécurisée les moyens humains, matériels et financiers à mobiliser.

Depuis cette date, six projets de recherche inspirés des axes stratégiques mentionnés plus haut ont été financés par la CTG et les financements européens FEDER pour un montant global de 3 614 365€ euros pour 2 à 3 ans selon le projet.

De plus, le CNES, l'ARS, le Labex CEBA et Le Rotary ont apporté un soutien complémentaire à ces projets pour appuyer les différents axes de recherche menés à l'Institut Pasteur de la Guyane. Nous présentons ci-dessous un résumé de chaque projet :



A) BirDIV (Birds and Diversity of Viruses)

Les objectifs principaux de ce projet sont : (i) de caractériser les virus hébergés chez différentes espèces d'oiseaux potentiellement réservoirs de virus émergents par une approche de séquençage à haut débit ; (ii) d'étudier la circulation de virus ciblés (grippe et West-Nile) d'importance en santé publique chez les espèces d'oiseaux migratrices et les espèces locales ; (iii) de contribuer à développer et pérenniser une plateforme et des compétences locales en bioinformatique.



B) RESERVOIRS (Relations entre évolution, systématique, écologie des réservoirs et des virus: observations des interactions et des réponses spécifiques)

Ce projet s'appuie sur l'étude de plusieurs pathogènes d'importance médicale : des parasites (*Trypanosoma*, *Leishmania*), des bactéries (*Leptospira*) et des virus (hantavirus, arenavirus, et virus de la rage) et leurs hôtes vertébrés associés. La présence de ces agents microbiens a déjà été rapportée en Guyane, et/ou dans la région amazonienne proche, mais l'étude de l'écologie des cycles et des réservoirs (en termes de diversité, de dynamiques) nécessite des études plus précises afin de mieux comprendre, et éventuellement prévenir, les risques d'émergence.

Ce projet comprendra :

- (i) une description précise des communautés d'hôtes: diversités, richesse, dynamique des populations, réponses aux perturbations, relations entre communautés et habitats.
- (ii) une description spatio-temporelle de la dynamique des infections dans les communautés d'hôtes, afin de mettre en évidence les relations entre types d'habitats, de perturbations, de communautés d'hôtes et la présence, le cas échéant, de différents pathogènes.
- (iii) une synthèse originale: émergence en zone de lisière ou maintien de cycles silencieux en forêt.

Deux approches sont proposées (i) une composante «hôtes-environnement» sur la base des derniers développements de modèles d'écologie de niche, et (ii) une composante «hôte-pathogène» pour la description des mécanismes intimes de défense des hôtes (gènes de l'immunité, ...) face à l'infection.



C) MICROBIOMES (Labex-CEBA)

Le projet MicroBIOMES s'appuie sur une approche multidisciplinaire avec pour objectif l'étude des microbiotes dans les populations de vertébrés et d'invertébrés en Guyane. Les traits fonctionnels des communautés, les perturbations d'origine anthropique, les hétérogénéités environnementales, seront étudiés comme déterminants de la diversité de ces microbiotes, des abondances des différentes espèces qui les composent, et de la virulence des pathogènes.

Le projet s'appuie sur plusieurs modèles : virus (virus aviaires), bactéries (*Mycobacterium*, bactériomes des tiques) et parasites (*Leishmania*), avec des réservoirs telluriques et zoonotiques. Ces modèles permettront d'aborder des aspects complémentaires dans la diversité croisée des communautés des hôtes et des organismes microbiens, à différentes échelles d'organisation et d'espace, partant de la diversité à l'échelle intra-individuelle (diversité β) à l'échelle des communautés (diversité « composée », ou diversité β), et d'une échelle locale (un type d'habitat) à une échelle régionale, comme celle représentée par un écosystème. Le projet va ainsi explorer (i) les ajustements et déterminants de la diversité des communautés entre ces échelles, et (ii) comment ces diversités doivent être considérées dans les questions de santé publique.



Le déroulement du projet, prévu sur 3 ans, sera le suivant : 1. acquisition de nouvelles données moléculaires, biologiques et écologiques sur les modèles d'étude ; 2. développement d'outils méthodologiques et mesures de la diversité des communautés microbiennes, s'appuyant sur les concepts utilisés pour décrire les communautés de macro-organismes ; 3. description des caractères spatiaux et temporels des structures et diversités des communautés microbiennes ; 4. description théorique des processus qui façonnent ces communautés, 5. développement de modélisations mathématiques innovantes de la transmission de maladies infectieuses, intégrant ces diversités, les relations phylogénétiques entre leurs composantes, les déterminants écologiques et évolutifs, et les probabilités d'émergence de nouvelles souches pathogènes.

AXE II ENTOMOLOGIE ET ARBOVIROLOGIE

A) EPI-ARBO (Etude séro-épidémiologique des arbovirus prioritaires en Guyane)



Aucune étude sur le statut immunitaire vis-à-vis de la dengue, du chikungunya et plus récemment du Zika n'a été conduite sur l'ensemble de la population guyanaise. Le projet EPI-ARBO mené en population générale permettrait d'améliorer la connaissance de l'épidémiologie globale de ces arboviroses.

Les objectifs du projet visent donc à :

1. estimer la proportion de personnes déjà infectées par un virus de la dengue, du chikungunya et du Zika;
2. déterminer les populations les plus à risque de contracter les virus de la dengue, du chikungunya et du Zika ainsi que les zones géographiques les plus touchées ;
3. renseigner sur la distribution spatio-temporelle des sérotypes du virus de la dengue dans le département et des proportions d'infections de dengue qui sont uniques et multiples ;
4. produire les données nécessaires à la modélisation de la dynamique de transmission des épidémies survenues en Guyane.

B) EFAG (Etiologie des fièvres aiguës en Guyane)



Les maladies infectieuses et tropicales restent l'une des premières causes de morbidité et de mortalité au monde. Ces maladies infectieuses se traduisent quasi systématiquement par de la fièvre, symptôme qui domine le tableau clinique. Il n'existe aucune étude publiée à ce jour sur les causes infectieuses des fièvres en Amérique du Sud et en Guyane en particulier, alors que la littérature scientifique dans ce domaine est abondante en Asie du Sud-Est par exemple. Un travail préliminaire (données non publiées) réalisé sur 160 militaires résidant en Guyane et ayant présenté un tableau fébrile durant l'année 2014, a montré que 40% des fièvres restent inexplicables après une démarche classique de diagnostic.

L'objectif du présent projet de recherche est précisément d'établir, en étant le plus exhaustif possible, l'étiologie des fièvres aiguës d'origine infectieuse en Guyane en explorant les fièvres restant inexplicables après une démarche classique de diagnostic. Ce projet vise donc à i) compléter l'identification et apprécier les proportions respectives des agents infectieux (viraux, bactériens, fongiques ou parasitaires) responsables de fièvres en Guyane, ii) détecter de nouveaux variants voir de nouveaux agents pathogènes encore inconnus afin d'anticiper les futurs risques sanitaires pour la population guyanaise.



C) CONTROL (Caractéristiques et déterminants de la transmission vectorielle en Guyane : vers l'optimisation de la surveillance, de la prévention et de la lutte contre les moustiques vecteurs du Paludisme, de la Dengue, du Chikungunya et du Zika)

Ce projet de recherche vise à apporter de nouveaux éléments de connaissance essentiels à une meilleure compréhension des modalités de transmission des parasites du paludisme ainsi que des virus de la dengue, du chikungunya et du zika dans le contexte local et régional. Les travaux réalisés permettront de proposer des alternatives méthodologiques dans l'optique d'appuyer la mise en oeuvre d'une stratégie de surveillance, de prévention et de lutte antivectorielle intégrée efficace en Guyane et dans les régions amazonienne et caribéenne. Les deux volets de ce projet sont :

Aedes aegypti, compétence vectorielle et résistance aux insecticides

En complément des travaux engagés par l'Unité d'Entomologie et ses partenaires et sur la biologie et l'écologie d'*Aedes aegypti* et la recherche d'alternative (notamment substances naturelles) à la lutte chimique, cet axe de recherche s'intéresse à la résistance d'*Aedes aegypti* aux insecticides en lien avec sa compétence vectorielle pour les virus de la dengue, du chikungunya et du zika.

Le présent axe de recherche portera sur :

- i) la caractérisation fine de la résistance aux insecticides et de ses mécanismes au sein des populations d'*Aedes aegypti* en Guyane,
- ii) la diversité du microbiote des populations d'*Aedes aegypti* en Guyane.
- iii) l'impact de la résistance aux insecticides et du microbiote sur la compétence vectorielle d'*Aedes aegypti* pour les virus de la dengue, du chikungunya et du zika.

Anophèles et transmission du paludisme

La mise en oeuvre d'une stratégie de lutte antipaludique efficace doit s'appuyer sur une connaissance approfondie de la bio-écologie des anophèles vecteurs et du rôle des différentes espèces présentes dans la transmission du paludisme.

Le présent axe de recherche portera donc sur :

- - i) la caractérisation de la biologie, de l'écologie et du comportement des espèces anophéliennes présentes, notamment dans l'environnement humain, en Guyane ;
- - ii) l'évaluation de la compétence vectorielle des espèces anthropophiles susceptibles de jouer un rôle dans l'émergence épidémique ou le maintien de l'endémie palustre en Guyane.

AXE III PALUDISME ET VECTEURS



ELIMALAR (Elimination du paludisme en Guyane: évaluation des approches et des outils les plus pertinents)

Ce projet vise à évaluer différentes approches/outils pour améliorer la lutte contre le paludisme en Guyane et tendre le plus rapidement possible vers son élimination. Il a pour finalité d'orienter et d'accompagner des décideurs en santé publique au passage de la phase de contrôle de la maladie à une phase de pré-élimination du paludisme en Guyane. Les deux questions spécifiques abordées par ce projet sont:

1. La mise en place d'un dépistage actif ciblé de toutes les personnes vivant dans une poche résiduelle de transmission en Guyane est-elle pertinente, rentable et efficace ?
2. Les associations d'antipaludiques à base de dérivés de l'artémisinine (ACT) associé à une molécule partenaire (luméfantrine ou pipéraquline) aujourd'hui recommandées dans le monde entier et utilisées en Guyane pour traiter les patients sont-elles toujours efficaces et si oui, pour combien de temps ?

LES RECHERCHES EN VIROLOGIE SONT ASSOCIÉES À L'APPUI DE LA SANTÉ PUBLIQUE EN GUYANE

Les projets de recherche en Virologie sont étroitement associés aux orientations d'appui à la santé publique de l'IP Guyane, ainsi qu'à la stratégie de l'institut qui porte plus particulièrement sur les thématiques des arbovirus et des émergences.

1. Emergences virales en Guyane

Les objectifs de ce projet sont de rechercher des virus à potentiel (ré)-émergents chez des patients de réanimation présentant des syndromes infectieux aigus sévères de type viral, pour lesquels l'étiologie reste inconnue après explorations diagnostiques classiques (tableaux ciblés : encéphalites, détresses respiratoires, syndromes hémorragiques, défaillances hépatorénales).

Cette étude prévue sur 3 ans a démarré en juin 2013. A l'issue de ce projet, 23 patients ont été inclus. Les investigations biologiques à visée diagnostique ont permis d'identifier l'agent pathogène (viral, bactérien ou parasitaire) responsable des tableaux cliniques pour 8 de ces patients (virus de la grippe, virus Chikungunya, leptospire et trypanosome). Un séquençage haut débit réalisé sur les échantillons biologiques correspondant aux autres patients n'a pas permis d'identifier de nouveaux agents pathogènes.

2. Analyse comparative de la diversité génétique des quasi-espèces virales de dengue des cas de dengue sévères et des cas non sévères, de l'épidémie de dengue 2 de 2013 en Guyane

L'analyse de l'épidémie de 2013 a montré que parmi les 16 040 cas de dengue estimés au cours de l'épidémie de 2013 en Guyane, 689 patients qui présentaient des signes d'alerte tels que définis dans la classification OMS de 2009, ont été hospitalisés dans l'un des 3 hôpitaux de Guyane. 83 (12%) d'entre eux ont été classés cas sévères (classe C), les prélèvements biologiques correspondants ont été triés en vue d'analyse.

Parallèlement, le séquençage complet du virus de dengue 2, responsable de l'épidémie, a été réalisé, permettant de définir et valider 5 couples d'amorces qui ont été utilisés pour l'amplification complète du génome de ce virus à partir des



prélèvements des cas sévères mais aussi de cas de dengue classique. Une première analyse des séquences NGS est en faveur d'une diversité génétique des virus plus faible pour les cas sévères que pour les cas non sévères.

3. Projets ZIKA :

• Séquençage du virus Zika circulant dans les Amériques :

Après la confirmation des premiers cas autochtones d'infection à virus Zika détectés au Suriname (novembre 2015), le premier séquençage complet du virus Zika circulant dans les Amériques a été réalisé à l'institut Pasteur de la Guyane confirmant son appartenance au lignage asiatique et sa proximité avec la souche ayant circulé en Polynésie française.

• Projet ZIKOUROU :

Investigation d'une épidémie à virus Zika au sein d'un régiment de légionnaires de retour d'une mission au Suriname (premiers cas importés détectés en Guyane) : description épidémiologique et biologique de l'épidémie. Cette investigation menée auprès de 136 militaires de retour de mission au Suriname, a permis d'identifier 11 patients infectés par le virus Zika dont 3 asymptomatiques.

La période d'incubation moyenne de la maladie était de 9,5 jours. Le pourcentage de cas asymptomatiques observés (27%) était bien plus faible que les 80% admis et rapportés lors de l'épidémie de Zika survenue sur l'île de Yap en 2007. Ce travail a par ailleurs permis de confirmer la pertinence du prélèvement d'urine pour le diagnostic d'infection par ce virus avec une détection du génome viral dans les urines en moyenne jusqu'à 13 jours après le début des symptômes.

• Projet ZIFAG :

Etude descriptive prospective de la maladie à virus Zika au sein de la communauté des Forces Armées en Guyane.

• Objectif de cette étude

Suivi longitudinal sur une période d'un an de patients infectés par le virus Zika avec description clinique biologique et immunologique de l'infection aiguë et de son évolution : analyse de la cinétique virale et de l'infectiosité dans différents compartiments (sang veineux, sang capillaire et sperme) ainsi que de la cinétique de la réponse humorale. 50 patients Zika positifs ont été inclus parmi lesquels 21 ont accepté le suivi de leur charge virale dans le compartiment capillaire, et 12 dans le sperme.



La comparaison des charges virales entre les compartiments veineux et capillaire au cours de la maladie a permis de mettre en évidence chez 12 des 21 patients, une durée de détection plus longue de l'ARN viral dans le compartiment capillaire vs veineux avec une durée maximale de persistance de l'ARN viral dans le compartiment capillaire jusqu'à 18 jours après le début des symptômes. Ces travaux ont par ailleurs montré que la charge virale au niveau capillaire était corrélée à celle observée dans le compartiment veineux mais significativement plus importante dans le compartiment capillaire.

APRÈS LA CONFIRMATION DES PREMIERS CAS AUTOCHTONES D'INFECTION À VIRUS ZIKA DÉTECTÉS AU SURINAME, LE PREMIER SÉQUENÇAGE COMPLET DU VIRUS ZIKA CIRCULANT DANS LES AMÉRIQUES A ÉTÉ RÉALISÉ À L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE

L'étude de la cinétique de détection du virus Zika dans le sperme de 12 patients Zika positifs a, quant à elle, permis de mettre en évidence deux groupes de patients : un pour lequel l'excrétion est de moins de 15 jours (42%) et un pour lequel l'excrétion est d'au moins un mois (58%). La durée maximale de détection observée dans cette étude était de 45 jours. Aucune association n'a été observée entre la charge virale dans le sérum et le sperme suggérant une répllication locale indépendante dans les testicules ou les glandes séminales.



RÔLE DE LA FAUNE SAUVAGE DANS LES PHÉNOMÈNES D'ÉMERGENCE VIRALE.



Nous avons mis en place au cours des années passées différents projets de recherche visant à mettre en évidence, au niveau de la faune sauvage, différents virus présentant un potentiel d'émergence en Guyane. Ces différents axes ont été développés via l'étude de deux groupes modèles que sont les rongeurs et les chiroptères.

Le choix des familles virales auxquelles nous nous sommes intéressées prenait en considération les facteurs favorables à l'émergence en Guyane liés à la problématique du développement de la région : contacts accrus avec les habitats forestiers et les vecteurs de virus, urbanisation non ou mal contrôlée, conversion de zones forestières en zones urbaines et/ou agricoles. Nous nous sommes ainsi concentrés sur trois viroses pouvant présenter un enjeu de santé publique en Guyane : les fièvres hémorragiques provoquées par les arénavirus, le syndrome cardio-pulmonaire à hantavirus et la rage.

Nous avons identifié un nouvel hantavirus nommé « Maripa » en 2009. Ce virus tout d'abord identifié chez l'homme a, par la suite, été caractérisé chez deux espèces de rongeurs, *Zygodontomys* et *Oligoryzomys*. La modélisation de la distribution de ces deux espèces réservoirs a permis de caractériser les zones de distribution préférentielle de ces deux espèces et ainsi de suggérer des zones d'émergence potentielles pour ce virus.



Au cours des années 2016-2017, deux cas humains d'infection par le virus Maripa ont été diagnostiqués par le CNR des Hantavirus en Guyane : un cas mortel en Octobre 2016 et un cas en Août 2017 pour lequel le patient a survécu. Des collectes de rongeurs autour des zones présumées d'exposition des deux cas n'ont pas permis de détecter de rongeurs infectieux. Une étude portant sur les cinq premiers cas d'hantavirus identifiés en Guyane (excluant le cas de 2017) a été réalisée et a fait l'objet d'une publication dans *EID* en 2017.

En parallèle, nous avons recherché la présence de Mammarénavirus en Guyane par des approches moléculaires. Nous avons ainsi identifié un nouvel arénavirus nommé « Patawa » chez deux espèces de rongeurs du genre *Oecomys* capturées sur le même site, montrant une circulation locale du virus. Les analyses phylogénétiques ont révélé que ce virus dénommé « Patawa », est probablement une nouvelle espèce de mammarénavirus, qui appartient, au clade A Nouveau Monde, clade décrit pour inclure les souches non pathogènes pour l'homme. Une approche moléculaire a également été effectuée pour investiguer la circulation du Lymphocytic Choriomeningitis mammarénavirus (LCMV), prototype des arénavirus dont l'aire de distribution mondiale est corrélée avec la répartition de son réservoir, la souris domestique. Son infection est généralement asymptomatique chez l'homme, ou associée à des états fébriles et, dans quelques cas, peut provoquer des méningites aseptiques et des encéphalites. La recherche du LCMV a été réalisée chez les souris domestiques capturées dans un village amérindien et dans la zone urbaine

de Cayenne. Seules les souris capturées en zone urbaine se sont révélées positives. Le séquençage complet de génome du LCMV a été effectué par séquençage haut-débit et les relations phylogénétiques, réalisées sur le gène de la glycoprotéine, ont montré que ce virus appartient au clade I, qui est constitué de souches de LCMV pouvant être associées à des cas humains graves (*IGE*, 2016). L'ensemble des travaux se rapportant aux Hantavirus et Arénavirus a fait l'objet d'une revue dans le journal *Virologie* en 2017.

La présence du virus rabique a, quant à elle, été investiguée dans les populations de chauves-souris par deux approches (sérologique et moléculaire). Plus de 1000 animaux ont été analysés en sérologie (collaboration avec le CNR rage de l'Institut Pasteur). L'analyse des facteurs biologiques et écologiques pouvant influencer sur la séropositivité vis-à-vis du virus rabique montre que le régime alimentaire hématophage, le type de colonies monospécifiques et les habitats forestiers denses favorisent la séropositivité. De plus, le suivi de deux populations de vampires dans deux gîtes spécifiques nous a permis d'observer des variations dans le taux de prévalence globale vis-à-vis du virus rabique et ce, au sein des différentes colonies, ainsi que des sérologies variables au cours de temps selon les individus. La recherche du virus rabique par des approches de biologie moléculaire nous a permis de mettre en évidence le virus chez un animal appartenant à l'espèce *Desmodus rotundus*. Nous avons caractérisé la séquence du génome de ce virus. Ces travaux ont fait l'objet de deux publications en 2016 dans *PLoS Negl Trop Dis* et *Genome Announc.*



Suite à cette recherche spécifique, nous avons développé des approches de métagénomique afin de caractériser la diversité virale présente chez les chiroptères en Guyane. Ce projet s'inscrit dans le cadre du Labex CEBA (Centre d'Etude de la Biodiversité Amazonienne). Le but de cette étude était de décrire la diversité des virus présents chez des chauves-souris en ciblant des espèces pouvant être en contact avec l'homme tel que le molosse commun (insectivore) et/ou présentant un régime alimentaire particulier tel que le vampire commun, *Desmodus rotundus* (hématophage). En effet, les chauves-souris, sont des réservoirs privilégiés de nombreux virus, dont certains sont responsables de maladies sévères chez l'homme (Rage, SRAS, Ebola, etc.). En Guyane, 106 espèces de chauves-souris ont été répertoriées, mais peu de données sur les microorganismes qu'elles hébergent sont disponibles. Du fait des modifications de leurs habitats naturels, les chauves-souris peuvent être amenées à élire domicile dans des espaces anthropisés tels que les toits des habitations, sous les ponts, dans les carbetts, etc. Elles se retrouvent ainsi plus souvent en contact avec les hommes et les animaux domestiques et peuvent être, à terme, à l'origine de l'émergence de zoonoses.

Pour réaliser cette étude, des échantillons de fèces et salives ont été collectés sur des individus capturés dans différents environnements de Guyane. La caractérisation des virus a été effectuée par une approche de séquençage haut débit qui a permis d'identifier 51 familles virales capables d'infecter un panel très variable d'hôtes (ex. bactéries, plantes, insectes et vertébrés), parmi lesquelles 14 familles étaient liées aux mammifères. Les diversités et quantités de séquences virales obtenues étaient caractéristiques du régime alimentaire des chauves-souris. Pour exemple, nous avons identifié une proportion plus importante de virus de mammifères chez les chauves-souris vampires, tandis qu'une diversité plus importante de virus d'insectes et de plantes a été observée chez les chauves-souris insectivores. Outre l'impact de l'alimentation, certains virus n'étaient présents que dans un type d'habitat. Notre étude a ainsi également pu souligner l'association potentielle entre le type d'habitat et la diversité virale des chauves-souris. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication sans *PLoS ONE* en 2017. Ils permettront, à terme, d'apporter des données fondamentales sur les virus circulants dans les communautés de chauves-souris de Guyane.

Un autre volet que nous avons développé concerne l'immunité innée et adaptative chez les chauves-souris en Guyane. Le programme « BatImmune », financé dans le cadre d'un programme transversal de recherche, a été mené en collaboration avec l'unité « Hépacivirus et Immunité innée » de l'Institut Pasteur à Paris. Cet axe de recherche a pour but de mettre en place des outils cellulaires et moléculaires afin d'étudier la réponse immunitaire innée des chauves-souris face à une infection virale. De fait, de nombreux travaux soulignent que la capacité des chiroptères à être des réservoirs majeurs de virus serait associée à leur réponse immunitaire.

Les chauves-souris n'étant pas des espèces modèles, peu voire pas d'outils sont disponibles afin d'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires de la réponse de ces animaux suite à une infection virale. Nous nous sommes intéressés, en premier lieu, à caractériser certains gènes de l'immunité innée (Toll-like receptors - TLRs, RIG-I-like receptors - RLRs, IFNs et Interferon stimulated genes - ISGs) de trois espèces d'intérêt : *D. rotundus*, *C. perspicillata* et *M. molossus*.

En parallèle, nous avons établi des lignées cellulaires immortalisées chez deux de ces espèces (*D. rotundus* et *C. perspicillata*) : deux lignées pulmonaires de type fibroblastique et épithéliale chez *D. rotundus* et une lignée rénale de type épithéliale chez *C. perspicillata*. Ces outils nous ont déjà permis d'étudier l'expression des gènes caractérisés suite à une stimulation de la lignée cellulaire fibroblastique FLuDer0 obtenue de *D. rotundus* par du poly I:C communément utilisé comme analogue synthétique d'ARN double brin viral. Ces résultats ont fait l'objet d'une première publication dans *Dev. Comp. Immunol.* en 2017. Un deuxième papier est en écriture.

Les travaux concernant l'espèce *C. perspicillata* se poursuivent. Suite à la mise en place de ces outils, nous souhaitons infecter nos lignées par différents types de virus, dont le virus de la rage, voire avec différentes souches de lyssavirus, regarder l'expression de nos différents marqueurs suite à l'infection afin de déchiffrer les voies impliquées dans la réponse immunitaire innée.

De nouveaux marqueurs sont en cours de caractérisation (PACT, TRBP, ..). Nous souhaitons par ailleurs générer d'autres lignées cellulaires que celles déjà établies à partir de cultures de cellules

déjà immortalisées d'autres organes de ces mêmes espèces et cryo-préservées mais pour lesquelles nous n'avons pas encore procédé à une dilution limite afin d'obtenir des lignées clonales.

DE NOMBREUX TRAVAUX SOULIGNENT QUE LA CAPACITÉ DES CHIROPTÈRES À ÊTRE DES RÉSERVOIRS MAJEURS DE VIRUS SERAIT ASSOCIÉE À LEUR RÉPONSE IMMUNITAIRE.

En parallèle de ce programme, la diversité génétique du marqueur immunitaire adaptatif du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH) a été caractérisée chez ces trois mêmes espèces. Ce travail a été mené dans le cadre de la Thèse de Mme A. Salmier (thèse soutenue en déc. 2016). Il a permis de mettre en évidence i) des similitudes fonctionnelles avec l'homme dans les sites impliqués dans la reconnaissance antigénique, ii) des profils immunitaires caractéristiques des chauves-souris mais aussi dépendant de leurs caractéristiques biologiques.

Les analyses phylogénétiques de ces marqueurs ont permis l'identification d'un mode d'évolution « trans-espèces » des allèles de CMH, probablement dû à des événements de duplication génique et de maintien d'allèles conférant des avantages sélectifs aux chauves-souris. Une adaptation à l'environnement local a également été montrée. Ces résultats suggèrent qu'il existe une adaptation locale des chauves-souris aux pathogènes, dépendante non seulement des environnements mais aussi de la diversité intrinsèque des pathogènes qu'ils contiennent. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication en 2016 dans *BMC Evol Biol.*



Afin de poursuivre sur ces différentes thématiques, le laboratoire a obtenu en 2016 trois financements portant sur les interactions hôtes/pathogènes/environnements: BirDIV et RESERVOIRS (financements FEDER) et MicroBIOMES (financement LABEX CEBA). Ces projets visent à explorer la diversité des cycles des pathogènes à différents niveaux et à comprendre comment les relations hôtes/micro-organismes expliquent la circulation et l'émergence en zone tropicale, et ce à différentes échelles spatiales et temporelles. Ils se fondent sur l'étude de plusieurs modèles viraux dont certains sont déjà étudiés au laboratoire (Hantavirus, Arénavirus, Lyssavirus, virus grippaux...) et d'hôtes (rongeurs, chiroptères et oiseaux). Ils s'inscrivent donc dans le cadre des travaux du LIVH et vise à étudier la diversité des communautés d'hôtes et des communautés virales, à l'échelle individuelle, spécifique, communautaire et écosystémique.

Le projet BirDIV a débuté en Janvier 2017. Il a pour objectifs (i) de caractériser les virus hébergés chez différentes espèces d'oiseaux potentiellement réservoirs de virus émergents par une approche de séquençage à haut débit. (ii) d'étudier la circulation de virus ciblés d'importance en santé publique chez les espèces d'oiseaux migratrices (iii) de contribuer à développer et pérenniser une plateforme et des compétences en bioinformatique à l'IPG. La description des virus présents chez certaines espèces d'oiseaux permettra de faire un état des lieux des virus pouvant circuler en Guyane. Une meilleure connaissance de la diversité des virus nous permettra d'évaluer en deuxième intention leur prévalence au sein des populations animales et humaines, et ainsi d'identifier des zones à fort risque de transmission.

En effet, les oiseaux sont les réservoirs naturels de nombreux virus comme les virus grippaux ou le virus West Nile qui ont un impact important en santé publique. De part leurs caractéristiques biologiques, écologiques et comportementales telles que : (a) leur diversité d'espèces (b) leur distribution globale, (c) pour certains, le comportement migrateur avec des distances importantes de migrations et des contacts périodiques proches avec les espèces résidentes, (d) leur comportement de nidification dans des habitats partagés par d'autres animaux et des arthropodes (e) leurs systèmes immunitaires inné et adaptatif, les oiseaux jouent un rôle majeur dans l'émergence et la dissémination de nouveaux virus comme observé pour la grippe aviaire.

Au cours du projet, les populations d'oiseaux migrants seront échantillonnées sur une période de deux ans (durant les périodes migratoires). Une première campagne de prélèvement a déjà été réalisée. Des prélèvements de sang ainsi que des écouvillons cloacaux et trachéaux ont été réalisés pour les recherches de virus ciblés (West-Nile, grippe, Saint-Louis...). Aucun individu n'a jusqu'alors été trouvé positif. En parallèle, le screening par approche haut débit a permis de caractériser une dizaine de familles virales dont des coronavirus. De nouvelles collectes d'échantillons sont à venir afin de mieux appréhender la circulation virale dans les populations réservoirs.

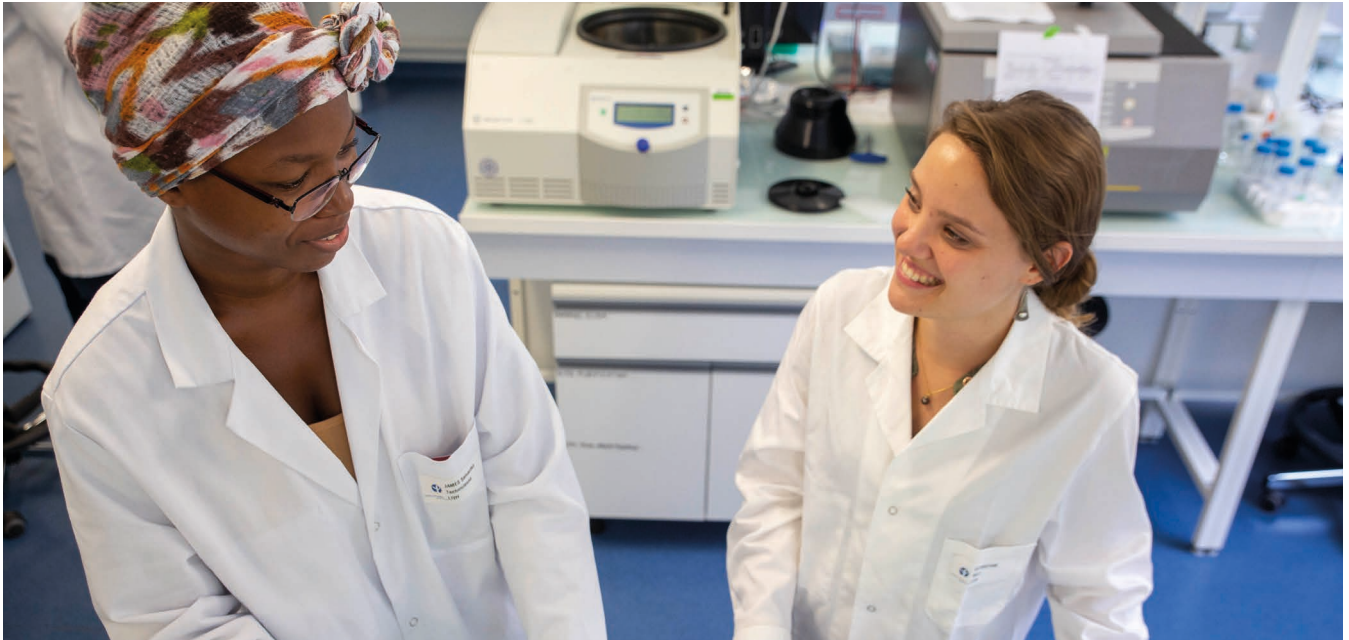
Le projet RESERVOIRS va s'appuyer sur l'étude de plusieurs pathogènes d'importance médicale - parasites (*Trypanosoma*, *Leishmania*), bactéries (*Leptospira*) et virus (hantavirus, arénavirus, et virus de la rage) - et de leurs hôtes vertébrés. Dans un contexte de risque globalisé, notamment Amazonien, d'émergence de maladies infectieuses ayant pour l'essentiel d'entre elles un réservoir animal, l'objectif de ce projet est de poursuivre la description des relations fines existantes entre les écosystèmes amazoniens, les habitats, la diversité des hôtes, et la circulation de pathogènes à l'échelle de la Guyane.

Or, la plupart des sites d'études des maladies émergentes se mettent en place autour de foyers d'incidence déjà survenus. Le projet RESERVOIRS entend, lui, se placer en amont, et s'appuyer sur le bon état de conservation des écosystèmes guyanais, considérant la région comme une zone de «non-émergence» où les relations entre pathogènes et hôtes peuvent être étudiées dans un contexte basal, non perturbé, en amont de potentiels problèmes sanitaires. RESERVOIRS comprendra (i) une description précise des communautés d'hôtes : diversité, richesse, dynamique des populations, réponses aux perturbations, relations entre communautés et habitats. (ii) une description spatio-temporelle de la dynamique des infections dans les communautés d'hôtes, afin de mettre en évidence les relations entre types d'habitats, de perturbations, de communautés d'hôtes et la présence des différents pathogènes. (iii) une synthèse originale : émergence en zone de lisière ou maintien de cycles silencieux en forêt.

Ce travail permettra également de développer des méthodes et des indicateurs pour surveiller l'évolution de parasites et virus potentiellement émergents sur le territoire chez leurs espèces hôtes. En effet, même si certains virus ne sont pas, à un instant donné, pathogènes pour l'homme, ils peuvent, sous certaines conditions (pressions environnementales, modifications de l'environnement), franchir la barrière d'espèces et en évoluant, passer chez l'homme et devenir pathogènes. L'identification de ces virus et leur suivi permettra ainsi de mieux comprendre et d'anticiper les passages et les possibles phénomènes d'émergence virale. La mise en évidence de virus nouveaux non encore décrits sur le territoire permettra aussi de mettre en place des nouveaux outils diagnostiques pour la recherche de pathogènes d'intérêts en santé publique.

Le projet MicroBIOMES (projet structurant du LabEx CEBA dont la coordination est assurée par le LIVH et qui implique les laboratoires MIVEGEC (IRD Montpellier), l'EPAT / hôpital de Cayenne, l'IRD Guyane, l'Institut des Sciences de l'Evolution de Montpellier, l'Unité Biogeco à Bordeaux) s'appuie sur une approche multidisciplinaire avec pour objectif l'étude des microbiotes dans les populations de vertébrés et d'invertébrés en Guyane. Les traits fonctionnels des communautés, les perturbations d'origine anthropique, les hétérogénéités environnementales, seront étudiés comme déterminants de la diversité de ces microbiotes, des abondances des différentes espèces qui les composent, et de la virulence des pathogènes. Le projet s'appuie sur plusieurs modèles : virus (virus aviaires), porté par le LIVH, bactéries (*Mycobacterium*, bactériomes des tiques) (portés par l'IRD) et parasites (*Leishmania*) (co-portés par le LIVH et l'EPAT), avec des réservoirs telluriques et zoonotiques. Ces modèles permettront d'aborder des aspects complémentaires dans la diversité croisée des communautés des hôtes et des organismes microbiens, à différentes échelles d'organisation et d'espace, partant de la diversité à l'échelle intra-individuelle à l'échelle des communautés, et d'une échelle locale (un type d'habitat) à une échelle régionale, comme celle représentée par un écosystème. Le projet va ainsi explorer (i) les ajustements et déterminants de la diversité des communautés entre ces échelles, et (ii) comment ces diversités doivent être considérées dans les questions de santé publique.

LEISHMANIOSES ET LEISHMANIA RNA VIRUS



Le modèle « Leishmania » est abordé dans ces deux derniers projets, RESERVOIRS et MicroBIOMES, sous des angles différents. Il est synthétisé dans le cadre d'une thèse actuellement en cours sous la direction de Benoît de Thoisy en collaboration avec l'EPAT.

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires transmises par des phlébotomes dues à des parasites du genre *Leishmania* qui provoquent des affections cutanées ou viscérales pouvant être très invalidantes. La leishmaniose fait partie des maladies dites « négligées » dont l'incidence augmente du fait des modifications environnementales et climatiques, des flux migratoires, de la gestion parfois inadaptée des territoires et des ressources naturelles. En Guyane, la Leishmaniose est un sujet d'étude important, qui a permis des avancées notoires sur le diagnostic clinique et parasitologique, sur l'épidémiologie, mais la connaissance des interactions entre vecteurs et hôtes, et l'échelle microscopique, sont encore nécessaires à acquérir afin de comprendre la survenue des cas et leur sévérité.

L'objectif de cette thèse est l'étude de l'organisation des communautés impliquées (micro-organismes, vecteurs, hôtes) et de leurs interactions, et l'influence sur ces structures et interactions de facteurs environnementaux à différentes échelles spatiales, le tout afin d'apporter de nouveaux éléments sur le risque prédictif global de cette maladie.

Dans un premier temps, des modèles intégratifs de prédiction de niches écologiques ont permis de déterminer à deux échelles, guyanaise et amazonienne, les variables environnementales et anthropiques favorables à la présence de cas de leishmaniose cutanée et donc, indirectement, à la présence de communautés impliquées dans le cycle.

Ces modèles permettront de s'affranchir d'une partie des incertitudes concernant la diversité des vecteurs et hôtes potentiels impliqués dans le cycle, puis de créer des modèles de prédiction géographique et temporelle des zones favorables. Puis, un intérêt sera porté aux structures (nombre de taxons, richesse spécifique, occurrences, diversités fonctionnelles, écologiques et taxonomiques) des différentes communautés d'hôtes, de vecteurs et microbiennes du vecteur, aux facteurs qui les influencent, et au portage parasitaire.

Les liens entre ces communautés seront établis par des approches de type « réseaux », et notamment le développement des réseaux trophiques entre phlébotomes et mammifères. Enfin, ce travail devrait permettre de construire un modèle final intégrant les relations entre l'hétérogénéité spatiale des environnements, et les diversités des hôtes, des vecteurs et des leishmanies. Il s'agira finalement de proposer des scénarios sur l'influence des acteurs intervenant dans la modification de la transmission du parasite.

Un autre aspect sur lequel travaille le LIVH concerne le Leishmania RNA virus. Les parasites du genre *Leishmania* se distinguent en sous-genres. Au sein du sous-genre *Vianna*, endémique en Amérique latine, certaines souches appartenant aux espèces *L. guyanensis* et *L. braziliensis* peuvent être infectées par un virus à ARN double brin, le Leishmania RNA virus de type 1 (LRV1). Depuis son identification dans les années 80, douze différents sous-types du virus ont été décrits sur la base de petits fragments du génome viral.



L'infection des parasites par le LRV1 a, par ailleurs, été associée, dans un modèle murin, à une évolution plus sévère des lésions ainsi qu'à une moins bonne réponse aux traitements. Le but du projet GENEVIL était i) de déterminer la prévalence du LRV1 et de ses sous-types à partir de souches de *L. guyanensis* isolées de patients atteints de leishmaniose cutanée, ii) d'évaluer, au niveau génomique, la diversité génétique du LRV1 à partir de ces mêmes souches, iii) de développer des outils moléculaires permettant le diagnostic rapide des sous-types de LRV1 et enfin, iv) de corréler ces résultats aux données cliniques des patients.

Ce projet est mené en partenariat avec le laboratoire Ecosystèmes Amazoniens et Pathologie Tropicale (EPaT) de l'Université de Guyane, le service de dermatologie du CHAR, la plateforme Génomique de l'IPP, le laboratoire d'immunologie des leishmanioses et le LIVH de l'IPG dans le cadre d'un co-financement LabEX CEBA et Institut Pasteur de la Guyane. L'étude de la prévalence du LRV1 effectuée sur un total de 129 souches de *L. guyanensis* (112), *L. braziliensis* (11) ainsi que de six souches de *L. amazonensis* a permis de montrer une prévalence globale de 74%. Les souches de *L. amazonensis* ont été trouvées négatives pour le LRV1.

Cette étude a fait l'objet d'une publication en 2016 dans *Am J Trop Med Hyg*. Les analyses concernant la diversité génétique du virus ont permis, à partir de 23 souches de *Leishmania* LRV1 positives d'obtenir 26 séquences codantes complètes virales. Quelque soit le type de séquences analysées (séquence codante complète, capsidite ou ARN polymérase, sur la base des séquences en nucléotides ou en acides aminés), celles-ci se répartissent en sept groupes phylogénétiques distincts fortement soutenus.

Les séquences de LRV1 issues de souches de *L. braziliensis* appartiennent à un groupe phylogénétique distinct de celles de *L. guyanensis*. Nous avons par ailleurs identifié trois souches de parasites infectées par deux ou trois virus et avons confirmé qu'il s'agissait d'infections multiples.

Ces résultats ont été publiés en 2017 dans *PLoS Negl Trop Dis*. Sur la base de ces résultats, nous avons pu dessiner différents couples d'amorces consensus que nous avons utilisés sur une centaine de souches de *L. sp.* afin d'étendre notre analyse de diversité génétique et de pouvoir confronter ces résultats à la clinique des patients. Au total, plus de 140 séquences de deux fragments distincts situés en 5' et en 3' du génome ont été obtenus. Ces résultats sont en cours d'analyses.

EN GUYANE, LA LEISHMANIOSE EST UN SUJET D'ÉTUDE IMPORTANT. LES RECHERCHES MENÉES ONT PERMIS DES AVANCÉES NOTOIRES SUR LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PARASITOLOGIQUE AINSI QUE SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE.

LE VECTOPÔLE AMAZONIEN (EMILE ABONNENC) ASSURE AUJOURD'HUI DES RECHERCHES EN ENTOMOLOGIE MEDICALE EN GUYANE ET DANS LA RÉGION AMAZONIENNE



Les recherches en entomologie médicale à l'IP Guyane ont pour mission de mener des investigations sur les insectes vecteurs d'agents pathogènes pour l'homme. Les axes d'étude et de recherche s'intéressent essentiellement à la biodiversité, l'écologie, la biologie des culicidés et à la transmission des pathogènes. Ainsi, les anophèles, vecteurs du paludisme et *Aedes aegypti*, vecteur d'arboviroses sont au centre des programmes développés dans l'équipe. Depuis novembre 2016, l'unité en tant que telle, a été restructurée. Le Vectopôle Amazonien Emile Abonnenc (VAEA) abrite aujourd'hui l'unité de contrôle et adaptation des vecteurs, une plateforme technique et il accueille depuis février 2017 le groupe à 5 ans «Microbiote des Insectes Vecteurs».

1. Anophèles et Paludisme

Lors des deux dernières années, le travail sur les vecteurs du paludisme a été réalisé en partenariat avec le service de santé des armées (SSA)/ Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA). Il s'est focalisé sur la mesure de la résistance aux insecticides chez *Anopheles darlingi*. Par ailleurs,

certaines collectes passées ont été utilisées pour la modélisation du risque anophélien et la génétique des populations sous la supervision de notre partenaire.

Plus précisément, la résistance d'*Anopheles darlingi* aux pyréthriinoïdes a été suspectée pour la première fois en Guyane en septembre 2014. En 2016, des tests effectués sur le terrain puis au laboratoire sur des populations de moustiques de Blondin (Saint Georges de l'Oyapock) et La Césarée (Macouria) ont à nouveau détecté le développement de cette résistance. Les mécanismes de résistance seront investigués prochainement. La résistance de cette espèce en Amérique latine est rare. L'une des hypothèses de cette faible occurrence est la réintroduction fréquente d'allèles sensibles dans les populations sélectionnées. Cette hypothèse sera notamment testée lors de l'analyse de génétique des populations faites par une étudiante actuellement en thèse à l'IP Guyane.

2. Outils de surveillance pour la circulation des arbovirus

La détection précoce de la circulation d'un arbovirus est un élément important pour la mise en place des méthodes de lutte appropriée. Ainsi, la recherche du virus dans les vecteurs est l'un des moyens de surveillance. Cependant, la mise en œuvre de

collecte de moustiques, de tri et de criblage par PCR est fastidieuse et chère sachant que peu de moustiques sont finalement infectés.

Des pièges BG-sentinel et Ovitrap initialement destinés à la capture des *Aedes aegypti* ont été modifiés pour maintenir les moustiques vivants et proposer un repas sucré sur papier FTA ou Whatman aux moustiques. Lors de ce repas, la salive excrétée sur le papier contient du virus. Ainsi, le criblage de milliers de moustiques est remplacé par l'analyse seule du papier.

Celui-ci est soumis à une extraction d'ARN et les virus d'intérêt sont recherchés. Cet outil a été validé pour la détection du chikungunya lors de l'épidémie de 2014 et est actuellement en cours d'analyse pour les expérimentations faites lors de l'épidémie de Zika. Le seuil de détection de la méthode, la durée de vie des papiers imprégnés d'appât sucré et l'amélioration du dispositif sont également en cours.

3. *Aedes aegypti*, résistance et lutte antivectorielle

- Dynamique de la résistance.

La résistance à la deltaméthrine est avérée en Guyane avec des niveaux qui atteignent des ratios de résistance supérieurs à 750. Ces dernières années, l'identification des mécanismes liés à cette résistance chez *Aedes aegypti* a été effectuée en

collaboration avec le LECA (Laboratoire d'Ecologie Alpine, CNRS/Université J. Fourié), Grenoble et l'UMR MIVEGEC (IRD), Montpellier. Ainsi, l'importance de la mutation kdr I1016, et des Cytochromes P450 dans la résistance a pu être mise en évidence. Les marqueurs métaboliques sont en cours de validation chez nos partenaires.

En Guyane, nous travaillons sur la distribution spatiale et l'évolution temporelle de la résistance à la deltaméthrine et ses mécanismes. Notre suivi depuis 2009 a permis de mettre en évidence une augmentation de cette résistance et de la mutation kdr. Cette mutation I1016 est quasiment fixée dans les populations étudiées. Seule la population de l'île Royale présente un niveau de résistance inférieur à ceux des populations continentales.

Les flux génétiques, mesurés par l'analyse de marqueurs microsatellites, sont limités entre les populations d' *Aedes aegypti* de Cayenne, Saint Georges de l'Oyapock (France)/Diapoque (Brésil) et Macapa (Brésil) du fait de la distance.

Par ailleurs, les niveaux de résistance à la deltaméthrine sont inférieurs à Macapa. La résistance semble donc être un phénomène de sélection locale plutôt que la migration d'allèle de résistance. Limiter la pression de sélection pourrait donc être une méthode de gestion de la résistance. Une expérimentation maintenant des populations en élevage sur huit générations sans pression de sélection a été menée. Le ratio de résistance de la population continentale n'a pas varié au cours des générations tandis que la population de l'île royale a vu une régression significative de son ratio de résistance.

- Conséquences de la résistance sur les traits d'histoire de vie, le comportement et la compétence vectorielle.

Face à de tels niveaux de résistance, nous avons émis l'hypothèse que ceux-ci altèrent la biologie et le comportement du moustique. Ainsi, les traits d'histoire de vie, le comportement face aux molécules répulsives et la compétence vectorielle ont été

comparés entre des lignées résistantes et sensibles. Les lignées utilisées étaient des populations naturelles de Guyane continentale, la population isolée d'île Royale, la lignée de

référence Nouvelle Orléans, des lignées isofemelles avec différents profils de résistance aux pyréthrinoïdes isolées à partir de la population de l'île Royale.

La mesure des traits d'histoire de vie a démontré une différence entre les lignées résistantes et la lignée Nouvelle Orléans sur le taux de gorgement, de fertilité et de fécondité mais aucun sur le développement larvaire ou le sex-ratio. L'impact de la résistance sur ces traits doit être confirmé. Par ailleurs, nous avons étudié la réponse comportementale des différentes lignées face à des répulsifs cutanés. La résistance aux pyréthrinoïdes réduit également l'excito-répulsion des femelles face aux répulsifs cutanés à base de DEET. Des huiles essentielles excito-répulsives ont également été testées en collaboration avec le laboratoire des substances naturelles amazoniennes de l'UMR EcoFoG (Ecologie des Forêt Guyanaise). Certaines ont démontré une activité équivalente pour chacune des lignées.

Enfin, les lignées isofemelles et la lignée de référence ont été infectées par le virus chikungunya et une cinétique d'infection a été faite. La charge virale et les taux d'infection, de dissémination et de transmission ont été mesurés par PCR quantitative.

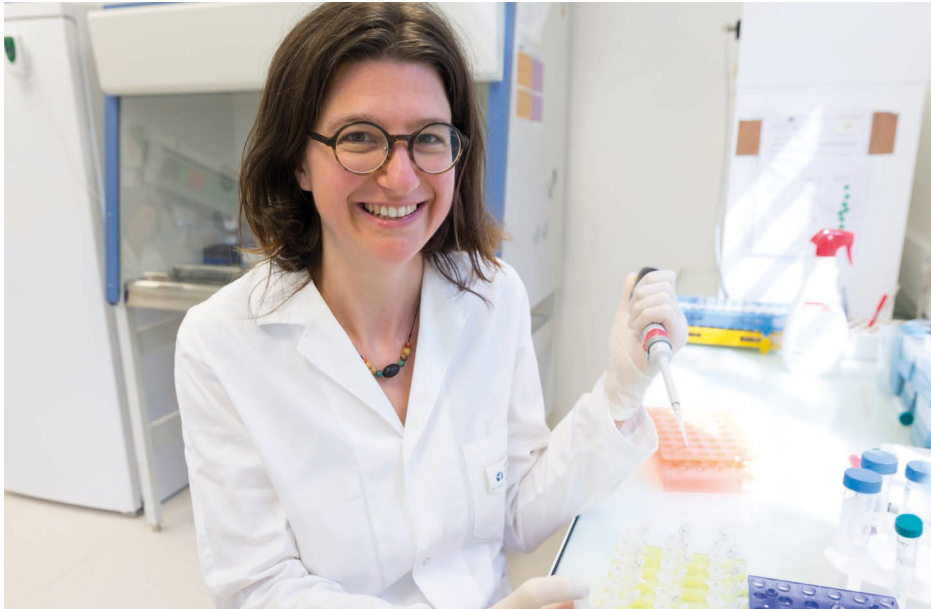
Une approche de protéomique comparative est envisagée pour investiguer les voies métaboliques de la résistance d'une part et celle induite par l'infection du virus dans l'intestin moyen. Enfin, ce travail s'étendra d'une part au virus de la dengue et, d'autre part, à des populations naturelles d' *Aedes aegypti* ayant des niveaux de résistance différents.

4. Biodiversité et transmission

Dans le cadre d'épidémie de Zika, l'unité d'entomologie médicale a participé à des collectes entomologiques autour des cas diagnostiqués. L'objectif était premièrement de décrire l'épidémie et notamment de déterminer si d'autres espèces de moustiques étaient impliquées dans la transmission. Ces investigations ont eu lieu en plusieurs étapes : premièrement autour des cas de légionnaires sur la base de Kourou, deuxièmement, autour des premiers cas de l'île de Cayenne, autour de cas de personnels militaires, et enfin autour de cas signalés à la Communauté Territoriale de Guyane. Dans les trois premiers cas, la recherche de virus a été réalisée par RT-qPCR sur pools de moustiques identifiés ou sur carte avec appât sucré. En ce qui concerne la quatrième session de collecte, la détection a été faite par une puce de détection de virus élaborée par l'ANSES.



CREATION D'UN GROUPE A 5 ANS (G5) EN ENTOMOLOGIE « MICROBIOTE DES INSECTES VECTEURS ».



Le projet de ce G5 créé en février 2017 au vectopôle a pour objectif d'investiguer les interactions d'*Anopheles darlingi*, de son microbiote et des parasites *Plasmodium* sp. En effet, la capacité des moustiques à transmettre le paludisme dépend principalement de deux paramètres : le succès d'infection du parasite *Plasmodium* lorsque le moustique ingère du sang infecté et la longévité du moustique au-delà des deux semaines d'incubation du parasite.

Ces paramètres sont tous deux affectés par les bactéries composant le microbiote intestinal du moustique. L'analyse de ce microbiote chez des moustiques collectés sur le terrain indique que, comme suggéré chez l'homme, un nombre limité de compositions typiques de microbiotes, ou entérotypes, existent chez le moustique. La capacité vectorielle est différemment influencée par diverses souches bactériennes, ce qui suggère qu'elle varie selon l'entérotype du moustique.

Au cours de l'année 2017, nos efforts se sont concentrés sur la mise en place d'une colonie d'*Anopheles darlingi*, un moustique particulièrement réfractaire à l'élevage en laboratoire. Nous avons également isolé des souches bactériennes provenant du microbiote de terrain. Nos travaux actuels mettent en évidence un remplacement très rapide du microbiote lors de l'élevage, principalement par une souche bactérienne acquise au laboratoire, en cours de caractérisation.

L'objectif principal de ce groupe à 5 ans est de bâtir un nouveau modèle permettant de reconstruire en laboratoire des microbiotes de compositions proches des entérotypes observés dans la nature, afin d'étudier l'influence de la composition du microbiote sur la transmission du paludisme.

ETUDIER ET DÉCRIRE LA TRANSMISSION DES MALADIES INFECTEUSES VECTORIELLES ET ÉMERGENTES



La stratégie globale de recherche mise en place par l'unité d'épidémiologie vise à étudier et décrire la transmission des maladies infectieuses (Zika, Chikungunya, Dengue, Fièvre Q, Hantavirus...). A l'aide des données épidémiologiques issues des systèmes de surveillance ou de projets de recherche qu'ils coordonnent, les chercheurs de l'unité analysent les contextes climatiques, environnementaux et sociaux ainsi que les comportements humains pouvant favoriser la transmission des pathogènes étudiés.

Etude des caractéristiques cliniques de la Dengue et du Zika (illustration BD/ photo Newsletter IP).

Deux études visant à étudier les caractéristiques cliniques des cas de dengue et de Zika ont contribué à mieux comprendre l'épidémiologie de ces arboviroses en Guyane.

La première a permis d'étudier la sévérité des épidémies de dengue en décrivant les facteurs associés aux formes sévères de dengue dans les différents hôpitaux de Guyane. L'étude publiée en 2017 s'est appuyée sur une cohorte prospective de 1 356 cas hospitalisés entre 2008 et 2013. Bien que l'impact des dernières épidémies de dengue ait été particulièrement important, l'étude a montré que la proportion des formes sévères

est restée stable au cours des dernières années : entre 0,3% et 0,6% des cas estimés au cours des 3 épidémies survenues entre 2008 et 2013.

De façon spécifique 16% des patients ne présentaient pas de signe de gravité particulier, près de 70% présentaient des signes d'alerte justifiant une hospitalisation et 16% ont été jugés « sévères » du fait de complications liées à une fuite plasmatique, une accumulation liquidienne, une détresse respiratoire, des hémorragies profuses ou une insuffisance organique.

Les chiffres produits par cette étude sont plutôt rassurants dans le contexte épidémiologique actuel caractérisé, dans les Amériques, par des épidémies de plus en plus fréquentes et associées à une proportion grandissante de formes sévères.

Cette analyse est le fruit d'un long travail collaboratif entre l'Unité des maladies Infectieuses et tropicales du CHAR, l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur, la Cellule interrégionale d'épidémiologie de l'Agence Santé Publique France, le CNR des arbovirus, les centres hospitaliers de Kourou et de Saint-Laurent du Maroni ainsi que le Centre d'Investigation Clinique et d'Epidémiologie Clinique de la Guyane.

La deuxième étude a permis de mieux décrire les tableaux cliniques des femmes enceintes infectées par le virus Zika déjà connu pour être associé à des malformations congénitales. Les chercheurs de

l'unité, en collaboration avec le CNR des arbovirus de l'IPG, l'unité de modélisation mathématique des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur, ainsi que les centres hospitaliers de Cayenne et de Saint-Laurent, ont pour cela récemment publié un travail réalisé à partir d'une cohorte de 3 050 femmes enceintes âgées de 14 à 48 ans et ayant été suivies durant les 4 premiers mois de l'épidémie de Zika. Les résultats obtenus ont mis en évidence **qu'une femme enceinte sur 5 avait été infectée au moment de l'épidémie et que l'infection était passée inaperçue pour 77% des femmes infectées par le virus.**

Le rash, l'arthralgie, la myalgie et l'hyperémie conjonctivale étaient plus fréquemment observés chez les femmes infectées. Les femmes âgées de plus de 30 ans étaient plus susceptibles d'avoir des symptômes au moment de l'infection (28% chez les plus de 30 ans vs 20% chez les moins de 30 ans).



La proportion des formes symptomatiques variait également en fonction de la zone géographique (35% dans la zone du littoral vs 17% dans les zones de l'intérieur). Il s'agit de la première étude menée auprès d'une population de femmes enceintes aussi importante. Les estimations produites par cette analyse ont ainsi permis de mettre en perspective les résultats issus de cohortes de femmes enceintes symptomatiques dans le contexte des épidémies de ZIKA où la plupart des infections sont asymptomatiques.

- Prédire les épidémies de dengue à partir des satellites

Cibler les vraies zones à risques et prédire jusqu'à 6 mois avant une épidémie de dengue, c'est l'ambitieux pari du laboratoire d'épidémiologie de l'Institut Pasteur de Guyane. Soutenu par le CNES, le projet de recherche Detect (Dengue transmission and emergence control using tele-epidemiology) fait appel à la modélisation des maladies infectieuses et à la télé-épidémiologie.

L'approche vise à identifier les déterminants climatiques et environnementaux des risques entomologiques et épidémiologiques de la dengue, afin de prévoir la dynamique de la circulation du virus selon deux échelles spatiales : l'une locale et l'autre globale. Dans le premier volet, le but est de comprendre et modéliser la dynamique fine spatiale et temporelle des risques entomologiques de dengue, selon des facteurs météorologiques et environnementaux. Un site pilote, le bourg de Matoury a pour cela été choisi pour mener des captures de moustiques. Le deuxième volet consiste à prédire la dynamique des épidémies de dengue à l'échelle de la Guyane, en se basant sur des indicateurs climatiques de large échelle. Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2016³.

L'approche menée consiste donc à identifier des facteurs environnementaux appréhendés par les données satellites et à rechercher les associations significatives permettant de déterminer les facteurs associés aux indicateurs entomologiques (gîtes larvaires, densités de moustiques adultes) et éventuellement de cas de dengue.

Deux modèles ont déjà permis de cartographier le risque vectoriel et de prédire la survenue des épidémies sur l'ensemble du département de la Guyane.

Les travaux actuellement en cours devraient permettre in fine de cartographier de façon optimale le risque vectoriel en faisant varier celui-ci au cours du temps, en fonction des données météorologiques, comme les précipitations ou les températures observées.

Connaissances, attitudes et pratiques de la population face aux émergences des virus Chikungunya et Zika

Une des thématiques largement étudiées au sein de l'unité vise à s'intéresser à l'influence et au rôle des croyances, des comportements et des mesures de protection individuelle sur la transmission des maladies. Ces facteurs subjectifs et objectifs apparaissent comme un enjeu essentiel pour orienter l'action publique et les campagnes de communication en direction de la population exposée.

Deux enquêtes sociologiques quantitatives sur les Connaissances, Attitudes et perceptions ont été réalisées suite à l'émergence des virus Chikungunya et Zika afin d'améliorer les connaissances associés aux comportements des populations exposées.

La première (CAP-CHIK)⁴, réalisée sur un échantillon de 1400 lycéens en Guyane a permis de déterminer une typologie de la population des lycées vis à vis de la mise en place de mesures de protection. Cette typologie a ainsi permis d'identifier les facteurs associés à la mise en place de ces mesures et d'identifier les groupes les plus à risque sur lesquels cibler la prévention. Le sexe féminin, la filière générale, un parent ayant fait des études supérieures et un niveau de connaissances de la maladie élevé étaient significativement associés à la mise en œuvre de facteurs de protection. Deux établissements prioritaires pour les actions de prévention ont été identifiés lors de ces travaux.

L'étude a également montré que les individus les plus proches du risque épidémiologique étaient ceux qui avaient globalement le moins d'inquiétude et qui adoptaient le moins fréquemment des mesures visant à se protéger contre le Chikungunya⁵.

La deuxième enquête (ZIKAP) ref. [6] menée au cours du mois de juillet 2016 auprès d'un échantillon représentatif de la population générale des individus âgés de 18 ans et plus résidant dans les communes de Guyane afin d'étudier les perceptions et attitudes relatives à l'émergence du Zika financée par l'ARS de Guyane. Cette étude a montré que l'émergence du Zika avait suscité une inquiétude beaucoup plus forte que celle du Chikungunya et de la dengue compte tenu des risques congénitaux associés à la maladie. Les perceptions mises en évidence chez les hommes et les femmes différaient de façon beaucoup plus importante que pour les autres maladies.

Description de l'épidémie de Zika au Suriname à partir des données du laboratoire.

Une collaboration scientifique entre l'Unité d'épidémiologie de l'IPG et le laboratoire de « l'Academic Hospital » de Paramaribo a été initiée en 2016 afin de décrire et de valoriser les données de surveillance produites par le laboratoire au cours de l'épidémie de Zika. L'analyse réalisée par l'unité d'épidémiologie a inclut 791 cas conformés par RT-PCR entre le 2 Octobre 2015 et le 23 août 2016 et a permis de décrire les différentes phases de l'épidémie à travers une analyse spatio-temporelle des données. Il s'agit du premier rapport ref. [7] relatif à l'épidémie de Zika au Suriname qui a été l'un des premiers pays d'Amérique touchés après le Brésil et la Colombie.

CIBLER LES VRAIES ZONES À RISQUES ET PRÉDIRE JUSQU'À 6 MOIS AVANT UNE ÉPIDÉMIE DE DENGUE, C'EST L'AMBITIEUX PARI DU LABORATOIRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INSTITUT PASTEUR DE GUYANE.



¹ Flaman C, Fritzell C, Prince C, Abboud P, Ardillon V, Carvalho L, et al. (2017) Epidemiological assessment of the severity of dengue epidemics in French Guiana. *PLoS ONE* 12(2): e0172267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172267>

² Flaman Claude, Fritzell Camille, Matheus Séverine, Dueymes Maryvonne, Carles Gabriel, Favre Anne, Enfissi Antoine, Adde Antoine, Demar Magalie, Kazanji Mirdad, Cauchemez Simon, Rousset Dominique. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Euro Surveill.* 2017;22(44):pii=17-00102. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.44.17-00102>.

³ Adde A, Roucou P, Mangeas M, Ardillon V, Desenclos J-C, Rousset D, et al. (2016) Predicting Dengue Fever Outbreaks in French Guiana Using Climate Indicators. *PLoS Negl Trop Dis* 10(4): e0004681. [doi:10.1371/journal.pntd.0004681](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004681).

⁴ Fritzell C, Raude J, Adde A, Dusfour I, Quenel P, Flaman C (2016) Knowledge, Attitude and Practices of Vector-Borne Disease Prevention during the Emergence of a New Arbovirus: Implications for the Control of Chikungunya Virus in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis* 10(11): e0005081. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005081>

⁵ Flaman C, Fritzell C, Obale P, Quenel P, Raude J. The Role Of Risk Proximity In The Beliefs And Behaviors Related To Mosquito-Borne Diseases: The Case Of Chikungunya In French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Aug;97(2):344-355. [doi: 10.4269/ajtmh](https://doi.org/10.4269/ajtmh).

RECHERCHE ET SANTE PUBLIQUE POUR MIEUX LUTTER CONTRE LE PALUDISME EN AMAZONIE.

Le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane s'intéresse au paludisme exclusivement. Il est le CNR du Paludisme depuis 30 ans et depuis quatre ans, Centre Collaborateur de l'OMS (CC-OMS) pour la surveillance des résistances aux antipaludiques. Ses activités sont guidées par la problématique de santé publique du paludisme dans la région du plateau des Guyanes. Ses activités recherche/santé publique s'enrichissent, se renforcent et s'éclaircissent mutuellement avec pour objectif global de mieux lutter contre le paludisme en Amazonie.

Ce territoire amazonien est historiquement une zone d'émergence de la résistance aux médicaments (antipaludiques) utilisés pour soigner le paludisme en tuant les parasites, les plasmodies. Avec la très nette diminution du nombre de cas de paludisme en Guyane et au Suriname, l'élimination du paludisme (causé par *P. falciparum*) est plus que jamais à l'ordre du jour. Cependant le plateau des Guyanes inclus également deux pays où le contrôle de cette maladie est compliqué et parfois mis en défaut, le Guyana et le Venezuela. Pour toutes ces raisons, la région d'étude est d'un grand intérêt pour conduire une recherche de qualité et compétitive.

Santé Publique France nous renouvelle sa confiance pour la période 2017-2021

Pour les cinq ans à venir, le laboratoire de parasitologie hébergera encore le CNR du paludisme pour les régions endémiques françaises et jouera le rôle de coordinateur adjoint aux côtés du laboratoire de parasitologie-mycologie de l'Hôpital Bichat à Paris. C'est d'ailleurs dans ce contexte que le laboratoire a été accrédité en août 2017 selon la norme NF EN ISO 15189. Ainsi, les analyses faites au laboratoire répondent aux exigences de cette norme ce qui permet de garantir un haut niveau de qualité et de traçabilité des résultats. Ce fonctionnement étendu à l'ensemble de nos activités est un gage de qualité pour nos activités de recherche également.



LES MISSIONS DU CNR PALUDISME AUJOURD'HUI SONT BIEN PLUS LARGES ET INCLUENT DES ASPECTS D'EXPERTISE DIAGNOSTIQUE, DE CONSEIL AUX AUTORITÉS SANITAIRES, ET D'ANALYSE DE PHÉNOMÈNES ANORMAUX.

Pour mener à bien ses activités, le CNR mène une sensibilisation constante de ses partenaires sur le terrain ce qui lui permet d'atteindre aujourd'hui un niveau d'exhaustivité de plus de 60% par rapport un nombre de cas déclarés aux autorités sanitaires. Ce travail collaboratif permet aujourd'hui au CNR d'être au cœur des projets élaborés sur le paludisme à l'échelle régionale et internationale.

Si la résistance aux antipaludiques est l'activité historique et principale du laboratoire depuis 30ans, les missions du CNR paludisme aujourd'hui sont bien plus larges et incluent des aspects d'expertise diagnostique, de conseil aux autorités sanitaires, et d'analyse de phénomènes anormaux. Ainsi, les projets de recherche développés par le laboratoire de parasitologie visent à :

- Approfondir les connaissances et la compréhension des mécanismes de résistances aux antipaludiques actuellement utilisés.
- Comprendre l'évolution des plasmodies dans le contexte régional de transmission de la maladie et en fonction des différentes pressions médicamenteuses appliquées.
- Caractériser la transmission du paludisme sur le terrain, en Guyane, à l'endroit où l'on retrouve le plus de personnes infectées.

Dans ce contexte et dans cet ordre, un aperçu rapide des faits marquants de 2016-2017 au laboratoire de parasitologie:

La chloroquine ou Nivaquine® : une molécule toujours d'actualité pour traiter *P. vivax*

Les patients atteints de paludisme à *P. vivax* l'une des trois espèces que l'on retrouve sur le plateau des Guyanes peuvent continuer à être pris en charge avec de la chloroquine. Ce résultats est le fruit d'une étude mise à en place en collaboration avec l'unité des maladies infectieuses de l'Hôpital de Cayenne. Cette étude a permis de suivre pendant 28 jours après le début de leur traitement, 172 patients. Parmi eux, 164 ont présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate. L'efficacité thérapeutique de la chloroquine a ainsi été évaluée à 95% IC 91,7-98,3 (n=164/172). Huit cas d'échec thérapeutique ont été identifiés (5%, n=8/172), tous après J14. Au sein de ces huit échecs, cinq ont pu être caractérisés : deux cas de résistance parasitaire ont pu être identifiés (1,2% ; IC95% 0-2,8 ; n=2/172) et trois cas de mauvaise absorption ou mauvaise observance du traitement (concentration sub-thérapeutique de chloroquine dans le sang).

Aucune mutation au niveau du gène *pvm_{dr}1* des parasites résistants, pas plus qu'une amplification génique n'ont été identifiées. Ceci montre que la résistance de *P. vivax* à la chloroquine existe en Guyane mais à un niveau ne nécessitant pas le changement des recommandations en termes de traitement. Cependant, pour éviter que cette dernière s'amplifie, il est important de prescrire davantage de primaquine au patient pour limiter le nombre de reviviscence et ainsi le nombre cas de paludisme à *P. vivax* en Guyane. Ce travail a été financé avec le soutien de Santé Publique France et de l'Hôpital de Cayenne.

La réversion de la résistance, une première mondiale en Guyane !

En 2015, le laboratoire a montré que les parasites *P. falciparum* de Guyane avaient évolué en redevenant sensible à la chloroquine alors même qu'ils restaient porteurs de la mutation PfCRT K76T normalement associée à la résistance à la chloroquine dans le monde. Cette réversion était liée à l'apparition d'une nouvelle mutation additionnelle, PfCRT C350R. C'était une première au niveau mondial dans le domaine du paludisme. Une étude rétrospective a ensuite été conduite sur 500 échantillons collectés en Guyane entre 1998 et 2014. Elle a permis de montrer que les parasites porteurs de cette mutation PfCRT C350R étaient apparus en 2003 avant de rapidement diffuser à l'ensemble de la population.

Dans la suite de cette découverte, grâce à notre important réseau de collaborateurs régionaux, nous avons élaboré l'étude TRACQSA (Tracking the spread of CQR reversion in South America through the mutation PfCRT C350R). Cette étude nous a permis d'analyser plus de 700 prélèvements en provenance du Guyana, du Venezuela, du Brésil et de Colombie. Elle a montré que cette mutation est spécifique du plateau des Guyanes avec une prévalence importante au Guyana (77% ; cf Figure 1). Elle est par contre absente de la région ouest et sud amazonienne. Ce travail a été financé avec le soutien de Santé Publique France, du CEBA et du programme de coopération GUYAMAZON.

Paludisme et orpaillage en Guyane: une situation critique, hétérogène et explosive !

En lien avec le CIC-EC Antilles-Guyane porteur du projet, le laboratoire a participé à l'étude ORPAL visant à : i) évaluer le nombre de personnes porteuses

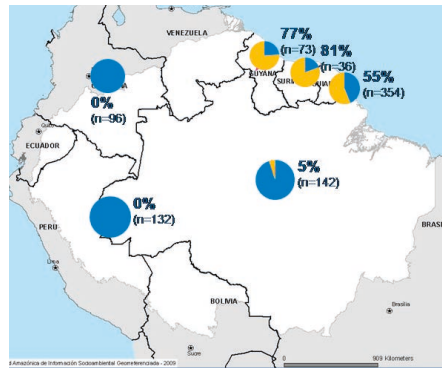


Figure 1. Répartition géographique de la mutation PfCRT C350R en Amazonie.

de parasites responsable du paludisme malades ou non en zone orpaillée (prévalence) et, ii) à améliorer les notions que nous avons sur les connaissances/attitudes/pratiques des orpailleurs vis-à-vis du paludisme. Pour ce faire, entre janvier et juin 2015, 421 personnes ont été incluses dans l'étude le long du fleuve Maroni.

Un test de diagnostic rapide du paludisme était réalisé sur place puis un diagnostic beaucoup plus sensible par PCR au laboratoire.

Après regroupement en 10 zones des 68 sites d'orpaillage de provenance des orpailleurs, la prévalence de personnes porteuses de parasites variait de 3,8% à 46,4%. La région la plus impaludée étant située autour de Maripa Soula. Lors du dernier épisode de paludisme, 53,7% des personnes interrogées déclaraient avoir pris des médicaments à base de dérivés de l'artémisinine (90% des cas) sans prescription et de manière incomplète du fait notamment du prix des médicaments sur leurs lieux de vie. Cette situation laisse craindre l'apparition de parasites résistants à ces molécules du fait de cette utilisation anarchique.

ELIMALAR : un projet au service des populations éloignées et des autorités

En Guyane, le paludisme est aujourd'hui essentiellement retrouvé : i) au niveau des zones orpaillées et, ii) dans des foyers de transmission dits « autochtones » situés dans certains quartiers et/ou villages de la commune de Saint Georges de l'Oyapock (village Trois Palétuviers, quartier Espérance, village Blondin) ou le long du Maroni (Talhuen, Twenké).

Le projet ELIMALAR vise à évaluer différentes approches/outils pour améliorer la lutte contre le paludisme en Guyane et tendre le plus rapidement possible à son élimination dans ces quartiers. Il a pour finalité d'orienter et d'accompagner les décideurs en santé publique lors du passage de la phase de contrôle de la maladie à une phase d'élimination du paludisme en Guyane (Figure 1).

Ainsi, ce projet comporte deux axes visant à répondre à deux questions :

1. REAGIR ou est-ce les associations d'antipaludiques à base de dérivés de l'artémisinine (ACT) associées à une molécule partenaire (luméfanantrine ou pipéraquline) aujourd'hui recommandées dans le monde entier et utilisées en Guyane pour traiter les patients sont toujours efficaces et si oui, pour combien de temps ?

2. PALUSTOP ou est-ce que la mise en place d'un dépistage actif ciblé de toutes les personnes vivant en zone de transmission en Guyane est pertinente, rentable et efficace ?

Le projet ELIMALAR soumis pour financement au FEDER a reçu un avis favorable et est d'ores et déjà soutenu par l'ARS Guyane. Il est porté par le laboratoire de parasitologie en collaboration avec le Centre Hospitalier Andrée Rosemon. Il associe ainsi deux équipes aux expertises complémentaires. L'unité des maladies infectieuses et tropicales et le département des centres de soins dont l'expérience clinique et de terrain n'est plus à démontrer. Le laboratoire de parasitologie maîtrise quant à lui tous les aspects de la biologie parasitaire, du diagnostic du paludisme et son expertise est reconnue au niveau national et international.

REAGIR - Résistance/Emergence aux Artémisines et ses partenaires sur le plateau des Guyanes : les Identifier pour mieux les faire Reculer.

La lutte mondiale contre le paludisme enregistre un grand succès depuis quelques années notamment grâce au déploiement des médicaments combinés à base de molécules dérivés de l'artémisinine. Ces associations ou ACTs ont pour objectif de limiter l'apparition des parasites résistants du fait de l'action simultanée de deux molécules.

Le projet ELIMALAR soumis pour financement au FEDER a reçu un avis favorable et est d'ores et déjà soutenu par l'ARS Guyane. Il est porté par le laboratoire de parasitologie en collaboration avec le Centre Hospitalier Andrée Rosemon. Il associe ainsi deux équipes aux expertises complémentaires.

L'unité des maladies infectieuses et tropicales et le département des centres de soins dont l'expérience clinique et de terrain n'est plus à démontrer. Le laboratoire de parasitologie maîtrise quant à lui tous les aspects de la biologie parasitaire, du diagnostic du paludisme et son expertise est reconnue au niveau national et international.

REAGIR - Résistance/Emergence aux Artémisinines et ses partenaires sur le plateau des Guyanes : les Identifier pour mieux les faire Reculer.

La lutte mondiale contre le paludisme enregistre un grand succès depuis quelques années notamment grâce au déploiement des médicaments combinés à base de molécules dérivés de l'artémisinine. Ces associations ou ACTs ont pour objectif de limiter l'apparition des parasites résistants du fait de l'action simultanée de deux molécules.

Les artémisinines tuent les parasites très rapidement et les molécules partenaires elles, (la luméfántrine et la pipéraquline dans notre région amazonienne), restent présentes plus longtemps dans le sang et tuent les derniers survivants.

Sur le plateau des Guyanes, ces dernières années ont été marquées par différentes alertes liées à la résistance aux artémisinines avec l'identification: i) de patients présentant des retards d'efficacité thérapeutique au Suriname et, ii) de parasites présentant d'une mutation, C580Y, au niveau du gène *pfK13* notamment au Guyana. Ainsi le laboratoire concentre bons nombres de ces efforts de recherche à mieux comprendre et identifier les déterminants de la résistance aux ACTs dans la région.

a) Mise en place et maîtrise de méthodes d'analyses innovantes au laboratoire

Ces dernières années ont été marquées par le développement de nouvelles méthodes d'analyse et de recherche des parasites résistants qui ont été mises au point à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Ces méthodes ont été déployées en Guyane et servent aujourd'hui à caractériser les parasites de la région amazonienne. Ainsi, le test de survie RSA (Ring Survival Assay) est utilisé en Guyane dans le cadre de la surveillance de la résistance aux artémisinines et le test PSA (Piperaquine Survival Assay) dans le cadre de la surveillance de la résistance à la pipéraquline.

b) L'artémisinine est-elle toujours utilisable en Amazonie (Guyane, Guyana, Manaus) ?

Pour répondre à cette question, les parasites ont été étudiés au niveau de leur gène *pfK13*. Les premiers résultats montrent que les parasites ne sont pas modifiés en Guyane et à Manaus. Par contre une mutation a été identifiée au Guyana. Nous sommes actuellement en train de modifier artificiellement des parasites avec cette mutation de façon à déterminer son impact réel sur le niveau de résistance. Cette partie du projet est également soutenue par l'OMS et le programme de coopération France/Brésil GUYAMAZON.

PALUSTOP - Traiter les patients porteurs de parasites mais non malades fait-il reculer le paludisme?

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de traiter les personnes porteuses de parasites, qu'elles soient malades ou pas dans les zones de transmission dites « autochtones ».

L'objectif est de rechercher d'éventuels facteurs de risques comportementaux et ou géographiques associés au portage de parasites et de définir des actions d'éducation à la santé sur la base des connaissances et croyances actuelles de la population. La première phase de ce projet s'est déroulée entre octobre et décembre 2017 et a permis de diagnostiquer et interroger 1521 personnes sur la commune de St Georges de l'Oyapock. Les premiers résultats seront communiqués courant 2018.



Figure 1. Stratégie de lutte contre le paludisme dans une région en fonction du niveau de transmission.



SURVEILLANCE ET SANTÉ PUBLIQUE

LES CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE DES ARBOVIRUS, DES VIRUS INFLUENZA ET DES HANTAVIRUS APPORTENT UNE EXPERTISE VIROLOGIQUE ET CONTRIBUENT À LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES VIRUS CONCERNÉS.



Les missions des CNR consistent à apporter une expertise virologique et à contribuer à la surveillance épidémiologique des virus concernés. Elles incluent également le développement et la validation de nouvelles techniques diagnostiques sérologiques et moléculaires. La mise à disposition voire la réalisation de ces techniques quand celles-ci « ne sont pas facilement accessibles aux laboratoires de biologie médicale* » font également partie des missions du CNR (extrait JORF n°0141 du 18 juin 2016).

1. Centre National de Référence des Arbovirus pour la Région Antilles-Guyane

Le laboratoire associé au CNR des Arbovirus pour la région Antilles-Guyane apporte une expertise virologique et contribue à la surveillance épidémiologique des arboviroses. Il participe également, en lien avec les CIRE concernées, à l'investigation des cas selon les modalités définies par les plans de lutte contre ces virus, en vigueur dans les DOM de la région :

PSAGE (Programme de Surveillance, d'alerte et de Gestion des Epidémies) - Dengue ou -Chikungunya ou -Zika.

Après l'émergence du virus Chikungunya dans les Amériques détectée fin 2013 à Saint-Martin, le virus a diffusé rapidement dans l'ensemble de la région et a donné des épidémies dans l'ensemble des DFA. En Guyane, l'épidémie s'est poursuivie jusqu'en octobre 2015.

Parallèlement, début mai 2015 était lancée au Brésil une alerte au virus Zika. Dès novembre 2015, le CNR confirmait les premières détections au Suriname voisin et en décembre 2015 ce virus était détecté dans les DFA avec une situation qui là encore est rapidement devenue épidémique en Guyane et en Martinique puis, plus tardivement en Guadeloupe.

En 2016 et 2017, la majorité de l'activité du CNR des Arbovirus a été générée par la mise en place d'un suivi sérologique trimestriel des femmes enceintes pour l'infection par le virus Zika. En l'absence de toute alternative commerciale disponible et devant les difficultés de diagnostic (80% d'infections asymptomatiques) ce suivi sérologique était important pour la détection et la prise en charge des infections congénitales liées à ce virus. Cette surveillance a été mise en place dès février 2016 alors même que le virus

Zika était déclaré « urgence de Santé Publique de Portée Internationale » par l'OMS (fév 2016) compte tenu des alertes et nombreuses interrogations associées à ce virus. L'analyse des données de cette surveillance sérologique à partir de la base de données du CNR a été réalisée en collaboration avec l'unité d'épidémiologie de l'IP Guyane. La proportion d'infections symptomatiques observée est faible de l'ordre de 23% des cas et varie de façon significative en fonction de l'âge ou de la localisation géographique (34.8% de cas symptomatiques dans la région côtière versus 16.5% seulement dans l'intérieur du département).

L'année 2017 a également été marquée pour le CNR des arbovirus, par la confirmation biologique d'un cas mortel d'infection par le virus de la Fièvre Jaune sur le territoire guyanais, premier cas confirmé depuis 1998. Cette confirmation intervient dans un contexte de flambée du nombre de cas d'infection par ce virus dans les Amériques et tout particulièrement au Brésil. Sept pays ont ainsi déclaré des cas de fièvre jaune sur les 2 dernières années parmi lesquels 3 pays (Brésil, Guyane Française et Pérou) ont rapporté des cas entre août et novembre 2017.



- Développement et validation d'outils : le CNR a assuré l'évaluation de kits de diagnostic d'infection par le virus Zika :

- kits de détection moléculaires du génome du virus Zika : évaluation des kits RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit (Altona Diagnostics GmbH) et Liferiver™ Zika Virus (ZIKV) Real Time RT-PCR Kit (Shanghai ZJ Bio-Tech Co., Ltd)
- kits de détection des IgM et IgG anti Zika : Euroimmun (Lübeck, Germany) et DIAPRO (Diagnostic Bioprobes Srl, Italy).

2. Centre National de Référence des virus Influenza

Le laboratoire associé au CNR des virus Influenza participe à la surveillance virologique de la circulation des virus grippaux et autres virus respiratoires responsables « d'Infections Respiratoires Aiguës » (IRA) dans la région Antilles Guyane. Il assure également le suivi, en termes d'ampleur et d'impact, des épidémies de grippe saisonnière ou liées à d'autres virus respiratoires tels que le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) en s'appuyant, pour la surveillance en médecine de ville sur les réseaux de médecins sentinelles respectifs des DFA et pour la surveillance à l'hôpital sur les CHU des Antilles ou sur les différents hôpitaux de Guyane.

La recherche de grippe A et/ou B est effectuée par des techniques spécifiques de qRT-PCR suivies en cas de positivité grippe A d'un sous type toujours à l'aide de qRT-PCR spécifiques et en cas de positivité grippe B d'une détermination du lignage génétique, Yamagata ou Victoria. D'autres virus respiratoires comme le VRS sont également recherchés par qRT-PCR.

La surveillance de la sensibilité aux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) se fait sur les prélèvements primaires positifs pour le virus A(H1N1)pdm09 par qRT/PCR différentielle à la recherche de la mutation H275Y connue pour être associée à une résistance à l'oseltamivir.

Malgré des épidémies d'intensité faible à modérée, la saison de surveillance 2015-2016 a été marquée par une sévérité plus importante qu'au cours des épidémies précédentes avec une proportion de cas hospitalisés en réanimation et une létalité plus élevées. Les cas sévères ont majoritairement été observés pour des infections liées à un virus A(H1N1)pdm09 chez des patients à risque et non vaccinés.

Près de 62% de l'ensemble des prélèvements reçus au CNR ont été testés positifs pour un virus grippal avec une prédominance de virus A(H1N1)pdm09 (68.2%). Une 2ème vague épidémique à A(H3N2) a été observée en septembre 2016 en Guyane.

La saison 2016-2017 a, quant à elle, été marquée dans les DFA par des épidémies grippales d'intensité modérée avec un démarrage inhabituellement précoce.

En Guyane, après un premier pic épidémique atteint dès septembre 2016 (S38/2016), un second pic a été observé en février 2017 (S05/2017). Aux Antilles, l'épidémie a duré respectivement 16 et 12 semaines : de la semaine S41/2016 à la semaine S05/2017 en Guadeloupe et de la semaine S03/2017 à la semaine S06/2017 en Martinique. Dans les 3 DFA, le virus de sous-type A(H3N2) a très largement dominé (97.6%) avec seulement quelques virus de type B (2.4%) détectés notamment en fin de saison.

3. Centre National de Référence des Hantavirus

Le laboratoire associé au CNR des hantavirus contribue à la surveillance épidémiologique des hantavirus du nouveau monde, et notamment du virus Maripa, virus émergent en Guyane.

Après plus de trois ans sans identification de cas d'infection par un hantavirus dans le département, un nouveau cas a été confirmé biologiquement en octobre 2016. Il s'agit du 5ème cas d'infection confirmée par le virus Maripa en Guyane, 4ème cas mortel.

Ce cas est survenu dans une région géographique différente des zones d'émergence jusque-là identifiées. Des investigations complémentaires ont été menées en collaboration avec le laboratoire des Interactions Virus-Hôtes de l'IP Guyane : investigations de terrain visant à capturer et identifier les rongeurs réservoirs de ce virus et analyses moléculaires ayant pour objectif d'évaluer le pourcentage de divergence de cette souche par rapport aux 4 autres précédemment détectées.

Un sixième cas humain d'infection a été diagnostiqué en août 2017. L'évolution favorable du patient à cette infection sévère et généralement fatale a permis de mettre en place un suivi visant à acquérir de nouvelles données sur la cinétique des anticorps induits par l'infection et sur la persistance du virus dans le sang à distance de la maladie.

Formation : accueil d'Internes en biologie médicale

- Novembre 2016 à mai 2017 : 1 interne de l'université de Bordeaux en 7ème semestre de biologie médicale. Sujet de Thèse : Difficultés diagnostiques du virus Zika chez les femmes enceintes et leurs nouveau-nés lors de l'épidémie de 2016 en Guyane soutenue le 27/10/2017 à Bordeaux.
- Mai à novembre 2017 : 1 interne de l'université Antilles-Guyane en 7ème semestre de biologie médicale
- Novembre 2017 à mai 2018 : 1 interne de l'université Antilles-Guyane en 8ème semestre de biologie médicale

Tests génotypiques de résistance du VIH aux antirétroviraux.

Le LIVH a, sur la période, continué à mener cette activité pour le compte des hôpitaux de Guyane. Nous avons, en 2016, effectué un total de 1053 tests génotypiques de résistance du VIH-1 aux anti-protéases et anti-reverse transcriptases, 648 tests aux anti-intégrases, et de manière plus ponctuelle huit tests de fusion et 24 tests de détermination du tropisme. Nous n'avons pas encore les chiffres globaux de l'année 2017 mais pouvons d'ores et déjà observer une baisse conséquente du nombre d'analyses effectuées. Cette baisse est principalement due à des problèmes de logistique et d'acheminement des échantillons. Depuis avril 2017, de manière à répondre à la demande des cliniciens, l'analyse anti-intégrase a été effectuée de manière systématique dès qu'un test génotypique était demandé. De plus, au cours de l'année 2017, nous avons travaillé au transfert de cette activité à destination du laboratoire de biologie médicale de l'IPG. Nous avons formé trois techniciennes du LABM ainsi qu'une biologiste. Ce transfert doit être effectif dès le début de l'année 2018. Nous avons par ailleurs participé ces deux dernières années, comme les années précédentes, au contrôle qualité mis en place par l'ANRS AC11 avec des résultats en parfaite adéquation. Nous avons enfin valorisé en 2016 cette activité au travers de deux publications dans AIDS Res Hum Retroviruses. La première concernait la fréquence des résistances primaires aux ARV chez les patients de Guyane en reprenant l'ensemble des données collectées sur la période 2006-2012. La seconde traitait d'une collection d'une centaine de prélèvements du Suriname issue de patients naïfs de traitement. Les données générées publiées sont en cours d'analyse dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Gonzalo Bello à la Fiocruz à Rio afin d'étudier la phylodynamique des souches de sous-type B de Guyane et du Suriname.



APPUI À LA SANTÉ PUBLIQUE À TRAVERS LA SURVEILLANCE ENTOMOLOGIQUE ET LA LUTTE CONTRE LES INSECTES VECTEURS



La mission d'appui à la santé publique en entomologie se concentre sur des études et expertises dans les domaines de la surveillance entomologique et de la lutte contre les insectes vecteurs, voire certains agents de nuisance. Elle est essentiellement menée pour le compte des autorités sanitaires en Guyane (ARS de Guyane), en appui aux services de démoustication (Conseil général, désormais Collectivité territoriale de Guyane) ainsi pour appuyer les stratégies de lutte mises en œuvre au niveau régional (DFA en particulier) et national (interactions avec le CNEV).

En plus, de nouvelles activités se sont développées avec la participation au réseau WIN « Worldwide Insecticide resistance Network » et au réseau sur les maladies à transmission vectorielle dans la caraïbe. Dans ce cadre, nous sommes en train de développer des programmes de formation sur les tests de résistance aux insecticides dans la région. La première session a eu lieu au Suriname en septembre 2016.

En 2016, l'unité d'entomologie a mené des travaux portant sur i) l'évaluation de systèmes de piégeage pour le suivi des populations d'anophèles et la prédiction du risque de transmission du paludisme, ii) le suivi de la sensibilité aux insecticides utilisés en routine pour la prévention et la lutte contre les anophèles, iii) le suivi de la sensibilité aux insecticides utilisés en routine pour la lutte larvicide et adulticide contre *Aedes aegypti*, iv) l'évaluation de systèmes de piégeage couplés à des appâts sucrés pour la détection précoce de la circulation des virus de la dengue, du chikungunya et du Zika et v) l'étude de la perception du risque vectoriel et l'application des mesures de prévention individuelles par la population.

L'unité d'entomologie a également joué son rôle de conseiller technique et scientifique de l'ARS de Guyane dans les domaines de la lutte et de la prévention contre les insectes vecteurs de maladies et agents de nuisance en Guyane (participation régulière aux comités d'experts, contribution à l'élaboration du plan de contrôle et d'élimination du paludisme en Guyane, implication dans les investigations menées autour des premiers foyers de Chikungunya et de Zika signalés sur le territoire de la Guyane, etc...).



LABORATOIRE D'ANALYSES MÉDICALES ET LABORATOIRE D'HYGIÈNE - ENVIRONNEMENT



Laboratoire d'Hygiène-Environnement

Le laboratoire Hygiène et Environnement (LHE) de l'Institut Pasteur de la Guyane est actuellement le seul laboratoire accrédité pour les analyses microbiologiques et chimiques des eaux en Guyane.

Le Laboratoire Hygiène et Environnement (LHE) est dévolu aux activités de service en santé publique. S'y adjoignent naturellement des activités d'expertises dans ces domaines.

La principale activité du laboratoire concerne le contrôle sanitaire des eaux. Ce domaine d'activité repose sur l'agrément de notre laboratoire obtenu auprès du ministère de la santé en 2008 qui fait suite à l'accréditation de notre laboratoire selon la norme NF EN ISO 17025 en mars 2008.

En plus des activités d'expertises réalisées chaque jour auprès de nos clients, le laboratoire a également apporté son aide au service de l'Etat et participe activement aux différents groupes de travail en rapport avec l'activité du LHE.

Le laboratoire de biologie médicale (LBM) de l'Institut Pasteur de la Guyane est actuellement l'un des 5 laboratoires non hospitaliers au service des patients de la Guyane. Il accueille les patients sur place et collabore avec les centres hospitaliers et autres structures sanitaires du département : Protection Maternelle et Infantile, Croix Rouge, services d'HAD notamment.

Trois missions lui sont dévolues :

- les analyses individuelles de dépistage, de diagnostic et de suivi thérapeutique ;

- le recueil d'échantillons, d'informations cliniques et paracliniques au profit des laboratoires de recherche du campus ou la participation directe à des actions de recherche entre les instituts du réseau international.
- la participation active à la surveillance épidémiologique de pathologies majeures en Guyane, en particulier les infections à Mycobactéries tuberculeuses, les MST et le VIH ;

Les infections à Mycobactéries tuberculeuses
Depuis sa création, l'IP Guyane s'est toujours investi dans le diagnostic biologique de la tuberculose en maintenant des infrastructures adéquates, notamment un laboratoire confiné de niveau 3 dédié à l'activité, et en ayant le souci de s'adapter à l'évolution des pratiques et des techniques.

En 2016, le laboratoire a identifié 79 nouveaux cas biologiquement confirmés et 71 cas en 2017 (isolement de *Mycobacterium* groupe tuberculosis).

L'incidence des souches multi résistantes reste en Guyane très limitée, en revanche les profils de mono résistance semblent plus fréquent depuis quelques années et justifient une surveillance bactériologique renforcée.

Il reste à ce jour le seul laboratoire du département à prendre en charge ces diagnostics.



TRANSMISSION DE SAVOIRS



LA FORMATION POUR L'EXCELLENCE SCIENTIFIQUE



Enseigner et former sont au cœur des missions de l'Institut Pasteur et du réseau international et font partie de l'héritage de notre fondateur Louis Pasteur. Les laboratoires ont accueilli en 2017 des étudiants et stagiaires du monde entier jusqu'au niveau doctorat et post-doctorat.

En décembre 2017, l'Institut comptait cinq jeunes chercheurs effectuant un post-doctorat. Nous présentons ici leurs sujets de recherche à l'IP Guyane.

Le nombre des thésards a fortement augmenté ces dernières années à l'IP Guyane, actuellement 8 étudiants en thèse inscrits à l'école doctorale de l'Université de Guyane, réalisent leurs travaux à l'IPG sous la direction de différents chercheurs de l'Institut. Nous présentons dans ce rapport les thésards ainsi que leurs sujets de thèse au sien de notre Institut.

Concours « Ma thèse en 180 secondes »

Depuis sa création en 2015 et pour 4 années consécutives les doctorantes de l'Institut Pasteur de la Guyane remportent la finale régionale du concours «Ma thèse en 180 secondes». Elles ont ensuite représenté la Guyane lors du concours national en France.

D'abord en 2015, Lanjiao Wang, doctorante au sein du Vectopôle amazonien Émile Abonnenc, avait reçu le premier prix de la finale régionale. Dans le cadre de sa thèse, elle étudie la résistance du moustique *Aedes aegypti*, le vecteur de la dengue et du chikungunya, aux insecticides.

En 2016, Samantha James avait captivé le jury en présentant sa thèse sur « L'identification de gènes cellulaires cibles du transactivateur viral Rta de l'herpèsvirus humain 8 (HHV8) et leur implication dans la pathogenèse virale », qu'elle poursuit dans le Laboratoire des Interaction virus-hôtes.

En 2017, Camille Fritzell, étudiante en thèse à l'Unité d'épidémiologie a remporté le prix du jury en présentant sa thèse sur « L'épidémiologie des arboviroses prioritaires en Guyane », et elle a représenté la Guyane en France où elle a terminé finaliste.

Enfin cette année 2018, Agathe Chavy remporte ce concours. Elle réalise actuellement une thèse à l'IP Guyane sur les « Nouveaux outils méthodologiques pour la compréhension du cycle de transmission de la leishmaniose en Guyane, implications pour la compréhension des phénomènes d'émergence ». Ci-dessous nous présentons les doctorants de notre institut ainsi que leurs sujets de thèse.



ARIELLE SALMIER

Laboratoire des Interactions Virus-Hôtes

Identification des populations virales chez différentes espèces d'oiseaux migrateurs en Guyane

L'inventaire des pathogènes viraux a démontré qu'une part importante de ces agents infectieux sont d'origine animale, soulignant la nécessité d'identifier et de surveiller les populations de réservoirs animaux.

Couplée aux techniques classiques d'identification virale, la métagénomique virale a fourni un outil remarquable pour la caractérisation exhaustive des populations virales, pour l'étude de la dynamique des infections virales chez les hôtes et pour l'identification de réservoirs viraux.

L'affinement des techniques de séquençage haut débit et des traitements bioinformatiques associés a largement contribué au développement de la métagénomique virale. Il permet l'identification de nouvelles espèces virales jusqu'alors non cultivables en raison de contraintes biologiques méconnues.

Les oiseaux sont des réservoirs naturels de nombreux virus dont certains ont un impact majeur sur la santé publique et économique (ex. grippe aviaire H5N1, West-Nile, Newcastle). Du fait de leurs caractéristiques biologiques, dont leur capacité de vol actif et subséquemment de dissémination, de leurs caractéristiques écologiques et comportementales, les oiseaux constituent un modèle privilégié d'étude de diversité virale.

En Guyane, plus de 450 espèces d'oiseaux sont répertoriées. De plus, la richesse en écosystèmes de ce territoire constitue, en période d'hivernage, un point d'arrêt ou de transit de bon nombre d'autres espèces d'oiseaux venues du continent nord-américain, favorisant ainsi les contacts et potentiels échanges de virus avec les espèces locales.



Les objectifs du programme de recherche BirDIV sont (i) de caractériser les populations virales hébergées chez différentes espèces d'oiseaux migrateurs, par des approches classiques (amplification et sérologie pour différents virus cibles) et de séquençage haut débit et (ii) d'évaluer l'impact des échanges migratoires sur l'acquisition de nouveaux virus au sein des populations locales et migrantes.

À ce jour, une centaine d'individus de deux espèces d'oiseaux (*Actitis macularius* et *Charadrius semipalmatus*) a été capturée. Des prélèvements de sang et écouvillons de cloaque et salive ont été effectués pour chaque individu.

L'ensemble des échantillons ont été testés pour différentes familles de virus d'intérêt en santé publique, par des méthodes d'identification virale classique.

La circulation du virus West-Nile a également été étudiée dans les échantillons de sérums de ces oiseaux.

La caractérisation exhaustive par métagénomique a été réalisée sur les échantillons de cloaque. Une deuxième session de capture sera effectuée afin de comparer les données obtenues et évaluer l'impact de la migration sur la circulation virale.

Ce programme de recherche bénéficie d'un financement FEDER et est porté par le Dr. Anne Lavergne, chargée de recherche du Laboratoire des Interactions Virus-Hôtes de l'Institut Pasteur de la Guyane.



GUILLAUME LACOUR

**Vectopôle amazonien Emile
Abonnenc**

**Caractérisation bio-écologique et
préférences trophiques des moustiques
de Guyane.**

Guillaume Lacour est entomologiste médical, spécialisé sur la biologie des populations de moustiques et l'adaptation de ces derniers à leur environnement. Il a rejoint le Vectopôle Amazonien en Novembre 2017 après avoir soutenu sa thèse portant sur la bio-écologie des populations tempérées du moustique tigre *Aedes albopictus* en France métropolitaine.

Les patrons de spécialisation des insectes hématophages vis-à-vis de leurs hôtes sont conditionnés par des facteurs intrinsèques (génétiques et physiologiques) et des facteurs environnementaux qui déterminent leur capacité à interagir avec leurs hôtes. La sensibilité olfactive du moustique, la disponibilité et l'abondance des hôtes sont quelques-uns des facteurs qui favorisent la sélectivité envers certains hôtes (espèces spécialistes) ou au contraire le maintien d'un comportement opportuniste (espèces généralistes). Une forte association entre une espèce de moustique et ses hôtes devrait accroître l'exposition du vecteur aux pathogènes hôtes-spécifiques et favoriser leur co-évolution. Ainsi le niveau de spécialisation dans l'exploitation des hôtes modulerait la compétence et la capacité vectorielle d'une population de vecteurs.

Partie intégrante du programme **FEDER-CONTROLE**, l'objectif principal de ce projet de recherche portera sur la caractérisation du comportement trophique des espèces de moustiques de Guyane pour permettre une meilleure compréhension des modalités de transmission des maladies émergentes et endémiques.



Contrairement à la plupart des travaux existants sur les préférences trophiques des insectes hématophages qui portent uniquement sur les vecteurs connus, nous intégrerons l'assemblage global des espèces de moustiques présentes dans la région. Ainsi, une attention particulière sera portée aux moustiques du genre *Culex*, encore peu étudiés en Guyane. Ces derniers représentent 97 des 235 espèces de moustiques actuellement recensées, certaines espèces de *Culex* étant déjà identifiées comme des vecteurs impliqués dans des récentes épidémies arbovirales.

L'étude sera aussi étendue au principal vecteur du paludisme en Guyane, *Anopheles darlingi*. Cette dernière espèce montre une grande hétérogénéité dans son comportement trophique (heures d'agressivité, préférences d'hôtes) selon les régions. Cela a des conséquences directes sur la stratégie de protection des populations humaines, basée sur l'évitement hôte-vecteur via l'utilisation de moustiquaires imprégnées. Malgré une réduction de près de 90% des cas de paludisme entre 2005 et 2015, le paludisme demeure endémique en Guyane, avec une récente recrudescence des cas palustres dans les villages installés le long des fleuves. Une étude détaillée du comportement trophique des populations d'*Anopheles* sera réalisée sur les lieux de l'épidémie de 2017.



YANOUK EPELBOIN

**Vectopôle amazonien Emile
Abonnenc**

**Etude des mécanismes de résistance aux
insecticides chez des lignées isofemelles
du moustique *Aedes aegypti***

Depuis 25 ans, des épidémies de dengue, de chikungunya et de Zika ont touché successivement la Guyane. Dans la mesure où il n'existe pas de traitements spécifiques ou de vaccins efficaces contre ces maladies, le moyen principal mis en œuvre pour empêcher le développement d'épidémies est la lutte contre le vecteur, à savoir le moustique *Aedes aegypti*. En Guyane, ce sont des insecticides de la famille des pyréthrinoïdes (dont la deltaméthrine) qui sont utilisés depuis des années dans la lutte antivectorielle en milieu urbain contre les moustiques adultes. Des analyses en laboratoire indiquent aujourd'hui que les populations de ce vecteur sont résistantes à cet insecticide à l'échelle du territoire.

Depuis 18 mois, j'ai étudié la sélection de mécanismes de résistance chez des lignées isofemelles d'*Aedes aegypti* sélectionnées à de fortes concentrations de deltaméthrine. Les premières analyses visaient à connaître le statut de résistance vis-à-vis d'insecticides ayant différents modes d'action. Nous avons mis en évidence la présence de résistance croisée chez les lignées étudiées, suggérant de multiples mécanismes impliqués. Des analyses d'activités enzymatiques et de biologie moléculaire ont révélé l'implication d'au moins deux mécanismes de résistance distincts : une résistance métabolique liée à la surproduction d'enzymes, mais aussi des mutations au niveau du canal sodium voltage-dépendant, cible des pyréthrinoïdes et donc empêchant ces derniers d'agir.



Un des futurs enjeux concernant *Aedes aegypti*, est de comprendre les mécanismes communs impliqués dans la résistance aux insecticides, mais aussi dans l'infection aux arbovirus. La résistance aux insecticides peut-elle avoir un impact sur la dynamique de réplication du virus au sein du moustique par exemple ?

Pour tenter de répondre à cette question, une infection expérimentale avec le virus du chikungunya entre populations de moustiques résistantes ou sensibles a été réalisée. Les protéines différenciellement exprimées ont été identifiées par des techniques de protéomique haut débit en collaboration avec la plateforme de protéomique de l'Institut Pasteur de Paris. Les résultats qui seront obtenus prochainement complèteront à la fois la caractérisation des mécanismes de résistance, mais permettront d'identifier les voies de signalisation communes à l'infection et à la résistance aux insecticides.



OTTAVIA ROMOLI

**Vectopôle amazonien Emile
Abonnenc**

**Etude du microbiote des moustiques
vecteurs du paludisme en Guyane**

Je suis post-doctorante dans le groupe Microbiote des Insectes Vecteurs dirigé par Mathilde Gendrin que j'ai rejoint début novembre 2017. J'ai fait mes études supérieures à l'Université de Padoue en Italie.

J'y ai obtenu mon doctorat en 2016 sur les réponses immunitaires du ver à soie. Pendant les 3 prochaines années, je vais étudier les moustiques anophèles, principaux vecteurs du parasite du paludisme Plasmodium.

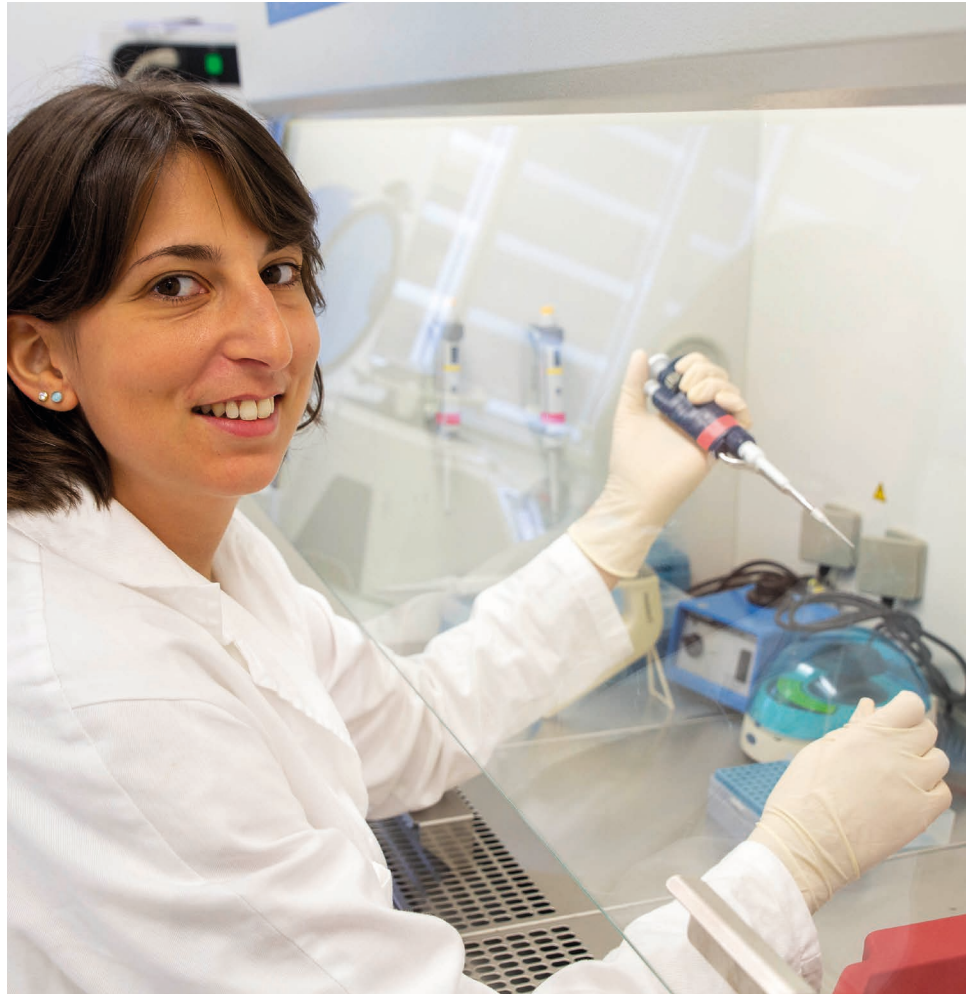
Ces moustiques ne peuvent transmettre le parasite que s'ils sont infectés par un humain lors d'une piqûre puis incubent le parasite pendant 2 semaines.

Le parasite commence son développement dans l'intestin du moustique, puis envahit son organisme avant d'atteindre les glandes salivaires, d'où il infectera d'autres humains lors des prochaines piqûres du moustique.

Pendant ces étapes de développement, certains parasites sont éliminés par les défenses du moustique : son système immunitaire et la communauté microbienne qui prolifèrent dans l'intestin du moustique.

Ce microbiote intestinal joue un rôle central dans la résistance à la colonisation par le Plasmodium, car il produit des composés antimicrobiens agissant contre Plasmodium et stimule l'immunité intestinale.

Par conséquent, ce microbiote pourrait être utilisé comme un nouvel outil de lutte contre la transmission du paludisme.



Comme la composition du microbiote des moustiques élevés en laboratoire diffère considérablement de celle des insectes recueillis sur le terrain, j'envisage de mettre en place une méthode pour élever en laboratoire des moustiques avec un microbiote similaire à celui de terrain.

Je caractériserai d'abord par séquençage le microbiote des moustiques capturés sur le terrain, tout particulièrement d'*Anopheles darlingi*, principal vecteur du paludisme en Guyane. Cela me permettra d'identifier les compositions typiques de microbiote, que je reproduirai de façon simplifiée dans des moustiques élevés au laboratoire.

Grâce à ce nouveau modèle, je pourrai ensuite étudier si des moustiques portant divers types de microbiote différent dans leur capacité à transmettre le paludisme.

Mon projet est financé par le budget de lancement du groupe Microbiote des Insectes Vecteurs accordé par le laboratoire d'excellence « Biologie Intégrative des Maladies Infectieuses Emergentes », lui-même soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche.



STANISLAS TALAGA

**Vectopôle amazonien Emile
Abonnenc**

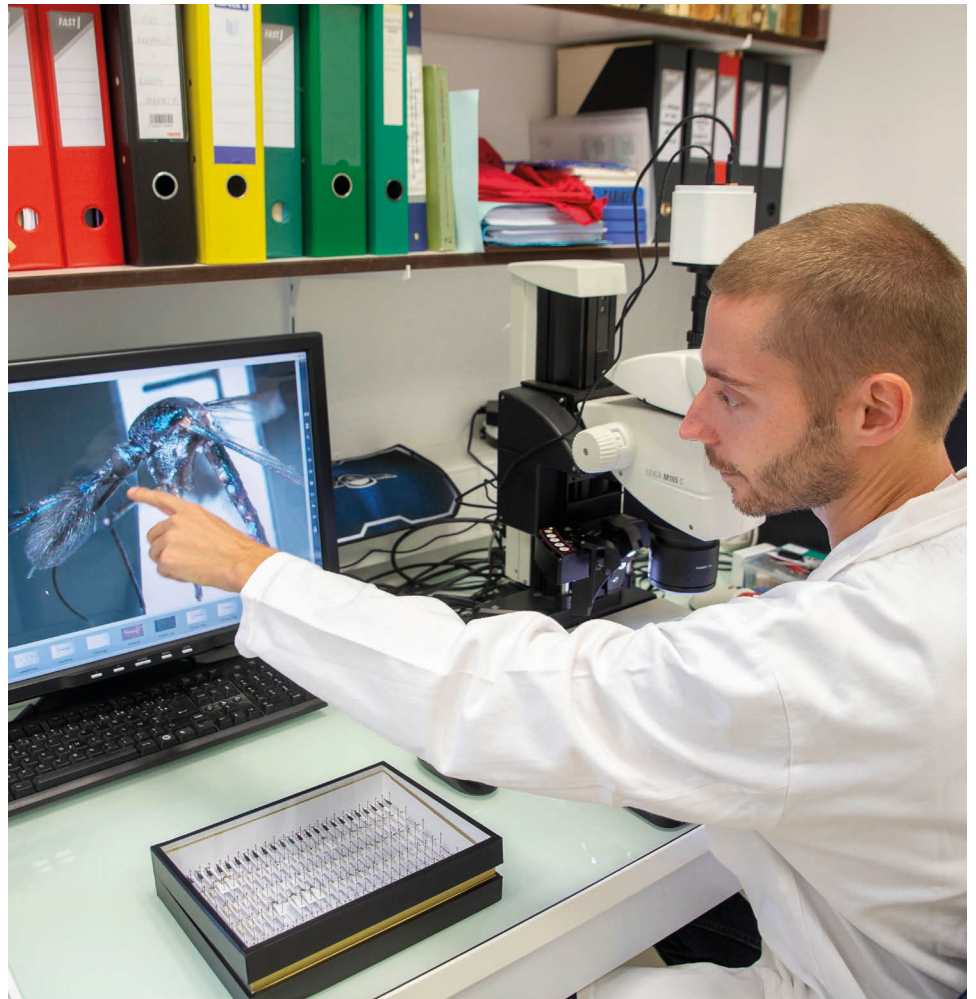
**Taxonomie intégrative des moustiques
(Diptera: Culicidae) de Guyane française
: une étape nécessaire pour l'étude
des Arbovirus émergents**

La Guyane française est l'une des régions du monde présentant la plus grande diversité de moustiques (Diptera : Culicidae) relativement à sa superficie. Dès son installation à Cayenne en 1940, l'Institut Pasteur de la Guyane a été précurseur dans l'étude de cette diversité méconnue. Cependant, malgré des enjeux socio-économiques importants, ces recherches ont pratiquement cessé il y a 35 ans entraînant la perte progressive de l'expertise dans ce domaine (Talaga et al. 2015).

Avec le regain d'intérêt global pour les Arboviroses émergentes, notre incapacité totale à appréhender cette diversité est apparue comme un frein évident à l'étude des cycles arboviraux dans les zones périurbaines et selvatiques.

Dans le cadre de mon post-doctorat, je me suis donc intéressé à la caractérisation de cette diversité en adoptant une approche intégrative combinant à la fois des méthodes de taxonomie « classiques » et de biologie moléculaire.

Les premiers résultats obtenus ont permis de valider l'utilisation des marqueurs 16S et COI (ADN mitochondrial) pour la détermination de 75 espèces de moustiques identifiées morphologiquement (Talaga et al. 2017). Ce travail a permis d'initier la création d'une banque de référence, dont les séquences sont d'ores et déjà disponibles publiquement sur les bases de données GenBank et BOLD.



Des travaux sont actuellement en cours dans le cadre du projet MicroBIOMES (LabexCEBA) afin de compléter cette banque de référence avec des espèces ornithophiles susceptibles de véhiculer les virus West Nile et Tonate sur la bande côtière en Guyane.

Nos prélèvements de Culicidae réalisés en Guyane ont également permis de mettre en évidence plusieurs nouvelles espèces ainsi que des stades non décrits. Afin de renouer avec les travaux initiés par nos prédécesseurs, nous avons profité de ces découvertes pour relancer une dynamique de description d'espèces au sein du Vectopôle amazonien Emile Abonnenc.

Enfin, nous avons entrepris l'inventaire des collections entomologiques déposées à l'Institut Pasteur de la Guyane, au Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris, ainsi qu'à l'IRD de Montpellier. Ces travaux sont actuellement en cours dans le cadre du projet CONTROLE (FEDER) afin de préciser la distribution régionale et la diagnose de nombreuses espèces, y compris du moustique *Aedes aegypti*, qui est le vecteur urbain majoritaire en Guyane.

En résumé, ces travaux de systématique menés sur les Culicidae permettent de participer à la stabilité de ce groupe taxonomique et de proposer des outils opérationnels et accessibles à tous dans le but d'étudier les Arbovirus émergents dans cette région du monde.

AGATHE CHAVY

Laboratoire des Interactions Virus-Hôtes

Prix du public, concours de « Ma thèse en 180 secondes » 2018.

Nouveaux outils méthodologiques pour la compréhension du cycle de transmission de la leishmaniose en Guyane, implications pour la compréhension des phénomènes d'émergence.

Pour beaucoup de maladies zoonotiques, les cycles de transmission restent incertains et difficiles à déterminer, particulièrement lorsque celles-ci sont causées par un agent pathogène généraliste qui dépend de plusieurs espèces hôtes et vectrices pour être transmises.

Par ailleurs, les activités anthropiques qui provoquent une perte de la diversité biologique et une perturbation des écosystèmes entraînent également de profonds changements dans la composition des communautés d'espèces impliquées dans la transmission de maladie.

Ceci impacte ensuite directement les réseaux trophiques entre ces communautés et donc la dynamique du cycle de transmission des maladies. C'est pourquoi il est important de mieux caractériser et de quantifier ces communautés et les relations qui les lient.

Cette approche globale en écologie de la santé par l'étude de la diversité écosystémique des maladies sera réalisée au cours de ces 3 années de thèse sur le modèle de la leishmaniose cutanée en Guyane.

La leishmaniose, due à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*, est une maladie vectorielle négligée qui provoque de graves affections cutanées, cutanéomuqueuses, ou viscérales pour les cas les plus graves. Les parasites infectent de nombreux mammifères, dont l'Homme, et se transmettent par l'intermédiaire de vecteurs, les phlébotomes.



Les leishmanies ont un cycle de transmission principalement sylvaïque dont il est aujourd'hui difficile d'identifier les acteurs principaux, car il existe de nombreuses espèces hôtes et vectrices potentiellement impliquées.

En Guyane, les pressions sur les environnements forestiers ont changé au cours des dernières décennies, favorisant l'apparition et le maintien de nouveaux foyers de contamination. Dans cette région, malgré les études réalisées pour déterminer les espèces impliquées dans le cycle, il reste difficile de prédire les zones à risques et l'évolution de la distribution de la maladie.

L'objectif général de cette thèse est d'étudier les différentes communautés impliquées (micro-organismes, vecteurs, hôtes) dans le cycle de la leishmaniose et de leurs interactions afin d'apporter de nouveaux éléments sur le risque prédictif global de cette maladie. Ce travail de thèse s'organise selon deux approches, avec :

- une description fine des différentes communautés (hôtes, vecteurs et microbiome), des facteurs qui les influencent et les structurent, à différentes échelles spatiales, et des liens qui existent entre ces communautés.
- le développement de deux modèles intégratifs, qui lieront les caractères environnementaux, les contraintes écologiques, les communautés et les cas de leishmaniose cutanée humaine. Le premier modèle s'appuiera sur l'utilisation originale en écologie de la santé de la modélisation de niche écologique et le second fera une synthèse de toutes les données acquises.

LUANA MATHIEU

Parasitologie

Résistance de *Plasmodium falciparum* aux associations à base de dérivés de l'artémisinine : caractérisation et épidémiologie sur le plateau des Guyanes

A l'heure actuelle, le traitement des cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* repose sur les bithérapies afin de retarder l'apparition des résistances parasitaires.

Ces associations englobent un médicament dérivé de l'artémisinine (ART – ex : artésunate, artéméther ou dihydroartémisinine) et un médicament partenaire (ex : luméfántrine ou pipéraqúine sur le plateau des Guyanes).

Elles ont été conçues dans le but: i) de réduire rapidement la charge parasitaire chez un patient en raison de la capacité des ART à réduire la biomasse parasitaire d'un facteur 10 000 par cycle et, ii) de limiter la pression médicamenteuse par l'antipaludique partenaire uniquement aux parasites résiduels.

Après plusieurs années de pression dans le monde, la résistance aux ART est confirmée en Asie du Sud-est. En Amérique du Sud, second point chaud dans le monde pour l'émergence des résistances, plusieurs signaux d'alerte concernant la résistance aux ART ont été émis en provenance du plateau des Guyanes, Suriname et Guyana plus précisément.

Aujourd'hui, dans cette région du monde, entre 5 et 10% des patients sont diagnostiqués positifs au 3ème jour après un traitement artéméther-luméfántrine. Ceci laisse présager un début de sélection de parasites résistants dans la région. L'étude approfondie des parasites résistants en Asie a permis de mettre au point de nouvelles méthodes de phénotypage *in vitro* (test de survie).



Ces nouvelles méthodes ont conduit à l'identification d'un marqueur moléculaire associé à la résistance chez les parasites d'Asie du Sud-est, le gène *pfK13*. C'est la présence d'une mutation au niveau du site actif de ce gène, la région propeller, qui induit un retard de réponse au traitement par ART chez *P. falciparum*.

Sur le plateau des Guyanes, la mutation C580Y a été retrouvée chez cinq isolats collectés au Guyana en 2010. Cette mutation est la mutation prépondérante en Asie du Sud Est.

Ce projet de thèse vise à mieux comprendre et caractériser la résistance aux dérivés de l'artémisinine sur le plateau des Guyanes. Plusieurs axes de recherche sont abordés :

- Caractériser le gène *pfK13* sur les parasites contemporains de la région du plateau des Guyanes,
- Etudier l'origine et la dispersion des mutations *pfK13* sur le plateau des Guyanes si elles existent.
- Valider l'intérêt des mutations *pfK13* sur le fond génétique sud américain pour l'étude de résistances aux ARTs

SOURAKHATA TIRERA

Laboratoire des Interactions Virus- Hôtes

Outils bioinformatiques de mesure de la diversité virale en Amazonie

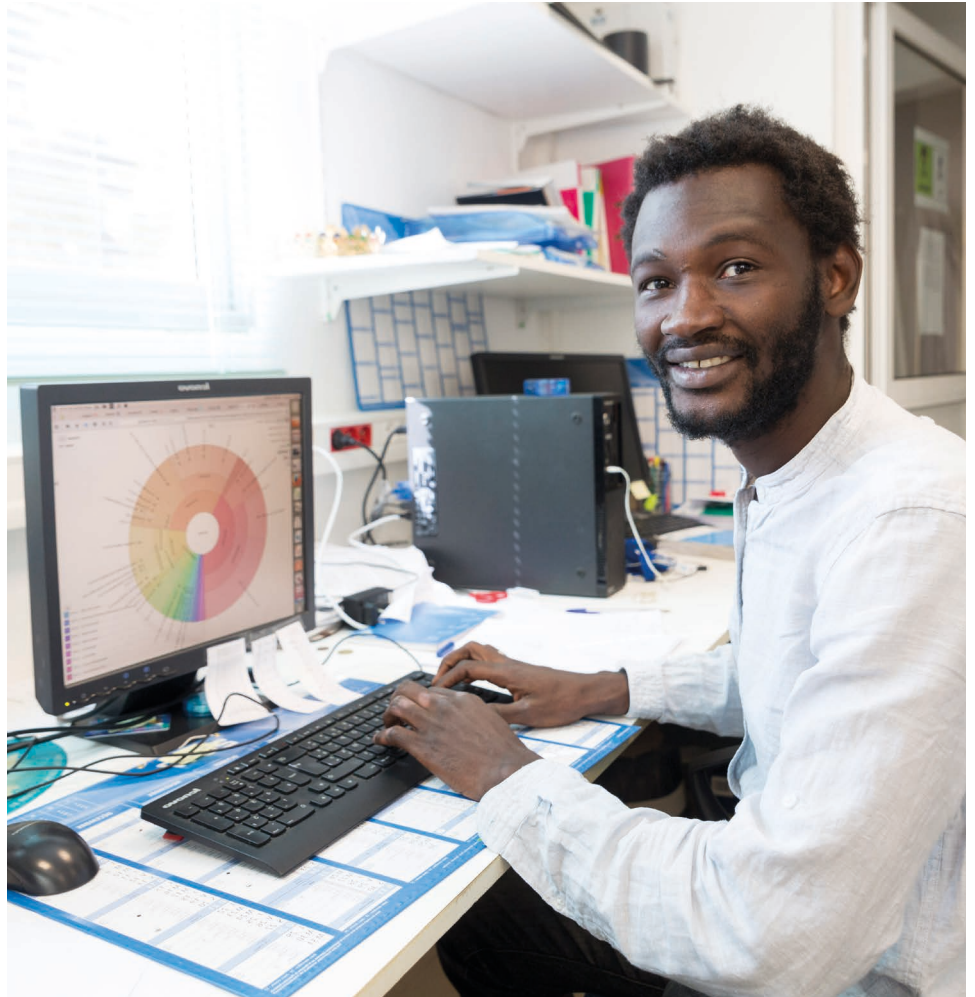
L'avènement des techniques de séquençage haut-débit a ouvert de nouvelles perspectives en génomique exploratoire puisque la métagénomique permet, aujourd'hui, de ne plus uniquement séquencer un génome isolé, mais l'intégralité d'un écosystème (environnemental ou clinique), y compris les espèces les moins représentées.

En Guyane, zone de biodiversité importante où plusieurs pathologies d'origine virales ont émergé, l'étude de la diversité virale dans la faune peut participer à une meilleure identification des virus chez les espèces réservoirs et vectrices. L'étude de la diversité virale est cependant complexe à mettre en œuvre.

En effet, l'absence de gène ubiquitaire, à la fois assez conservé chez l'ensemble des virus et assez divergent pour différencier les membres d'une communauté, rend difficile cette approche globale à la différence des bactéries.

Par ailleurs, les virus à ARN ont un taux de mutations plus élevé que ceux observés chez les virus à ADN, les bactéries ou eucaryotes. Ceci rend encore plus difficile l'identification d'espèces virales divergentes par rapport à celles déjà décrites dans les bases de données.

De plus, les méthodes bioinformatiques sont perfectibles en termes de performance de calcul, d'accessibilité mais aussi en termes de précision et de réduction des biais. Ces problématiques sont documentées par la communauté scientifique internationale qui tente d'y répondre.



L'objectif de cette thèse est de mettre en place une chaîne de traitement bioinformatique pour les données issues d'approche de métagénomique virale par une étude approfondie des composantes de celles-ci. Pour répondre aux objectifs de cette thèse, quatre grands volets seront développés :

1. optimiser la classification des virus à partir d'un ensemble de séquences,
2. déterminer et représenter la biodiversité virale au sein d'un échantillon et la comparer entre échantillons,
3. déterminer si un assemblage est nécessaire et quel est son optimum,
4. quels renseignements peut-on tirer de la diversité (donc de la complexité) d'un métagénome à partir de l'analyse de petits fragments (kmers) en amont? Comment adapter les analyses à la complexité des données ?

Ces approches aideront à mieux caractériser les viromes de différents réservoirs animaux pouvant avoir un rôle dans les phénomènes d'émergence.

SAMANTHA JAMES

Laboratoire des Interactions Virus-Hôtes

1er Prix, concours de « Ma thèse en 180 secondes » 2016.

Herpèsvirus de primates et de chauves-souris du Nouveau Monde : modèles d'étude des relations évolutives hôtes-parasites

Par le fruit d'une longue évolution, certains virus ont développé différents mécanismes afin de survivre chez leurs hôtes. Les virus de l'ordre des Herpesvirales ont ainsi développé des procédés leur permettant d'établir un état de latence limitant la réponse immunitaire de l'hôte. Cet ordre comprend des dizaines d'espèces virales différentes et se divise en trois familles, trois sous-familles et 17 genres. Les herpèsvirus de mammifères appartiennent tous à la famille des *Herpesviridae*. Ils se répartissent au sein de trois sous-familles : *Alpha-*, *Beta-* et *Gammaherpesvirinae*. Ma thèse porte sur les relations évolutives des virus de la famille *Herpesviridae* avec comme modèles d'étude les primates non-humains et les chauves-souris du Nouveau Monde.

Partie I – Homologues simiens du cytomégalo virus humain chez les singes du Nouveau Monde.

La description ces dernières décennies de nombreux virus de primates non-humains (PNH) appartenant à la famille *Herpesviridae* a permis de développer des hypothèses de coévolution entre les hôtes et leurs virus.

Cependant, parmi les différentes espèces de PNH testées pour les cytomégalo virus (CMV), seul un petit nombre correspondaient à des espèces du Nouveau Monde. Des investigations supplémentaires, basées sur l'identification et l'analyse de séquences de CMV de primates non humains du Nouveau Monde (PNHNM), semblaient importantes afin d'accroître nos connaissances sur la diversité génétique de ce genre viral et en étudier les processus d'évolution. Nous avons partiellement caractérisé douze virus de type cytomégalo virus de douze espèces différentes de PNHNM appartenant à six genres et représentatives des quatre familles.

Ces résultats démontrent ainsi que la plupart des espèces de PNHNM peuvent être infectées par un virus appartenant à ce genre et mettent



en évidence une coévolution de ces virus avec leurs hôtes. Cette étude est par ailleurs la plus large jamais conduite en termes de diversité d'espèces de PNHNM. Elle fait l'objet d'un article « *DNA polymerase sequences of New World monkey cytomegaloviruses: another molecular marker to infer Platyrrhini systematics* » qui vient de paraître dans *Journal of Virology*.

Partie II – Identification d'herpèsvirus chez les chiroptères du Nouveau-Monde et étude de leurs relations phylogénétiques

Les chauves-souris appartiennent à l'ordre des Chiroptères. Cet ordre regroupe plus de 1200 espèces réparties en vingt familles et près de 200 genres. Il s'agit du deuxième ordre de Mammifères après celui des Rongeurs. Les caractéristiques bio-écologiques particulières de ces mammifères favorisent leur capacité à être des hôtes et des disséminateurs d'agents infectieux. En effet, plus d'une soixantaine de virus a été détectée ou isolée chez les chauves-souris (virus de la rage, Hendra, Ebola, SARS-CoV ...). Certaines espèces de chauves-souris semblent constituer pour ces agents infectieux des réservoirs ou disséminateurs, voire des agents transmetteurs. Au regard des herpèsvirus, la découverte du premier herpèsvirus de chauves-souris a été faite en 1996 chez l'espèce *Myotis lucifugus* par identification

morphologique du virus. Mais, ce n'est qu'une dizaine d'année plus tard que les premières séquences d'herpèsvirus ont été détectées chez différentes espèces de chauves-souris d'Afrique, d'Asie et d'Europe. Les analyses phylogénétiques des séquences obtenues ont montré que les herpèsvirus de chauves-souris présentaient une grande diversité génétique et qu'ils se répartissaient en clades distincts au sein de la famille des *Herpesviridae*. De manière toute à fait singulière, seule une séquence d'herpèsvirus identifiée chez une espèce de chauves-souris Sud Américaine était décrite dans la littérature. Nous nous sommes donc intéressés à mettre en évidence la présence de tels virus chez 12 espèces de Guyane et de Martinique. Nous avons pu identifier une vingtaine de nouveaux virus et obtenu des séquences partielles des gènes de l'*ADN polymérase* ainsi que de la *Glycoprotéine B* pour la plupart d'entre eux. L'analyse des séquences a révélé que ces séquences se répartissaient au sein des trois sous-familles mais que la plupart correspondent à des *Gammaherpesvirinae*. Ce travail représente la plus large étude conduite à ce jour en termes de diversité d'espèces hôtes originaires de cette région géographique. En parallèle, les chauves-souris ont toutes été identifiées au niveau morphologique et moléculaire. Les analyses phylogénétiques sont en cours. Ces résultats feront l'objet d'un second article dont je serai le premier auteur.

CAMILLE FRITZELL

Epidémiologie

1er Prix, concours de « Ma thèse en 180 secondes » 2017.

Séro-épidémiologie des Arboviroses prioritaires en Guyane

L'impact des épidémies des Arbovirus sur la population a conduit à un renforcement des dispositifs de surveillance et de contrôle. Le dispositif de surveillance épidémiologique à visée d'alerte permet aujourd'hui de détecter et de contrôler précocement les épidémies de Dengue en Guyane à partir de la surveillance des cas cliniquement évocateurs et des cas biologiquement confirmés. Il ne permet pas cependant d'estimer l'incidence réelle de la Dengue dont les formes asymptomatiques représentent une proportion très importante des cas d'infection. Les seules données de séroprévalence disponibles en Guyane proviennent d'une étude conduite chez les femmes enceintes au cours de l'épidémie de 2006 confirmant la contribution primordiale des formes asymptomatiques des infections par le virus de la Dengue.

Cette étude sérologique avait cependant présenté un certain nombre de difficultés d'interprétation des résultats biologiques dans un environnement caractérisé par une co-circulation de plusieurs flavivirus. L'existence de nouvelles méthodes de diagnostic plus spécifiques permet aujourd'hui d'envisager des travaux indispensables pour connaître l'incidence réelle respective de ces arboviroses représentant un intérêt particulier pour la recherche appliquée à la santé publique.

A ce jour, aucune étude sur le statut immunitaire vis-à-vis de la Dengue, du Chikungunya ou du Zika n'a été conduite sur l'ensemble de la population guyanaise.



Une enquête de séroprévalence en population générale stratifiée sur l'âge permettrait d'élargir la connaissance de l'épidémiologie globale de ces arboviroses. Les objectifs de cette thèse ont été indiqués ci-dessus dans le projet financé par un FEDER (Etude séro-épidémiologique des arboviroses prioritaires en Guyane (EPI-ARBO)).

Les résultats de l'étude permettront d'estimer l'impact des épidémies de Dengue, Chikungunya et Zika respectives de 2013, 2014-2015 et 2016 sur la population et d'orienter les stratégies de santé publique relatives à la prévention ou à la prise en charge des futures épidémies ainsi que des formes cliniques susceptibles d'apparaître dans la population au cours des prochaines années.

Les résultats obtenus permettront alors d'identifier les populations et les zones géographiques les plus susceptibles d'être infectées au cours d'une prochaine vague épidémique et d'estimer les proportions d'infections uniques et multiples de Dengue.

Les données recueillies permettront par ailleurs de reconstituer la survenue des épidémies ayant touché les différents territoires de Guyane.

LANJIAO WANG

Vectopôle Amazonien «Emile Abonnenc»

1er Prix, concours de « Ma thèse en 180 secondes » 2015.

Résistance aux insecticides chez les moustiques (vecteurs d'arbovirus) : importance dans la compétence vectorielle

Le moustique *Aedes aegypti* est le vecteur principal de la dengue, du Zika, de la fièvre Jaune et du chikungunya, et sa résistance aux insecticides devient un problème de plus en plus grave notamment à cause des fréquentes épidémies d'arbovirus dans le monde. Le principal sujet de ma thèse concerne l'étude des relations entre les phénotypes de résistance et la compétence vectorielle ainsi que de préciser les associations entre des génotypes de résistance et la compétence vectorielle.

A partir de la population de moustiques de l'île Royale, considérée comme la population la moins résistante en Guyane, j'ai isolé 4 lignées de moustiques IR 03, IR 05, IR 13 et IR 36 présentant différents phénotypes et génotypes de résistance à l'insecticide deltaméthrine, dont deux lignées résistantes et deux sensibles. La deuxième étape de mon travail fut de caractériser les mécanismes de résistance entre les lignées sensibles et les résistantes au niveau de leur phénotype et génotype. Pour cela il a fallu mettre en place les techniques de l'étude de la compétence vectorielle y compris :

1. La mise en place au nouveau laboratoire de biosécurité de niveau 3.
2. La mise en place des techniques de titrage viral en 3 méthodes.
3. L'isolement des virus chikungunya, dengue et zika à partir de sérum de patients.
4. Les infections orales pour les lignées isofemelles et une souche de référence (New Orleans).



Plus de 600 femelles ont été infectées oralement par le virus chikungunya en utilisant un système de gorgement artificiel. Pour chaque individu, 4 séries d'échantillons sont récoltés séparément pour y quantifier le virus, afin de définir sa compétence vectorielle par trois paramètres : le taux d'infection, le taux de dissémination et le taux de transmission. Les résultats montrent qu'il existe des différences significatives dans la compétence, spécialement dans le taux de dissémination. Des recherches plus approfondies sur la vérification de l'association fonctionnelle entre la résistance aux insecticides et la compétence vectorielle devront être réalisées dans une prochaine étape.

LAETITIA FERRARO

Vectopôle Amazonien Emile Abonnenc

Etude de la diversité génétique des populations d'*Anopheles darlingi*, vecteur principal du paludisme en Guyane

Ce projet s'articule autour de 2 axes :

Un premier axe est dédié à la diversité génétique des populations d'*Anopheles darlingi*. Pour cela, nous avons utilisé 9 marqueurs microsatellites. L'échantillonnage a été effectué sur 32 sites en Guyane et au Suriname (régions : Maroni, Oyapock, zone forestière et littoral) entre mai 2007 et juillet 2015 et pour chaque site, environ soixante individus seront analysés.

Cette étude permet d'évaluer la structure des populations d'anophèles en Guyane et les flux de gènes et donc de préciser si, dans certaines zones, une élimination d'un des vecteurs du paludisme dans le cadre d'une lutte antivectorielle est possible.

En amont, une étude préliminaire permet de vérifier que le type de piège (capture sur homme ou MosquitoMagnet®) ou l'heure de capture n'influence pas la structure des populations.

Un second axe est dédié à l'étude, chez *An. darlingi*, de la résistance aux insecticides en Guyane. Actuellement, l'insecticide utilisé en Guyane dans le cadre de la lutte antivectorielle par le Service Départemental de Désinfection du Conseil Général (SDD) est la deltaméthrine (Pyréthroïde de synthèse).

En 2015, les études menées par l'Unité d'Entomologie Médicale à l'Institut Pasteur de la Guyane ont montré (par des tests « en bouteille » et des tests « en tube ») que la résistance à la deltaméthrine est en cours d'émergence dans les populations d'*An. darlingi* en Guyane.



Ces observations sont cruciales car l'installation d'un phénomène de résistance d'*An. darlingi* à la deltaméthrine est de nature à réduire l'efficacité des pulvérisations murales réalisées par les services de démoustication et des moustiquaires imprégnées distribuées pour la lutte contre les anophèles.

Deux gènes de résistance ont été séquencés chez *An. darlingi* à Saint-Georges-de-l'Oyapock : le gène Ace I (gène de l'acétylcholine estérase), impliqué dans la résistance aux carbamates et organophosphorés, et le gène kdr (« knockdown resistance »), impliqué dans la résistance aux pyrétroïdes de synthèse et au DDT.

La résistance semble donc métabolique. Des tests biochimiques seront donc effectués pour comprendre l'émergence de la résistance à la deltaméthrine. Pour cela, quatre enzymes impliquées potentiellement dans le mécanisme de résistance seront testées.

Cette étude permettra d'évaluer le niveau de résistance aux insecticides des populations d'anophèles en Guyane et l'effet de la distribution des moustiquaires imprégnées sur Saint-Georges afin de mieux adapter les campagnes de lutte antivectorielle actuelles et futures.

DR ROXANE SCHAUB

**Laboratoire d'Interaction Virus-Hôte
et Épidémiologie des Parasitoses
Tropicales (EPaT)**

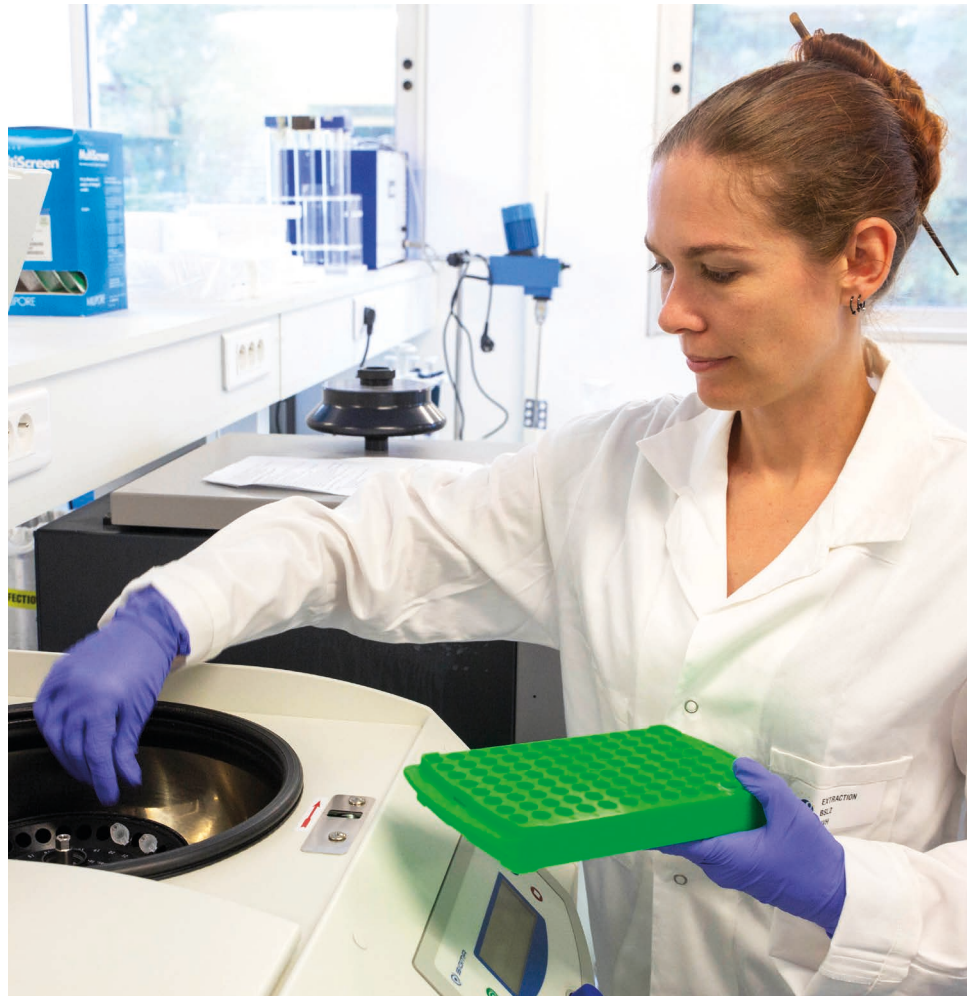
**Approche intégrative de la lèpre en
Guyane Française : épidémiologie
moléculaire et interface homme-
animal-écosystème**

La lèpre (ou maladie de Hansen) est une maladie chronique potentiellement invalidante et stigmatisante, due aux bactéries *Mycobacterium leprae* (*M.leprae*) ou *Mycobacterium lepromatosis* (*M.lepromatosis*), affectant la peau et le système nerveux. Les modes de transmission ne sont pas encore totalement élucidés.

Sur le continent américain, 92% des nouveaux cas proviennent du Brésil. En Guyane, on observe une recrudescence des cas de lèpre (21 nouveaux cas en 2014, dont 20% chez des orpailleurs). Hormis l'Homme, le seul réservoir connu de *M.leprae* est le tatou à 9 bandes *Dasypus novemcinctus*, présent uniquement sur le continent américain et l'écureuil roux dans les îles britanniques pour les deux bactéries.

De récentes études dans le sud des États-Unis évoquent une possible transmission de *M.leprae* entre *D.novemcinctus* et l'Homme, où 64% des cas humains pourraient être imputables aux tatous. *M.leprae* a aussi été retrouvé chez *D.novemcinctus* au Brésil et la transmission et l'homme y est aussi possible.

On retrouve des tatous sauvages infectés de l'Argentine aux États-Unis, avec un taux atteignant 30% au Brésil et 41% en Colombie. En Guyane 4 espèces de tatous sont présentes : *Dasypus novemcinctus*, *D.kappleri*, *Cabassou unicinctus* et *Priodontes maximus*. Le tatou est fréquemment consommé.



M.leprae est aussi présent dans l'eau et le sol. Le rôle de l'exposition environnementale dans la contamination humaine est aussi évoqué. De nombreuses incertitudes persistent sur la transmission par contact direct avec des tatous ou indirect par l'environnement. Il n'existe aucune étude sur *M.leprae* ou *M.lepromatosis* chez les tatous ou dans l'environnement en Guyane.

La recherche de *M.leprae* et *M.lepromatosis* chez les tatous et dans l'environnement en Guyane et la comparaison des souches animales, environnementales et humaines de *M.leprae* par biologie moléculaire permettront de connaître leur présence, abondance, diversité génétique et virulence dans leurs réservoirs respectifs et les facteurs et milieux qui les influencent.

Cette approche intégrative, au croisement de l'écologie et de l'épidémiologie, permettra d'améliorer la compréhension des réservoirs et modes de transmission de la lèpre en Amazonie.

COURS EN ENTOMOLOGIE MEDICALE ORGANISÉ À L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE



Du 18 au 29 septembre 2017, les chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane ont organisé à Cayenne un cours d'entomologie médicale. Il s'agit du premier cours organisé en Guyane et financé par l'Association du Réseau International des Instituts Pasteur.

La coordination a été assurée par Isabelle Dusfour et Mathilde Gendrin, chercheuses au Vectopôle amazonien. Claude Flamand, Amandine Guidez, Lanjiao Wang et Yanouk Epelboin ont contribué à l'animation des cours et des travaux pratiques.

Les intervenants étaient des experts travaillant dans différentes régions : Brésil (Instituto Evandro Chagas et Fiocruz), États-Unis (University of Notre Dame), Martinique (Service démostication du Conseil général), Guyane (Centre hospitalier de Cayenne).

La session de formation s'est déroulée en 2 phases :

- La première semaine, les étudiants ont participé à des cours théoriques et des travaux pratiques en laboratoire.
- La semaine suivante, le groupe s'est rendu à Saint-Georges de l'Oyapock pour une mission sur le terrain. Au programme : recherche et collecte de différentes espèces d'insectes in situ, puis analyse des échantillons en laboratoire à Cayenne.

Vendredi 29 septembre, une réunion de clôture s'est tenue en présence du directeur de l'Institut Pasteur de la Guyane. Il a précisé que la tenue de cette formation est une occasion exceptionnelle d'informer les étudiants sur les opportunités de faire de la recherche de pointe en Guyane.

Parmi les experts qui sont intervenus, se trouvaient Johana Restrepo Zabaleta, qui travaille au service entomologique de la Collectivité territoriale de Guyane, ainsi que des chercheurs qui exercent aux États-Unis, au Canada, au Brésil, au Suriname et en Martinique.



COLLABORATIONS INTERNATIONALES



Entomologie

Les entomologistes de l'IP Guyane ont apporté en 2016 un soutien logistique et méthodologique auprès du Bureau de santé publique du Suriname pour accompagner l'équipe d'entomologie dans la création et la gestion d'un insectarium. Cette mission d'appui au développement de la recherche a débouché sur l'inauguration de l'insectarium à Paramaribo le 5 octobre 2016, en présence de Patrick Pengel, Ministre de la Santé du Suriname.

Les collaborations actuelles avec le laboratoire d'entomologie du bureau de santé publique sont axées sur la surveillance des résistances des *Aedes aegypti* aux insecticides utilisés en lutte antivectorielle. Nous souhaitons poursuivre les échanges sur ce sujet et développer les collaborations autour de la thématique sur la lutte antivectorielle. L'axe d'ores et déjà identifié porte sur l'étude des résistances aux insecticides.

Le renforcement des capacités côté surinamais a eu lieu en 2016 lui permettant d'être autonome dans la surveillance des résistances aux insecticides.

L'étude des mécanismes associés à cette résistance pourra être effectuée par l'IP Guyane. Il sera intéressant d'envisager à nouveau des programmes transfrontaliers le long du fleuve Maroni.

Il s'agirait d'estimer les échanges de gènes de résistance et d'appréhender de quelle manière la lutte antivectorielle dans l'un des pays pourrait influencer celle de l'autre.

Enfin, il serait opportun de mettre en œuvre des programmes communs pour l'évaluation de méthodes de lutte alternative et l'amélioration des connaissances bio-écologiques sur ce vecteur en ville mais aussi en zone isolée afin d'améliorer les messages de prévention et de participation communautaire dans la lutte. Ceci aura pour objectif de diminuer la pression insecticide, limiter le développement des résistances et garder un outil efficace en cas d'épidémie.

Virologie, Arboviroses

Le Suriname a été l'un des premiers pays à rapporter des cas de Zika après le Brésil et la Colombie. Ces premiers cas ont été identifiés par le CNR d'Arbovirus de l'IP Guyane. Ce qui a permis d'obtenir en 2016 le 1er génome du virus Zika en Amérique et d'identifier l'origine de ce virus.

L'IP Guyane collabore étroitement avec le Dr John Codrington à l'hôpital de Paramaribo (Academisch Ziekenhuis, Paramaribo). Le suivi de l'épidémie de Zika ainsi que le suivi et le diagnostic des cas de microcéphalies ont été réalisés en collaboration avec le CNR des arbovirus de l'IP Guyane. Une deuxième publication en commun a été déjà acceptée cette année.

L'impact de ces épidémies sur la population a conduit à un renforcement des dispositifs de surveillance et de contrôle.

L'IP Guyane a apporté un soutien technique, logistique, et scientifique (formation des techniciens en diagnostic et en virologie moléculaire). Cependant, si les dispositifs existants permettent de détecter et d'informer à un stade précoce les épidémies qui surviennent, ils ne permettent cependant d'estimer l'incidence réelle de ces maladies dont les formes asymptomatiques représentent une proportion parfois très importante des cas d'infection.

A ce jour, il n'existe pas de réelles données de séroprévalence visant à estimer précisément l'impact de ces pathologies en Guyane ou au Suriname. Actuellement l'IP Guyane conduit une enquête épidémiologique dans la population générale pour estimer la prévalence des arbovirus. Il serait alors possible dans l'avenir compte tenu de l'expérience acquise par la mise en place de cette étude et des collaborations déjà initiées avec les partenaires Surinamais, de travailler à la mise en place d'une étude au Suriname visant à répondre aux mêmes objectifs.





Parasitologie - Paludisme

Le CNR Paludisme/CC OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques à l'IP Guyane collabore avec les partenaires surinamais depuis plusieurs années (Pr M Adhin et Dr S. Vreden, Faculté de médecine, Hôpital de Paramaribo et programme de lutte contre le paludisme). En 2015, il a formé les partenaires universitaires aux méthodes de suivi des résistances et collabore avec cette même équipe sur un programme de recherche sur l'évolution de la résistance à la chloroquine. En cette période d'émergence de parasites mutants (*pfK13*) et potentiellement résistants à l'artémisinine sur le plateau des Guyanes, la surveillance doit être renforcée. Le laboratoire de Parasitologie souhaite renforcer la surveillance de la résistance des parasites circulant en Guyane et au Suriname.

Tuberculose

La Guyane, de par sa situation géographique est le département français le plus touché par la tuberculose avec un taux d'incidence cumulé (2009-2013) de 114/100 000 habitants. Plus de la moitié des cas déclarés sont issus de la population migrante avec par ordre de fréquence décroissante une population originaire d'Haïti, du Brésil, du Suriname et du Guyana. En Guyane, le diagnostic de laboratoire est effectué à l'IP Guyane qui possède depuis 2012 une chaîne diagnostique moderne incluse dans un laboratoire de sécurité de type P3. L'IP Guyane souhaiterait développer une collaboration régionale avec les partenaires limitrophes et plus particulièrement avec le Suriname. Nous aimerions pouvoir arriver à une standardisation des techniques entre les différents laboratoires de la zone afin de pouvoir suivre l'évolution des souches circulantes et de leur niveau de résistance. Nous aimerions également pouvoir rechercher des bio-marqueurs d'intérêt pour la détection rapide des cas dans des zones à différent niveau d'incidence. Enfin, l'IP Guyane souhaite participer à la formation de techniciens et de chercheurs au Suriname.

Environnement « Mercure sur le Maroni »

L'IP Guyane a été sollicité par le Laboratoire Central du Ministère de la Santé pour le renforcement et le contrôle qualité des analyses chimiques de l'eau, notamment pour renforcer la surveillance et les études sur le mercure sur le fleuve Maroni. Une mission d'expertise au laboratoire central à Paramaribo a été effectuée par l'IP Guyane. Des enquêtes à plus grande échelle sont envisageables et sont en cours d'études.



En juin 2016, lors de la 6ème réunion du sous-groupe France-Bresil sur la santé organisée à Macapá, l'Institut Pasteur de la Guyane a signé avec le Laboratoire Central de Santé Publique de l'Etat d'Amapá – Lacen une lettre d'intention en vue d'une coopération transfrontalière dans le domaine de la santé et de la recherche médicale. Cet accord a pour but de renforcer les capacités de diagnostic des maladies infectieuses, et notamment les Arbovirus, d'intensifier la lutte anti-vectorielle et les études de résistance aux insecticides ainsi que d'augmenter la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses.

L'accord va également permettre de mener à bien des projets conjoints entre les deux laboratoires grâce à des échanges techniques et scientifiques. Dans cette optique, un groupe de travail composé de scientifiques des deux laboratoires a ainsi été mis en place.



Paludisme

Une collaboration entre l'Institut Pasteur de la Guyane, la Fondation de Médecine Tropicale à Manaus et le Programme national de lutte contre le paludisme à Georgetown au Guyana a été initiée en 2015. Il s'agit d'étudier la résistance du parasite de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine.

Plus spécifiquement, les objectifs de ce volet de recherche sont: i) de déterminer si les nouveaux outils de typage de résistance aux dérivés de l'artémisinine sont applicables aux parasites du plateau de Guyanes et d'Amazonie en général et, ii) d'objectiver ou non l'émergence de la résistance parasitaire dans la région amazonienne.



CUBA ET L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUADELOUPE

La résistance aux insecticides chez *Aedes aegypti* est détectée à l'échelle mondiale. Cependant les méthodes de détection ne sont pas homogènes et l'ensemble des mécanismes ne sont pas investigués. Le projet financé par la fondation Pasteur entre l'Institut Pedro Kouri de Cuba, l'Institut Pasteur de la Guadeloupe et l'Institut Pasteur de la Guyane a pour objectif d'obtenir des résultats comparables en termes de résistance aux insecticides chez *Aedes aegypti* dans les trois territoires. Ainsi, nous allons définir les doses diagnostiques pour un panel d'insecticides, évaluer la résistance avec les mêmes techniques, caractériser les mécanismes moléculaires liés à cette résistance et valider l'utilisation du MET pour mesurer d'autres phénotypes associés à cette résistance, tel que l'épaisseur de la cuticule. Enfin, ce projet permettra de développer les échanges de compétences et d'expertises dans le domaine de la résistance aux insecticides et de la lutte antivectorielle.



SERVICE DE SANTE DES ARMEES



Les collaborations entre l'IP Guyane et le SSA concernent deux volets, le paludisme et les arbovirus en Guyane. En parasitologie, des travaux portant sur les anophèles et la transmission du paludisme ont été conduits pendant plusieurs années. Ces travaux concernent le suivi des populations d'anophèles et l'évaluation du risque de transmission palustre, ainsi que la caractérisation moléculaire des espèces présentes en Guyane. De plus, les modalités de la transmission du paludisme dans des régions d'endémie, y compris dans des zones d'orpaillage illégal ont été étudiées. Enfin la résistance du paludisme aux traitements anti-palustres ainsi que la résistance d'*Anopheles darlingi* aux insecticides ont été évalués. Des études de taxonomie moléculaire et de génétique des populations des anophèles ont été aussi réalisées.

En virologie, depuis trois ans, différents projets de recherche en lien avec le virus Zika sont menés en collaboration entre le SSA et le laboratoire de virologie de l'IPG :

- L'investigation d'une épidémie de Zika chez des militaires afin d'évaluer le pourcentage de sujets infectés de manière asymptomatique, la cinétique de leur réponse en IgM et de manière plus générale leur réponse en cytokines (voies Th1 et Th2) vis-à-vis de l'infection à virus Zika.
- Suite à ce premier travail, un programme de recherche clinique mis en place en mars 2016, visait à réaliser un suivi longitudinal de patients infectés par le virus Zika afin de décrire les aspects cliniques, biologiques et immunologiques induits par cette infection.

Ce programme avait pour but d'étudier la persistance du virus et son éventuelle infectiosité au cours du temps au sein de différents compartiments biologiques, le sperme et le sang capillaire, afin de préciser respectivement la durée de transmission sexuelle du virus Zika et la période de contagiosité du patient pour le moustique.

Etude actuellement en cours « Etiologie des fièvres aiguës en Guyane »

Il n'existe aucune étude publiée à ce jour sur les causes infectieuses des fièvres en Amérique du Sud et en Guyane en particulier, alors que la littérature scientifique dans ce domaine est abondante en Asie du Sud-Est par exemple. Un travail préliminaire (données non publiées) réalisé sur 160 militaires résidant en Guyane et ayant présentés un tableau fébrile durant l'année 2014, a montré que 40% des fièvres restent inexplicées après une démarche classique de diagnostic.

L'objectif du présent projet de recherche est précisément d'établir, en étant le plus exhaustif possible, l'étiologie des fièvres aiguës d'origine infectieuse en Guyane en explorant les fièvres restant inexplicées après une démarche classique de diagnostic. Ce projet vise donc à i) compléter l'identification et apprécier les proportions respectives des agents infectieux (viraux, bactériens, fongiques ou parasitaires) responsables de fièvres en Guyane, ii) détecter de nouveaux variants voir de nouveaux agents pathogènes encore inconnus afin d'anticiper les futurs risques sanitaires pour la population guyanaise.



ORGANISATION GENERALE

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE S'EST TENU LES 16 ET 17 FÉVRIER 2017 À L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUADELOUPE.



L'objectif était de dresser un bilan sur le travail accompli en termes de recherche scientifique d'appui à la santé publique et de formation en 2015 et 2016, et d'élaborer des perspectives pour les années à venir.

Au programme de ces 2 journées :

- Mirdad Kazanji, directeur, a présenté l'évolution de l'Institut Pasteur de la Guyane ces deux dernières années et les événements marquants.
- Les équipes de chercheurs ont présenté leurs travaux sur les Arbovirus (notamment dans le cadre de l'épidémie de Zika en 2016), l'entomologie, les maladies émergentes et leurs réservoirs, ainsi que les recherches sur le paludisme.
- Une réflexion a été menée sur l'avenir des activités de recherche sur la leishmaniose au niveau de l'Institut Pasteur de la Guyane ainsi que sur les modes d'intégration des activités du laboratoire de biologie médicale à la recherche ou à des projets scientifiques interrégionaux.

À l'issue de ces journées de travail, les membres du Conseil scientifique ont félicité le travail accompli par l'Institut Pasteur de la Guyane, à plusieurs niveaux :

- La qualité des programmes de recherche scientifique et la collecte de 2 millions d'euros pour les financer pour les 2 prochaines années.
- Le nombre de publications dans des revues scientifiques, qui a triplé en 3 ans, ainsi que la qualité de ces publications
- L'augmentation du nombre de jeunes chercheurs en thèse en partenariat avec l'Université de la Guyane : 10 au total, dont 2 étudiants qui ont soutenu leur thèse en 2016

Composé des chercheurs experts, le Conseil scientifique conseille le directeur de l'Institut sur les orientations stratégiques qui seraient à développer et les partenariats scientifiques et techniques nécessaires à la mise en œuvre de cette stratégie.

L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE EST ENGAGÉ DANS LA DÉMARCHE QUALITÉ, LES LABORATOIRES SONT ACCREDITÉS PAR LE COFRAC



L'Institut Pasteur de la Guyane est engagé depuis plusieurs années dans une démarche qualité avec les objectifs suivants :

- garantir aux patients, prescripteurs, préleveurs et clients, la qualité de nos analyses et de nos prestations
- fournir des résultats d'analyses précis et incontestables
- garantir la confidentialité des analyses, de leurs résultats ainsi que des prélèvements qui nous sont confiés.

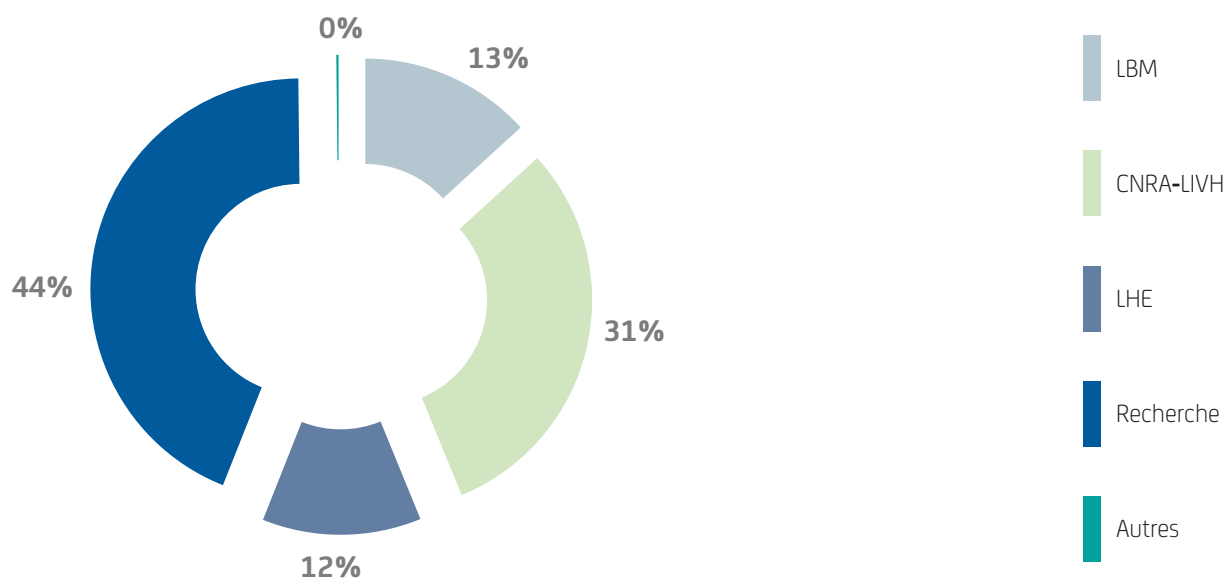
Cette démarche concerne différents laboratoires :

- le Laboratoire de Biologie Médicale (LBM), le laboratoire de Virologie et le laboratoire de Parasitologie qui sont soumis aux exigences de la NF EN ISO 15189 version 2012 concernant la qualité et la compétence des laboratoires de biologie médicale
- le Laboratoire Hygiène et Environnement (LHE) soumis aux exigences de la norme NF EN ISO/CEI 17025 version 2005 concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais.

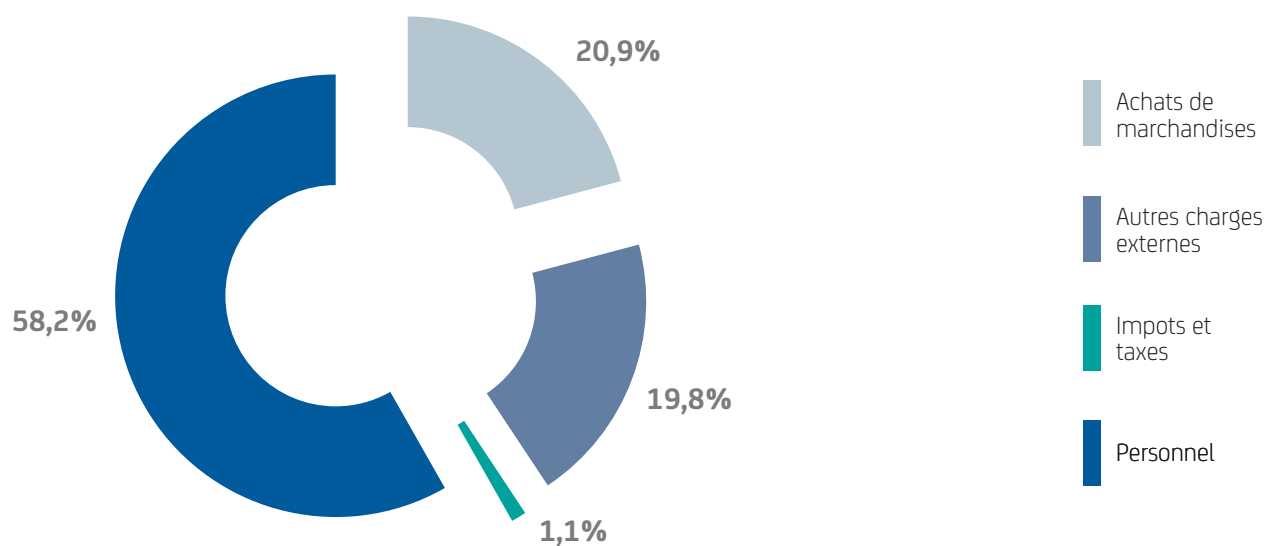
Ces laboratoires ont tous été accrédités par le COFRAC. Nos accréditations sont disponibles et consultables sur le site du COFRAC : www.cofrac.fr



Répartition des produits d'exploitation 2016

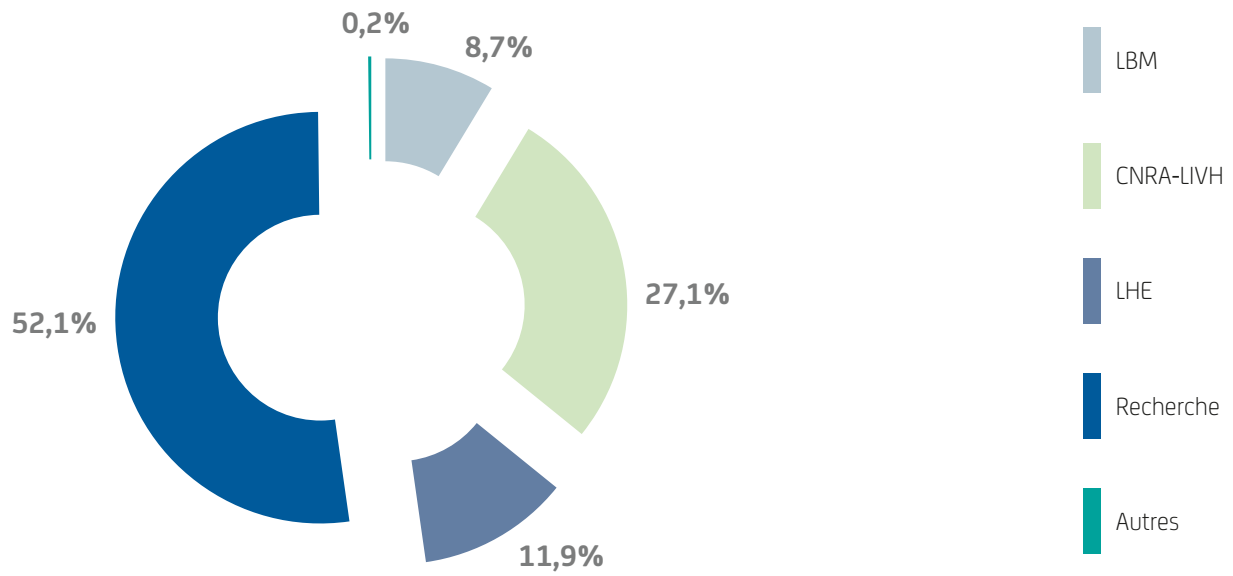


Répartition des charges d'exploitation 2016

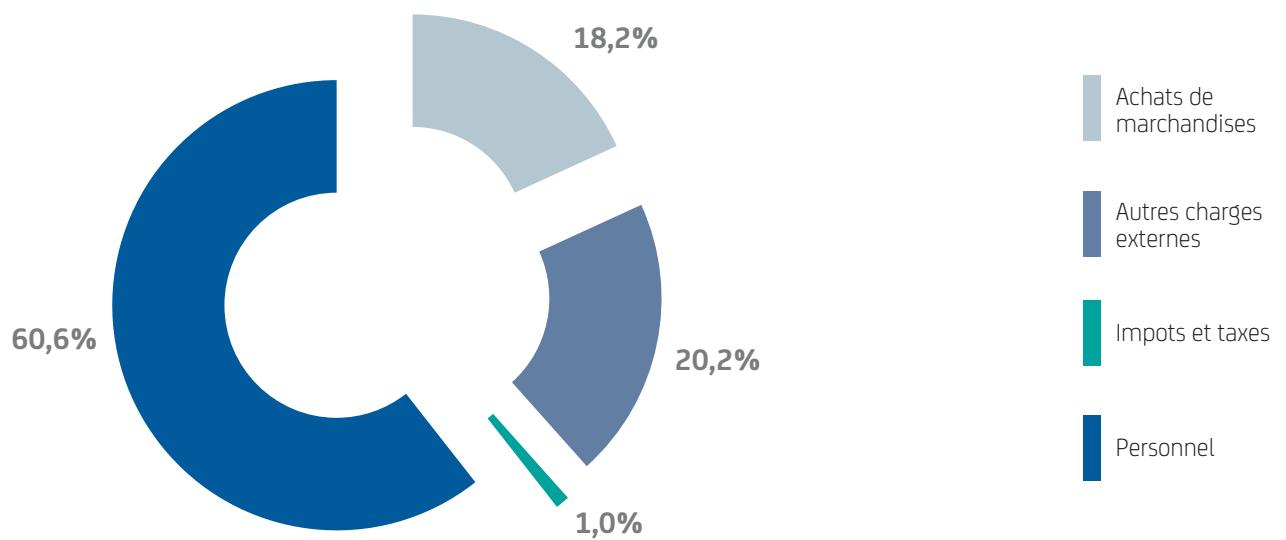




Répartition des produits d'exploitation 2017



Répartition des charges d'exploitation 2017





Direction



Directeur

Dr Mirdad KAZANJI

Services et appui à la santé publique

Laboratoire Hygiène et Environnement



Responsable

Stephanie RAFFESTIN



Adjoint

Gilles SANITE

Laboratoire de Biologie Médicale



Responsable

Emmanuel BEILLARD



Adjointe

Dr Anne-Sophie DROGOU

Soutien

Administration



Directeur administratif et financier

Nicolas NESTORET

Hygiène, sécurité, qualité, et environnement (HSQE)



Responsable

Jean-François POULIQUEN

Service des animaleries



Responsable

Dr Benoit DE THOISY



Adjointe

Dr Sylvie BISSER



Recherches

Laboratoire de Virologie



Responsable

Dr Dominique ROUSSET



Adjointe

Dr Séverine MATHEUS



Adjoint

Dr Antoine ENFISSI

Laboratoire de Parasitologie



Responsable

Dr Lise MUSSET



Adjoint

Dr Yasmine LAZREK-SANDOT

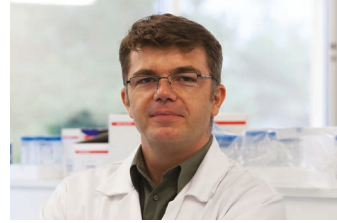
Unité d'Épidémiologie



Responsable

Dr Claude FLAMAND

Laboratoire des Interactions Virus-Hôtes



Responsable

Dr Vincent LACOSTE



Adjointe

Dr Anne LAVERGNE

Vectopole amazonien Emile Abonnenc

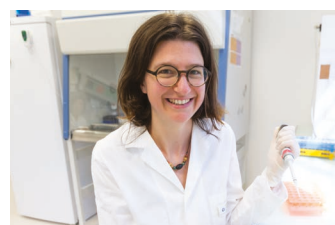
Contrôle et adaptation des vecteurs



Responsable

Dr Isabelle DUSFOUR

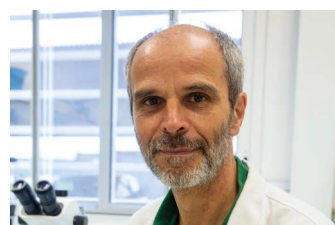
G5 : Microbiote et capacité vectorielle



Responsable

Dr Mathilde GENDRIN

Moustiques et arboviroses émergentes



Responsable

Dr Jean-Bernard DUCHEMIN

Tu as le droit de poser des questions à l'enquêteur, à la personne qui fera la prise de sang et à tes parents pour comprendre ce document, avant de leur dire si tu veux participer à cette étude.

Il n'y a aucune obligation. Personne ne sera déçu(e) si tu ne souhaites pas participer. Mais si tu acceptes, on pourra mieux soigner les gens demain, et ce sera un peu grâce à toi !

Les informations qui te concernent (âge, sexe, données cliniques et résultats biologiques) seront enregistrées dans un ordinateur, mais ton nom sera remplacé par un code.

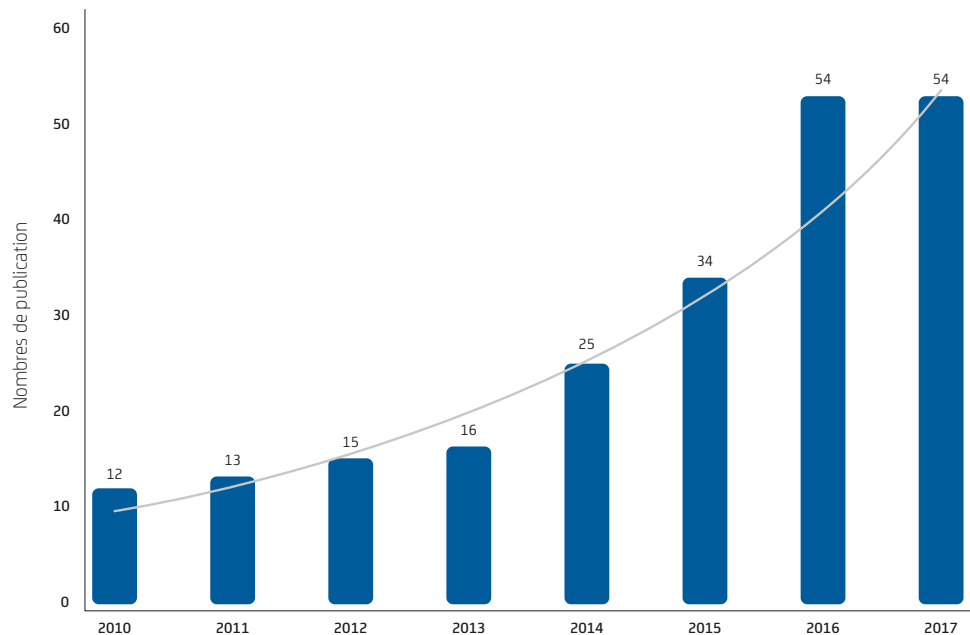
Si tu le souhaites, l'Institut Pasteur pourra t'envoyer un courrier qui t'informera sur les types de soldat que l'on aura retrouvé dans ton sang.

GH145421245
HU548412251
YJ874214572
0087524421
IP871265112
AZ22112463
BD54784422
KL871121551
HJ78421154

**PUBLICATIONS PARUES
DANS DES JOURNAUX À
COMITÉ DE LECTURE**



Evolution des publications de l'Institut Pasteur de la Guyane depuis 2010



2016

- Bourreau E, Ginouves M, Prevot G, Hartley M-A, Gangneux F, Gangneux P, Dufour J, Sainte-Marie D, Bertolotti A, Pratloug F, Martin R, Schutz F, Couppie P, Fasel N, Ronet C. Leishmania-RNA virus presence in *L. guyanensis* parasites increases the risk of firstline treatment failure and symptomatic relapse. *J. Infect. Dis.* 2016, Jan 1; 213(1):105-11.
- Lavergne, A., de Thoisy, B., Tirera, S., Donato, D., Bouchier, C., Catzeflis, F., and Lacoste, V. Identification of Lymphocytic Choriomeningitis virus in *Mus musculus* (Rodentia, Muridae) in French Guiana. *Infect Genet Evol.* 2016 Jan; 37: 225-30.
- de Thoisy B, Bourhy H, Delaval M, Pontier D, Dacheux L, Darcissac E, Donato D, Guidez A, Larrous F, Lavenir R, Salmier A, Lacoste V, Lavergne A. Bioecological Drivers of Rabies Virus Circulation in a Neotropical Bat Community. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Jan 25; 10(1):e0004378.
- Ginouves M, Simon S, Bourreau E, Lacoste V, Ronet C, Couppié P, Nacher M, Demar M, Prévot G. Prevalence and Distribution of Leishmania RNA Virus 1 in Leishmania Parasites from French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2016 Jan; 94(1): 102-6.
- Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet.* 2016 Jan 16;387(10015):227-8.
- Gay N, Rousset D, Huc P, Matheus S, Ledrans M, Rosine J, Cassadou S, Noel H. Seroprevalence of Asian lineage chikungunya virus infection on Saint Martin Island, 7 months after the 2013 emergence. *Am J Trop Med Hyg.*, 2016 Feb; 94 (2): 393-6.
- Pommier de Santi V, Girod R, Mura M, Dia A, Briolant S, Dlossou F, Dusfour I, Mendibil A, Simon F, Deparis X and Pages F. Epidemiological and entomological studies of a malaria outbreak in French armed forces deployed to illegal gold mining sites reveals new aspects of disease's transmission in French Guiana. *Malar J.* 2016 Jan 22;15(1):35.
- Pommier de Santi V, Dia A, Adde, A, Hyvert, G., Galant, J., Mazevet, M., Nguyen, C., Vezenegho, S.B., Dusfour, I., Girod R, Briolant S. Malaria in French Guiana Linked to Illegal Gold Mining. *Emerg Infect Dis.* 2016 Feb;22 (2):344-6.
- Madamet M, Briolant S, Amalvict R, Benoit N, Bouchiba H, Cren J, Pradines B; French National Centre for Imported Malaria Study Group. The Plasmodium falciparum chloroquine resistance transporter is associated with the ex vivo P. falciparum African parasite response to pyronaridine. *Parasit Vectors.* 2016 Feb 9;9:77.
- Pommier de Santi V, Djossou F, Barthes N, Bogreau H, Hyvert G, Nguyen C, Pelleau S, Legrand E, Musset L, Nacher M, Briolant S. Malaria Hyperendemicity and Risk for Artemisinin Resistance among Illegal Gold Miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis.* 2016 May; 22 (5): 903-6.
- Chenet SM, Akinyi Okoth S, Huber CS, Chandrabose J, Lucchi NW, Talundzic E, Krishnalall K, Ceron N, Musset L, Macedo de Oliveira A, Venkatesan M, Rahman R, Barnwell JW, Udhayakumar V. Independent Emergence of the Plasmodium Falciparum Kelch Propeller Domain Mutant Allele C580Y in Guyana. *J Infect Dis.* 2016 May 1; 213(9): 1472-5.
- Stapleford KA, Moratorio G, Henningsson R, Chen R, Matheus S, Enfissi A, Weissglas-Volkov D, Isakov O, Blanc H, Mounce BC, Dupont-Rouzeyrol M, Shomron N, Weaver S, Fontes M, Rousset D, Vignuzzi M. Whole-Genome Sequencing Analysis from the Chikungunya Virus Caribbean Outbreak Reveals Novel Evolutionary Genomic Elements. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Jan 25;10(1):e0004402.
- Créach MA, Velut G, de Laval F, Briolant S, Aigle L, Marimoutou C, Deparis X, Meynard JB, Pradines B, Simon F, Michel R, Mayet A. Factors associated with malaria chemoprophylaxis compliance among French service members deployed in Central African Republic. *Malar J.* 2016 Mar 17;15(1):174.
- Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, Dupont-Rouzeyrol M, Lourenço-de-Oliveira R, Failloux AB. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *albopictus* from the Americas to Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Mar 3;10(3):e0004543.
- Gabryszewski SJ, Modchang C, Musset L, Chookajorn T, Fidock DA. Combinatorial Genetic Modeling of pfCRT-Mediated Drug Resistance Evolution in Plasmodium falciparum. *Mol Biol Evol.* 2016 Feb 22.

16. Djossou F, Vesin G, Walter G, Epelboin L, Mosnier E, Bidaud B, Abboud P, Okandze A, Matheus S, Elenga N, Demar M, Malvy D, Nacher M. Incidence and predictive factors of transaminase elevation in patients consulting for dengue fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016, 110 (2):134-40.
17. Cassadou, S., Rosine, J., Flamand, C., Escher, M., Ledrans, M., Bourhy, P., and Quénel, P. Real incidence of leptospirosis in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016, 29;10 (4):e0004668.
18. Darcissac E, Nacher M, Adriouch L, Berlioz-Arthaud A, Boukhari R, Couppie P, Djossou F, Donato D, El Guedj M, Lavergne A, Papot E, Pouliquen JF, Tanguy E, Vantilcke V, Lacoste V. HIV-1 pol gene polymorphism and antiretroviral resistance mutations in treatment-naïve adult patients in French Guiana between 2006 and 2012. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016 Aug;32 (8): 801-11.
19. Lavergne A, Darcissac E, Bourhy H, Tirera S, de Thoisy B, and Lacoste, V. Complete Genome Sequence of a Vampire Bat Rabies Virus from French Guiana. *Genome Announc.* 2016 Apr 7; 4 (2).
20. François-Souquière S, Makuwa M, Bisvigou U, Kazanji M. Epidemiological and molecular features of hepatitis B and hepatitis delta virus transmission in a remote rural community in central Africa. *Infect Genet Evol.* 2016, Apr. 39:12-21.
21. Adde, A., Roucou, P., Mangeas, M., Ardillon, V., Desenclos, J.-C., Rousset, D., Girod, R., Briolant, S., Quenel, P., Flamand, C. Predicting dengue fever outbreaks in French Guiana using climate indicators. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016, 29;10(4):e0004681.
22. Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, Eldin C, Abboud P, Briolant S, Mosnier E, Mendonça Gomes Mdo S, Vreden SG, Pierre-Demar M, Lacerda M, Raoult D, Sampaio de Lemos ER, Djossou F. Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception? *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 May 5;10(5):e0004598.
23. Djossou F, Vesin G, Bidaud B, Mosnier E, Simonnet C, Matheus S, Prince C, Balcaen J, Donutil G, Egmann G, Okandze A, Malvy D, Nacher M. Incidence and Predictive Factors of Central Nervous System Dysfunction in Patients Consulting for Dengue Fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *PLoS One.* 2016 Mar 16;11(3):e0150828.
24. Epelboin L, Douine M, Carles G, Villemant N, Nacher M, Rousset D, Djossou F, Mosnier E. Zika virus outbreak in Latin America: what are the challenges for French Guiana in April 2016? *Bull Soc Pathol Exot.* 2016 May;109 (2) :114-25.
25. Douine M, Musset L, Corlin F, Pelleau S, Pasquier J, Mutricy L, Adenis A, Djossou F, Brousse P, Perotti F, Hiwat H, Vreden S, Demar M, Nacher M. Prevalence of *Plasmodium* spp. in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir. *Malar J.* 2016. 15:315.
26. Menard D, Nimol K, Beghain J, Adegnika A, Kreamsner P, Ramharter M, Fandeur T, Sirima S, Houzé S, Djallé D, Vigan-Womas I, Randrianarivelojosia M, Sutherland C, Leelawong M, Herrera S, Laminou I, Silué K, Cui L, Syafruddin D, Boum Y, Ferreira-da-Cruz MF, Lacerda M, Pradines B, Collet L, Fall B, Tahar R, Toure O, Dieye A, Musset L, Kano S, Jiang L, Cao J, Chen JH, Zakeri S, Sattabongkot J, Niaré K, Noedl H, Fuehrer HP, Berry A, Menard S, Eboumbou Moukoko C, Morlais I, Espino FE, Mazarati JB, Na-Bangchang K, Nambozi M, Muhindo Mavoko H, Barnadas C, Wini L, Alemu A, Khan W, Shafiqul Alam M, Lin Hua T, Lin Hua T, Jahirul Karim M, Phuc BQ, Lin K, Rahim Awab G, Das Thakur G, Khanthavong M, Sheikh Omar A, Warsame M, Bustos M, Kim S, Eam R, Berne L, Khean C, Chy S, Ken M, Loch K, Canier L, Duru V, Legrand E, Stokes B, Straimer J, Witkowski B, Fidock D, Rogier C, Ringwald P, Ariey F, Mercereau-Puijalon O. A worldwide map of *Plasmodium P. falciparum* artemisinin resistance. *New England J Med.* 2016. 374: 2453-2464.
27. Mint Lekweiry K, Ould Ahmedou Salem MS, Cotteaux-Lautard C, Jarjaval F, Marin-Jauffre A, Bogreau H, Basco L, Briolant S, Ould Mohamed Salem Boukhary A, Ould Brahim K, Pagès F. Circumsporozoite protein rates, blood-feeding pattern and frequency of knockdown resistance mutations in *Anopheles* spp. in two ecological zones of Mauritania. *Parasit Vectors.* 2016 May 5;9(1):268.
28. Lekweiry KM, Salem MS, Cotteaux-Lautard C, Jarjaval F, Marin-Jauffre A, Bogreau H, Basco L, Briolant S, Boukhary AO, Brahim KO, Pagès F. Circumsporozoite protein rates, blood-feeding pattern and frequency of knockdown resistance mutations in *Anopheles* spp. in two ecological zones of Mauritania. *Parasit Vectors.* 2016 May 5; 9: 268.
29. Gabryszewski SJ, Modchang C, Musset L, Chookajorn T, David A, Fidock. Combinatorial genetic modeling of pfcrt-mediated drug resistance evolution in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biol Evol.* 2016. 33: 1554-1570.
30. Kocher A, Gantier JC, Gaborit P, Zinger L, Holota H, Valière S, Dufour I, Girod R, Banuls AL & Muriene J. Vector soup: high-throughput identification of Neotropical phlebotomine sand fly using metabarcoding. *Mol Ecol Resour.* 2016 Jun 13. doi: 10.1111/1755-0998.
31. Daudens-Vaysse E, Ledrans M, Gay N, Ardillon V, Cassadou S, Najjioullah F, Leparç-Goffart I, Rousset D, Herrmann C, Cesaire R, Maquart M, Flusin O, Matheus S, Huc-Anaïs P, Jaubert J, Criquet-Hayot A, Hoen B, Djossou F, Locatelli-Jouans C, Blateau A, McKenzie AM, Melin M, Saint-Martin P, Dorléans F, Suivant C, Carvalho L, Petit-Sinturel M, Andrieu A, Noël H, Septfons A, Gallay A, Paty MC, Filleul L, Cabié A; Zika Surveillance Working Group. Zika emergence in the French Territories of America and description of first confirmed cases of Zika virus infection on Martinique, November 2015 to February 2016. *Euro Surveill.* 2016 Jul 14; 21 (28).
32. Vazeille M, Gaborit P, Mousson L, Girod R and Faillox AB. Competitive advantage of a dengue 4 virus when co-infecting the mosquito *Aedes aegypti* with a dengue 1 virus. *BMC Inf Dis.* 2016 Jul 8; 16: 318.
33. Houël E, Nardella F, Jullian V, Valentin A, Vonthron-Sénécheau C, Villa P, Obrecht A, Kaiser M, Bourreau E, Odonne G, Fleury M, Bourdy G, Eparvier V, Deharo E, Stien D. Wayanin and guaijaverin, two active metabolites found in a *Psidium acutangulum* Mart. ex DC (syn. *P. personii* McVaugh) (Myrtaceae) antimalarial decoction from the Wayana Amerindians. *J Ethnopharmacol.* 2016 Jul 1; 187:241-8.
34. Ndiath MO, Eiglmeier K, Olé Sangba ML, Holm I, Kazanji M, Vernick KD. Composition and genetics of malaria vector populations in the Central African Republic. *Malar J.* 2016 Jul 26;15(1):387.
35. de Laval F., Matheus S, Maquart M, Yvrard E, Barthes N, Combes C, Rousset D, Leparç-Goffart I, Briolant S. Prospective Zika virus disease cohort: systematic screening. *Lancet.* 2016 Aug 27; 388 (10047): 868.
36. Rahman R, Martin MJ, Persaud S, Ceron N, Kellman D, Musset L, Carter KH, Ringwald P. Continued Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to Artemisinin in Guyana, With Absence of Kelch Propeller Domain Mutant Alleles. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Aug 30;3(3):ofw185.
37. Matheus S, Boukhari R, Labeau B, Ernault V, Bremand L, Kazanji M, Rousset D. Specificity of dengue NS1 antigen in differential diagnosis of Dengue and Zika infection. *Emerg Infect Dis.* 2016 Sep; 22(9): 1691-3.
38. Hartley MA, Bourreau E, Rossi M, Castiglioni P, Eren RO, Prevel F, Couppié P, Hickerson SM, Launois P, Beverley SM, Ronet C, Fasel N. Leishmaniasis Is Prevented by Blocking IL-17A. *PLoS Pathog.* 2016 Sep 22; 12 (9): e1005852.

39. Vezenegho SB, Adde A, Pommier de Santi V, Issaly J, Carinci R, Gaborit P, Dusfour I, Girod R, Briolant S. High malaria transmission in a forested malaria focus in French Guiana: How can exophagic *Anopheles darlingi* thwart vector control and prevention measures? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Sep;111(9):561-9.
40. Girod R, Guidez A, Carinci R, Issaly J, Gaborit P, Ferrero E, Ardillon V, Fontaine A, Dusfour I and Briolant S, Detection of Chikungunya virus circulation using sugar baited traps during a major outbreak in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Sep 8;10(9):e0004876.
41. Abdoel Wahid F, Sno R, Darcissac E, Lavergne A, Adhin MR, Lacoste V. HIV-1 Genetic Diversity and Drug Resistance Mutations Among Treatment-Naive Adult Patients in Suriname. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 Aug 10.
42. Adde A, Roux E, Mangeas M, Dessay N, Nacher M, Dusfour I, Girod R, Briolant S. Dynamical Mapping of *Anopheles darlingi* Densities in a Residual Malaria Transmission Area of French Guiana by Using Remote Sensing and Meteorological Data. *PLoS One*. 2016 Oct 17; 11(10):e0164685.
43. Christen JR, Mura M, Roudaut G, Drogoul AS, Demar M, Briolant S, Garnotel E, Simon F, Pommier De Santi V. Evolution of the prevalence of intestinal parasitic infections among the French armed forces in French Guiana. *J Travel Med*. 2016 Oct 13;24(1).
44. Salmier, A., de Thoisy, B., Crouau-Roy, B., Lacoste, V., and Lavergne, A. Spatial pattern of genetic diversity and selection in the MHC class II DRB of three Neotropical bat species. *BMC Evol Biol*. 2016 Oct 26;16(1):229.
45. Nakouné, E., Kamgang, B., Berthet, N., Selekon, B., Mbaïkoua, M.N., Manirakiza, A., and Kazanji, M. Rift Valley Fever Virus circulating among ruminants, mosquitoes and humans in the Central African Republic. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016, Oct 19;10(10):e0005082.
46. Gomes MD, Vieira JL, Cassiano GC, Musset L, Legrand E, Nacher M, Couto VS, Machado RL, Couto AA. Evaluation of circumsporozoite protein of *Plasmodium Vivax* to estimate its prevalence in oiapoque, amapá state, Brazil, bordering French Guiana. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016 Sep 22; 58:72.
47. Fritzell, C. Raude, J., Adde, A., Dusfour, I., Quenel, P., Flamand, C. Knowledge, attitude and practices of vector-borne disease prevention during the emergence of a new arbovirus: Implications for the control of chikungunya virus in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Nov 1; 10(11): e0005081.
48. Gabryszewski SJ, Dhingra SK, Combrinck JM, Lewis IA, Callaghan PS, Hasset MR, Siriwardana A, Henrich PP, Lee AH, Gnädig NF, Musset L, Llinás M, Egan TJ, Roepe PD, Fidock DA. Evolution of Fitness Cost-Neutral Mutant PfcRT Confering P. falciparum 4-Aminoquinoline Drug Resistance Is Accompanied by Altered Parasite Metabolism and Digestive Vacuole Physiology. *PLoS Pathog*. 2016 Nov 10;12(11):e1005976.
49. Faway E, Musset L, Pelleau S, Volney B, Casteras J, Caro V, Menard D, Briolant S, Legrand E. *Plasmodium vivax* multidrug resistance-1 gene polymorphism in French Guiana. *Malar J*. 2016 Nov 8;15(1):540.
50. de Thoisy B, Fayad I, Clément L, Barrioz S, Poirier E, Gond V. Predators, Prey and Habitat Structure: Can Key Conservation Areas and Early Signs of Population Collapse Be Detected in Neotropical Forests? *PLoS One*. 2016 Nov 9;11(11):e0165362.
51. Ngoagouni, C. Kamgang, B., Brengues, C., Yahouedo, G., Paupy, C., Nakouné, E., Kazanji, M., Chandre, F. Susceptibility profile and metabolic mechanisms involved in *Aedes aegypti* and *albopictus* resistant to DDT and deltamethrin in the Central African Republic. *Parasit. Vectors*. 2016 Nov 24; 9(1):599.
52. Corbel, V., Achee N., Chandre F., Coulibaly, M., Dusfour, I., Fonseca, D., Grieco, J., W., Juntarajumnong, A., lenhart; ademir j. Martins jr; catherine moyes; lee ching ng; joão pinto; kamaraju raghavendra; hassan vatandoost; john vontas; david weetman; florence fouque; raman velayudhan; jean-philippe david. Tracking insecticide resistance in mosquito vectors of arboviruses: The Worldwide Insecticide resistance Network (WIN). *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Dec 1;10(12):e0005054.
53. Adde A, Dusfour I, Roux E, Girod R, Briolant S. *Anopheles* fauna of coastal Cayenne, French Guiana: modelling and mapping of species presence using remotely sensed land cover data. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 Dec;111(12):750-756.
54. Falkowski, M., Jahn-Oyack, A., Ferrero, E., Issaly, J., Eparvier, V., Girod, R., Rodrigues, A., Stien, D., Houël, E., Dusfour I. Assessment of a simple compound-saving method to study insecticidal activity of natural extracts and pure compounds on mosquito larvae. *J Am Mosq Control Assoc*. 2016 Dec;32(4):337-340.
1. De Oliveira F, Mourez T, Vessiere A, Ngoupo PA, Alessandri-Gradt E, Simon F, Rousset D, Plantier JC. Multiple HIV-1/M + HIV-1/O dual infections and new HIV-1/MO inter-group recombinant forms detected in Cameroon. *Retrovirology*. 2017 Jan 13;14(1):1.
2. Flamand C, Fritzell C, Prince C, Abboud P, Ardillon V, Carvalho L, Demar M, Boukhari R, Papaix-Puech M, Elenga N, Rousset D, Matheus S, Nacher M, Quenel P, Djossou F. Epidemiological assessment of the severity of dengue epidemics in French Guiana. *PLoS One*. 2017 Feb 14;12(2):e0172267.
3. Pommier de Santi V, Dusfour I, de Parseval E, Lespinet B, Nguyen C, Gaborit P, Carinci R, Hyvert G, Girod R, Briolant S. Risk of daytime transmission of malaria in the French Guiana rain forest. *Med Sante Trop*. 2017 Feb 1;27(1):111-112.
4. Touré S, Nirma C, Falkowski M, Dusfour I, Boulogne I, Jahn-Oyac A, Coke M, Azam D, Girod R, Moriou C, Odone G, Stien D, Houël E, Eparvier V. *Aedes aegypti* Larvicidal Sesquiterpene Alkaloids from *Maytenus oblongata*. *J Nat Prod*. 2017 Feb 24;80(2):384-390.
5. Kocher A, Gantier JC, Gaborit P, Zinger L, Holota H, Valiere S, Dusfour I, Girod R, Bañuls AL, Murielle J. Vector soup: high-throughput identification of Neotropical phlebotomine sand flies using metabarcoding. *Mol Ecol Resour*. 2017 Mar;17(2):172-182.
6. Adenis A, Dufit V, Douine M, Najioullah F, Molinie V, Catherine D, Kilié O, Thomas N, Deshayes JL, Brousse P, Amor HB, Pignoux R, Carles G, Grenier C, Lacoste V, Cesaire R, Nacher M. The singular epidemiology of HPV infection among French Guianese women with normal cytology. *BMC Public Health*. 2017 Mar 24;17(1):279.
7. Tricou V, Desdouts M, Nakouné E, Gessain A, Kazanji M, Berthet N. Complete Genome Sequences of Two Chikungunya Viruses Isolated in the Central African Republic in the 1970s and 1980s. *Genome Announc*. 2017 Mar 2;5(9).
8. Faucon F, Gaude T, Dusfour I, Navratil V, Corbel V, Juntarajumnong W, Girod R, Poupardin R, Boyer F, Reynaud S, David JP. In the hunt for genomic markers of metabolic resistance to pyrethroids in the mosquito *Aedes aegypti*: An integrated next-generation sequencing approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Apr 5;11(4):e0005526.
9. Adenis A, Dufit V, Douine M, Corlin F, Ayhan G, Najioullah F, Molinie V, Brousse P, Carles G, Lacoste V, Cesaire R, Nacher M. High prevalence of HPV infection in the remote villages of French Guiana: an epidemiological study. *Epidemiol Infect*. 2017, Apr; 145(6):1276-1284.
10. Ngoagouni, C., Kamgang, B., Kazanji, M., Paupy, C., Nakouné, E. Potential of *Aedes aegypti* and *albopictus* populations from Central African Republic to transmit enzootic chikungunya virus strains. *Parasites & Vectors* (2017) 10:164.

11. Moua, Y., Roux, E., Girod, R., Dusfour, I., de Thoisy, B., Seyler, F., Briolant S. Distribution of the habitat suitability of the main malaria vector in French Guiana using Maximum Entropy modeling. *J Med Entomol.* 2017 May 1;54(3):606-621.
12. Adde A, Dusfour I, Vezenegho SB, Carinci R, Issaly J, Gaborit P, Nguyen C, Ardillon V, Girod R, Briolant S. Spatial and Seasonal Dynamics of Anopheles Mosquitoes in Saint-Georges de l'Oyapock, French Guiana: Influence of Environmental Factors. *J Med Entomol.* 2017 May 1;54(3):597-605.
13. Sebastiano M, Eens M, Abd Elgawad H, Thoisy B, Lacoste V, Pineau K, Asard H, Chastel O, Costantini D. Oxidative stress biomarkers are associated with visible clinical signs of a disease in frigatebird nestlings. *Sci Rep.* 2017 May 9;7(1):1599.
14. Talaga S., Dejean A, Mouza C, Dumont Y, Leroy C. Larval interference competition between the native Neotropical mosquito *Limatus durhamii* and the invasive *Aedes aegypti* improves the fitness of both species. *Insect Sci.* 2017 May 12, DOI 10.1111/1744-7917.12480
15. Pomar L, Malinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D, Hcini N, Pomar C, Jolivet A, Lambert V. Association between Zika virus and foetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. Preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017, Jun; 49(6):729-736.
16. Pomar L, Rousset D, Jolivet A, Pomar C, Lambert V. Reply. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017, Jun 49(6): 810.
17. Corbel V, Fonseca DM, Weetman D, Pinto J, Achee NL, Chandre F, Coulibaly MB, Dusfour I, Grieco J, Juntarajumnong W, Lenhart A, Martins AJ, Moyes C, Ng LC, Raghavendra K, Vatandoost H, Vontas J, Muller P, Kasai S, Fouque F, Velayudhan R, Durot C, David JP. International workshop on insecticide resistance in vectors of arboviruses, December 2016, Rio de Janeiro, Brazil. *Parasit Vectors.* 2017 Jun 2;10(1):278.
18. Talaga S, Leroy C, Guidez A, Dusfour I, Girod R, Dejean A, Murienne J. DNA reference libraries of French Guianese mosquitoes for barcoding and metabarcoding. *PLoS One.* 2017 Jun 2;12(6):e0176993.
19. Simo Tchetsna HD, Nakoune E, Selekon B, Gessain A, Manuguerra JC, Kazanji M, Berthet N. Molecular Characterization of the Kamese Virus, an Unassigned Rhabdovirus, Isolated from *Culex pruina* in the Central African Republic. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017 Jun;17(6):447-451.
20. Pegha Moukandja I, Ngoungou EB, Lemamy GJ, Bisvigou U, Gessain A, Toure Ndouo FS, Kazanji M, Lekana-Douki JB. Non-malarial infectious diseases of antenatal care in pregnant women in Franceville, Gabon. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Jun 12;17(1):185.
21. Lecompte E, Bouanani MA, de Thoisy B, Crouau-Roy B. How do rivers, geographic distance, and dispersal behavior influence genetic structure in two sympatric New World monkeys? *Am J Primatol.* 2017, Jul; 79 (7).
22. Douine M, Mosnier E, Le Hingrat Q, Charpentier C, Corlin F, Hureau L, Adenis A, Lazrek Y, Niemetsky F, Aucouturier AL, Demar M, Musset L, Nacher M. Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health. *BMC Public Health.* 2017 Jul 17;18(1):23. doi: 10.1186/s12889-017-4557-4.
23. Tirera S, Ginouves M, Donato D, Caballero IS, Bouchier C, Lavergne A, Bourreau E, Mosnier E, Vantilcke V, Couppié P, Prevot G, and Lacoste V. Unraveling the genetic diversity and phylogeny of *Leishmania RNA virus 1* strains of infected *Leishmania* isolates circulating in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jul 17;11(7):e0005764.
24. Moyes CL, Vontas J, Martins AJ, Ng LC, Koou SY, Dusfour I, Raghavendra K, Pinto J, Corbel V, David JP, Weetman D. Contemporary status of insecticide resistance in the major vectors of arboviruses infecting humans. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jul 20;11(7):e0005625.
25. Costa GB, Lavergne A, Darcissac E, Lacoste V, Drumond BP, Abrahão JS, Kroon EG, de Thoisy B, de Souza Trindade G. Absence of vaccinia virus detection in a remote region of the Northern Amazon forests, 2005-2015. *Arch Virol.* 2017 Aug;162(8):2369-2373.
26. Epelboin L, Bourhy P, Le Turnier P, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, Reynaud Y, Nacher M, De Thoisy B, Carles G, Richard-Hansen C, Demar M, Picardeau M, Djossou F. Leptospirosis in French Guiana and the Guiana shield: Current knowledge in 2016. *Bull Soc Pathol Exot.* 2017 Aug;110(3):165-179.
27. Flamand, C., Fritzell, C., Obale, P, Quenel, P., Raude, J. The role of risk proximity in the beliefs and behaviors 1 related to mosquito-borne diseases: the case of Chikungunya in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Aug; 97(2): 344-355.
28. de Laval F, Matheus S, Labrousse T, Enfissi A, Rousset D, Briolant S. Kinetics of Zika Viral Load in Semen. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):697-699.
29. Billet G, Hautier L, de Thoisy B, Delsuc F. The hidden anatomy of paranasal sinuses reveals biogeographically distinct morphotypes in the nine-banded armadillo (*Dasypus novemcinctus*). *PeerJ.* 2017 Aug 15;5:e3593.
30. Hautier L, Billet G, de Thoisy B, Delsuc F. Beyond the carapace: skull shape variation and morphological systematics of long-nosed armadillos (genus *Dasypus*). *PeerJ.* 2017 Aug 15;5:e3650.
31. Simonnet C, Okandze A, Matheus S, Djossou F, Nacher M, Mahamat A. Prospective evaluation of the SD BIOLINE Dengue Duo rapid test during a dengue virus epidemic. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Aug 22.
32. Kocher A, de Thoisy B, Catzeffis F, Valière S, Bañuls AL, Murienne J. iDNA screening: Disease vectors as vertebrate samplers. *Mol Ecol.* 2017 Sep 19.
33. Ölschläger, S., Enfissi, A., Zaruba, M., Kazanji M., and Rousset, D., Diagnostic Validation of the RealStar® Zika Virus RT-PCR Kit for Detection of Zika Virus RNA in Urine and Serum Specimens. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Oct;97(4):1070-1071.
34. Manirakiza A, Ketta MB, Vickos U, Komoyo GF, Garba-Ouangole S, Bangue C, Djimbele E, Pasotti O, Kanga E, Mboufoungou EN, Yambiyo BM, Victoir K, Gody JC, Kazanji M, Nakoune E. Sentinel surveillance of influenza-like illness in the Central African Republic, 2010-2015. *Arch Public Health.* 2017 Oct 5; 75:61.
35. Nakoune, E., Lampaert, E., Kalthan, E., Ndjapou, S.G., Fongia, J.-P., Daquin Koyazegbe, T., Selekon, B., Komoyo, G.-F., Garba-Ouangole, S.M., Manengu, C., Manuguerra, J.-C., Kazanji, M., Gessain, A., and Berthet, N. A Nosocomial Outbreak of Human Monkeypox in the Central African Republic. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 4, Issue 4, 1 October 2017, ofx168.
36. Mosnier E, Douine M, Epelboin L, Pelleau S, Pommier de Santi V, Dangel Y, Demar M, Mutricy R, Guarmit B, Nacher M, Brousse P, Davy D, Djossou F, Musset L. Asymptomatic *Plasmodium falciparum* and vivax infection in the neighborhood of Blondin, Saint-Georges-de-l'Oyapock District, French Guiana. *Bull Soc Pathol Exot.* 2017 Oct;110(4):265-269.
37. Matheus S, Kallel H, Mayence C, Bremand L, Houcke S, Rousset D, Lacoste V, de Thoisy B, Hommel D, Lavergne A. Hantavirus Pulmonary Syndrome Caused by Maripa Virus in French Guiana, 2008-2016. *Emerg Infect Dis.* 2017 Oct;23(10):1722-1725.

38. Rougeron V, Tiedje KE, Chen DS, Rask TS, Gamboa D, Maestre A, Musset L, Legrand E, Noya O, Yalcindag E, Renaud F, Prugnolle F, Day KP. Evolutionary structure of *Plasmodium falciparum* major variant surface antigen genes in South America: Implications for epidemic transmission and surveillance. *Ecol Evol*. 2017 Oct 8;7(22):9376-9390.
39. Dejean A, Petitclerc F, Azémar F, Pélozuelo L, Talaga S, Leponce M, Compin A. Aquatic life in Neotropical rainforest canopies: Techniques using artificial phytotelmata to study the invertebrate communities inhabiting therein. *C R Biol*. 2017 Nov 30. pii: S1631-0691(17)30172-5.
40. Matheus S, de Laval F, Moua D, N'Guyen C, Martinez E, Rousset D, Briolant S. Zika Virus Persistence and Higher Viral Loads in Cutaneous Capillaries Than in Venous Blood. *Emerg Infect Dis*. 2017 Nov;23(11).
41. Flamand, C., Fritzell, C., Matheus, S., Dueymes, M., Carles, G., Favre, A., Enfissi, A., Adde, A., Demar, M., Kazanji, M., Cauchemez, S., and Rousset, D. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Eurosurveillance*, 2017, 22,17-00102.
42. Talaga S., Dezerald O., Carteron A., Leroy Céline, Carrias J. F., Cereghino, R., Dejea, A. Urbanization impacts the taxonomic and functional structure of aquatic macroinvertebrate communities in a small Neotropical city. *Urban Ecosystems*, 2017, 20 (5), p. 1001-1009.
43. Ngoagouni, C. Kamgang, B., Brengues, C., Yahouedo, G., Paupy, C., Nakouné, E., Kazanji, M., Chandre, F. Susceptibility profile and metabolic mechanisms involved in *Aedes aegypti* and *albopictus* resistant to DDT and deltamethrin in the Central African Republic. *Parasit Vectors*. 2016 Nov 24;9(1):599.
44. Talaga S., Petitclerc F., Carrias J. F., Dezerald O., Leroy Céline, Cereghino R., Dejean, A., Environmental drivers of community diversity in a Neotropical urban landscape – a multi-scale analysis. *Landscape Ecology*, 2017, 32 (9), p. 1805-1818.
45. Gendrin, M. A Swiss Army Knife to Cut Malaria Transmission. *Cell Host Microbe*, 2017, Vol., 22 (5) : 577–579
46. Salmier A, Tirera S, de Thoisy B, Franc A, Darcissac E, Donato D, Bouchier C, Lacoste V, Lavergne A. Virome analysis of two sympatric bat species (*Desmodus rotundus* and *Molossus molossus*) in French Guiana. *PLoS One*. 2017 Nov 8;12(11):e0186943.
47. Sarkis S, Lise MC, Darcissac E, Dabo S, Falk M, Chaulet L, Neuveut C, Meurs EF, Lavergne A, Lacoste V. Development of molecular and cellular tools to decipher the type I IFN pathway of the common vampire bat. *Dev Comp Immunol*. 2017 Nov 6;81:1-7.
48. Epelboin Y, Talaga S, Epelboin L, Dusfour I. Zika virus: An updated review of competent or naturally infected mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Nov 16;11(11):e0005933.
49. Huguin M, Arechiga-Ceballos N, Delaval M, Guidez A, Jorge de Castro I, Lacoste V, Salmier A, Aguilar Setien A, Silva CR, Lavergne A, de Thoisy B. How social structure drives the population dynamics of the common vampire bat (*Desmodus rotundus*, Phyllostomidae)? *J Hered*. 2017 Dec 8. doi: 10.1093/jhered/esx111.
50. Catzeflis F, de Thoisy B, Ferreira da Silva MN, da Silva CR. Molar polymorphism and variation in tooth number in a semi-aquatic rodent, *Neusticomys oyapocki* (Ichthyomyini, Sigmodontinae). *Mastozoologia Neotropical*, 2017, 24: 85-94
51. Lavergne A, Matheus S, Catzeflis F, Donato D, Lacoste V, de Thoisy B. Rodent-borne viruses in French Guiana. *Virologie*, 2017. 21: 130-146.
52. Ruiz-Garcia M, Escobar-Armel P, de Thoisy B, Martinez-Aguero M, Pinedo-Castro M, Shostell JM. Biodiversity in the Amazon: origin hypothesis, intrinsic capacity of species colonization, and comparative phylogeography of river otters (*Lontra longicaudis* and *Pteronura brasiliensis*, Mustelidae, Carnivora) and pink dolphin (*Inia sp.*, Iniidae Cetacea). *J Mammal Evol* (2017). doi.org/10.1007/s10914-016-9375.
53. Leba LJ, Popovici J, Estevez Y, Pelleau S, Legrand E, Musset L, Duplais C. Antiplasmodial activities of dyes against *Plasmodium falciparum* asexual and sexual stages: Contrasted uptakes of triarylmethanes Brilliant green, Green S (E142), and Patent Blue V (E131) by erythrocytes. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2017 Dec;7(3):314-320.
54. Douine M, Lazrek Y, Blanchet D, Pelleau S, Chanlin R, Corlin F, Hureau L, Volney B, Hiwat H, Vreden S, Djossou F, Demar M, Nacher M, Musset L. Predictors of antimalarial self-medication in illegal gold miners in French Guiana: a pathway towards artemisinin resistance. *J Antimicrob Chemother*. Epub: 17 oct 2017. 2018 Jan 1; 73(1):231-239.

ERIK ORSENNA EN GUYANE



Guyane.
Arche de Noé du vivant.
Arche de Noé, aussi, des frontières.
Entre l'humain et la Nature.
Entre la santé et les maladies.
Entre les humains, les insectes
et leurs parasites.
Entre l'immémorial et les fusées.
Entre l'Europe, via la France, et
l'Amérique Latine.
Entre les Nationaux et les immigrés.
Entre le far west et le Droit.

Entre la solidarité (que certains appellent
assistantat) et le chacun pour soi,
la liberté sauvage au pays des bagnes.
Guyane.
Terre et forêt nées de l'eau.
De toutes les eaux possibles.
Une eau qui ne sert, pour l'heure,
qu'à communiquer.
Elle pourrait donner beaucoup plus.
A commencer par l'énergie.
La Guyane est une grande jachère.
Elle a tous les atouts, et d'abord aquatiques,
pour bâtir un vrai développement.

ERIK Orsenna
18. III. 2016

Dans « Fleuves »

**Suite à la mission d'Erik Orsenna, Ambassadeur
de l'Institut Pasteur, en Guyane en mars 2016**



Institut Pasteur de la Guyane

23 Avenue Pasteur
BP 6010, 97306 Cayenne Cedex
France

Tél. : +594(0)594 29 26 00

Fax : +594(0)594 30 94 16

Courriel : contact@pasteur-cayenne.fr

Site internet : www.pasteur-cayenne.fr

Facebook : InstitutPasteurGuyane

YouTube : Institut Pasteur de la Guyane