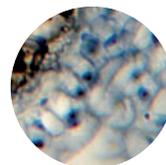
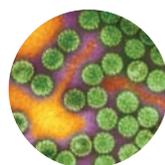


Institut Pasteur de Tunis

Rapport 2011



Sommaire

Edito du Directeur Général	2
L'Institut Pasteur de Tunis.....	4
Gouvernance et comités	5
Liste des laboratoires et services	9
Les chiffres de l'Institut Pasteur de Tunis en 2011	11
Équipes de recherche.....	17
Les 9 nouveaux laboratoires de recherche de l'Institut Pasteur de Tunis	54
Services d'investigation clinique et de santé publique	55
Production de vaccins et de sérums thérapeutiques.....	85
Soutien technique.....	93
Soutien logistique	104
Annexes.....	111

EDITO DU DIRECTEUR GENERAL

Cette année 2011 a été marquée, dès ses premiers jours, par le déclenchement de la **Révolution tunisienne**. Dans ce contexte exceptionnel, l'Institut a maintenu ses activités régulières, malgré une situation parfois difficile. Nous avons participé à l'**élan de solidarité national** dans les semaines qui ont suivi le début de la révolution avec l'organisation de deux journées de don de sang, auxquels ont contribué plusieurs volontaires de l'Institut, et la création d'un comité chargé de la récolte de dons et l'achat de matériel pour deux écoles de l'ouest et du centre du pays.

En 2011, le nombre de manifestations scientifique a enregistré une baisse significative (28 en 2011 / 41 en 2010), principalement en raison de l'annulation de plusieurs événements due à la situation sécuritaire dans le Pays.

Parmi ces événements de 2011, nous avons eu le plaisir d'organiser, en fin d'année, **un séminaire sponsorisé par l'American Association of Advancement in Science (AAAS)**, dont le but était de renforcer la coopération scientifique entre équipes américaines et équipes de la région MENA (Middle-East and North Africa) dans le domaine de la recherche biomédicale. Ce séminaire a été l'occasion de rencontrer le **Dr Peter Agre**, de l'Institut John Hopkins, Bloomberg School and Public Health, Prix Nobel de Biochimie pour sa découverte des « aquaporines » qui nous a fait l'honneur de donner une conférence à l'Institut sur ses travaux.

Nous avons également eu la joie de recevoir le **Dr Jérôme Salomon**, Directeur de la Division Internationale de l'Institut Pasteur à Paris avec lequel des questions relatives aux activités communes des membres du réseau des Institut Pasteur ont été évoquées (recherche transversales, formation et autres programmes).

Dans le domaine de la recherche-développement, l'année 2011 a été une période charnière au cours de laquelle nous avons élaboré **un nouveau contrat-programme** des activités de recherche, avec une recomposition des laboratoires de recherche (LR) et le **passage à neuf laboratoires**. Ce contrat-programme a été validé et confirmé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique en décembre 2011. Quant à la production scientifique, après une croissance régulière et significative durant les dernières années, nous avons une **légère baisse du nombre de publications** de l'IPT réalisées au cours de 2011 par rapport à l'année 2010. En revanche, **l'Impact Factor (IF) moyen ainsi que l'impact de citations sont en augmentation** par rapport à l'année 2010. De plus, **7 nouveaux projets de recherche** à financement spécifiques ont été accordés ce qui porte à 37 le nombre total de projets en cours en 2011. De même, **5 nouveaux brevets** d'invention ont été déposés ou renouvelés dans la même année.

Enfin, et dans le but de **renforcer les équipements des laboratoires**, en plus des investissements réalisés sur les fonds propres de l'IPT, ou les projets de recherche, nous avons pu obtenir un financement de l'ordre de 600.000 DT (sur le budget 2011 du Ministère de la Santé/BEI) et autant pour l'année 2012.

Dans le cadre de nos actions de formation, en plus de notre contribution à l'enseignement universitaire, et postuniversitaire, **notre Institut accueille 175 étudiants** avec, notamment 129 en thèse de doctorat, pour la plupart, en sciences biologique et 36 étudiants en mastère. **144 étudiants ont obtenu leur diplôme** durant l'année 2011. Un chiffre en augmentation de 42% par rapport à l'année 2010 (18 thèses de doctorat en sciences biologiques, 63 mastères, 50 PFE et 8 thèses de doctorat en médecine, 2 en médecine vétérinaire et 3 en pharmacie).

Les activités d'analyses biomédicales et de santé publique, ont connu une croissance significative en 2011. Nos laboratoires et centres de références nationaux ou régionaux (Organisation Mondiale de la Santé, région méditerranée orientale) ont réalisé un chiffre d'affaire d'environ 2.900.000 DT, soit une augmentation de 25% par rapport à l'année 2010.

Concernant la production de BCG et sérums thérapeutiques, nous continuons à subvenir aux besoins nationaux en BCG pour vaccination intradermique, en BCG pour immunothérapie et en sérums thérapeutiques. Le chiffre d'affaire global de l'année 2011 a été d'environ 1.100.000 DT en légère diminution par rapport à l'année 2010.

Enfin, je souhaiterais rendre hommage à notre collègue le Dr Ammar Gasmi qui nous a quitté au début de l'année 2011. Le Dr Gasmi est l'un des premiers biologistes recrutés à l'Institut. Il était le chef de l'unité de biochimie et de pathologie expérimentale.

Pr Hechmi Louzir
Directeur Général de l'Institut Pasteur de Tunis

L'Institut Pasteur de Tunis

Bientôt 120 ans au service de la Santé Publique

Statuts, missions, historique

L'Institut Pasteur de Tunis est un Etablissement Public de Santé et de recherche scientifique placé sous la tutelle du Ministère de la Santé. Son rôle est d'effectuer toutes les enquêtes, missions, analyses ou recherches scientifiques intéressant la santé publique humaine et animale.

Il prépare les produits biologiques (vaccins, sérums) dont la production est nécessaire au pays. L'IPT participe à l'enseignement supérieur en Tunisie par son affiliation avec l'Université Tunis El Manar et collabore avec plusieurs institutions scientifiques étrangères. L'Institut Pasteur de Tunis est également membre du Réseau International des Instituts Pasteur, composé de 32 instituts dans le monde.



Créé en 1893, l'IPT est dirigé de 1903 à 1936 par Charles Nicolle, prix Nobel de médecine en 1928. De 1963 à 1988, le Pr Amor Chadli devient le premier directeur tunisien de l'IPT, après l'indépendance, et fonde la première Faculté de Médecine de Tunisie.

En 1995, l'Institut devient Etablissement Public de Santé ce qui lui permet de développer de nombreux partenariats locaux et internationaux et de renforcer son activité de Recherche.

Santé Publique



La mission du département de santé publique de l'IPT tourne autour de deux activités principales.

La première comporte la vaccination (plus d'une quinzaine vaccins), le conseil aux voyageurs ainsi que le traitement antirabique.

La seconde activité est destinée aux prélèvements et aux examens biologiques courants et spécialisés. Ces analyses sont réalisées dans les 18 laboratoires de diagnostic et de santé publique de l'IPT. La plupart de

ces laboratoires participent à des programmes de santé publique nationaux et internationaux (enquêtes épidémiologiques, suivi des programmes de vaccination et certains sont laboratoires de références nationaux ou régionaux OMS).

Recherche

En 2011, l'activité de recherche de l'IPT se déroule dans 7 laboratoires et 4 unités de recherche. Ces équipes de recherche sont multidisciplinaires (biologistes, hospitalo-universitaires, médecins de la Santé Publique, vétérinaires) et réunissent plus d'une centaine de cadres scientifiques et 160 étudiants.

Nos domaines de recherche :

- Épidémiologie des maladies infectieuses
- Immunologie des maladies infectieuses de l'homme et de l'animal
- Etude des maladies causées par un déficit génétique et/ou immunitaire
- Biochimie/immunologie des venins et toxines
- Développement biotechnologique



Production



L'Institut Pasteur de Tunis produit des vaccins et sérums thérapeutiques pour les besoins du pays. Ses locaux de 700 m² sont conformes aux normes internationales de bonnes pratiques de fabrication. C'est la seule unité de ce type à l'échelle nationale.

Actuellement, l'Institut Pasteur de Tunis produit du vaccin BCG intradermique, du vaccin BCG frais pour immunothérapie du cancer de la vessie, et des sérums thérapeutiques (anti-vipérin, anti-scorpionique et anti-rabique)

Gouvernance et comités

- Le conseil d'administration 6
- Le conseil scientifique 7
- Le comité d'éthique 8

Le conseil d'administration

Ses missions

Selon l'article 3 du décret n° 95-186 du 23 janvier 1995, fixant l'organisation administrative et financière ainsi que les modalités de fonctionnement de l'Institut Pasteur de Tunis. Le conseil d'administration est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir au nom de l'institut conformément à la législation et à la réglementation en vigueur. Il a notamment pour attribution :

- La création, suppression et transformation des services médicaux et pharmaceutiques, des laboratoires de recherche, d'analyse, de production et de contrôle et des unités d'enseignement.
- L'organisation des différents services administratifs et techniques de l'institut et l'établissement de son règlement intérieur.
- L'approbation des contrats-programmes et le suivi de leur exécution, conformément à la législation en vigueur.
- La prise des décisions relatives aux emprunts, conformément à la législation en vigueur.
- L'approbation, dans le cadre de la réglementation en vigueur, de la passation des marchés par le directeur général.

Composition du conseil d'administration

Prénom, Nom	Affiliation, Représentations
Mohamed Hédi Oueslati	Président du conseil d'administration/Ministère de la Santé
Mahrez Ghediri	Ministère des finances
Saloua Boutej	Ministère de l'industrie
Mohamed Néjib El Azhari	Ministère du développement régional
Rachid Gherir	Ministère de l'enseignement et de la recherche scientifique
Ramla Helal El Cherif	Contrôleur d'Etat
Moncef El Mejri	Ministère de l'agriculture des ressources hydrauliques et de la pêche
Henda Triki	Chef de service
Samir Boubaker	Chef de service
Ahlem Amouri	Chef de service
Emna Siala	Représentant des médecins
Boutheina Mardassi	Représentant des scientifiques
Ali Mhenni	Représentant des pharmaciens
Fethi Diouani	Représentant des médecins vétérinaires
Nacer El Ouni	Représentant des ingénieurs
Taoufik Jendoubi	Représentant du corps paramédical

Le conseil scientifique

Ses missions

Selon l'article 10 du décret n° 95-186 du 23 janvier 1995, fixant l'organisation administrative et financière ainsi que les modalités de fonctionnement de l'institut Pasteur de Tunis. Il est institué un conseil scientifique de l'institut Pasteur de Tunis qui a pour mission de :

- donner son avis sur toutes les questions relatives à la politique scientifique de l'établissement, l'organisation, la programmation et le suivi de la recherche, à la production, à l'enseignement et l'encadrement des résidents, des stagiaires et des étudiants.
- donner son avis sur les créations, suppressions et regroupements des laboratoires et sur les propositions de candidature pour les bourses d'étude et de stages à caractère scientifique dans les limites des crédits alloués.
- donner son avis sur les propositions de conventions et de coopération scientifique avec les établissements et réseaux scientifiques nationaux, maghrébins, étrangers ou internationaux.
- répondre à toute demande d'avis scientifique formulée par le ministre de la santé publique ou le conseil d'administration

Composition du conseil scientifique élargi*

Prénom, Nom	Affiliation	Adresse E-mail
Abdelatif Bouadabous	Ministère de l'enseignement et de la recherche scientifique	abdellatif.chihi@fst.rnu.tn
Abdeljelil Ghram	Institut Pasteur de Tunis	abdeljelil.ghram@pasteur.rns.tn
Abderrazak Maaroufi	Institut Pasteur de Tunis	abderrazak.maaroufi@pasteur.rns.tn
Afif Ben Salah	Institut Pasteur de Tunis	afif.bensalah@pasteur.rns.tn
Aïda Bouratbine	Institut Pasteur de Tunis	aida.bouratbine@pasteur.rns.tn
Bob Hohman	National Institutes of Health	rhohman@niaid.nih.gov
Dhafer Laouini	Institut Pasteur de Tunis	dhafer.laouini@pasteur.rns.tn
Habib Kharmachi	Institut Pasteur de Tunis	habib.kharmachi@pasteur.rns.tn
Hechmi Louzir	Institut Pasteur de Tunis	hechmi.louzir@pasteur.rns.tn
Nabil Ben Salah	Ministère de la Santé Publique	nabil.bensalah@rns.tn
Nicole Guiso	Institut Pasteur Paris	nguiso@pasteur.fr
Mehdi Chenik	Institut Pasteur de Tunis	mehdi.chenik@pasteur.rns.tn
Pascale Cossart	Institut Pasteur Paris	pcossart@pasteur.fr
Pr Abdelhak Ben Younes	Ministère de l'agriculture des ressources hydrauliques et de la pêche	benyounes.abdelhak@iresa.agrinet.tn
Samir Boubaker	Institut Pasteur de Tunis	samir.boubaker@pasteur.rns.tn
Taoufik Mabrouk	Glaxo Smith Kline	taoufik.q.mabrouk@gskbio.com

*Selon l'article 12 du décret n° 95-186 du 23 janvier 1995, **le conseil scientifique tient une réunion élargie** à l'occasion de la session annuelle d'évaluation des activités scientifiques de l'établissement. A cet effet, le conseil comprendra, outre ses membres prévus à l'article 11 du présent décret, huit autres membres choisis hors de la communauté scientifique de l'institut, reconnus pour leur compétence dans l'un des domaines de la recherche scientifique et biologique.

Le comité d'éthique

Objectifs et missions

L'Institut Pasteur de Tunis a, depuis 1992, son propre Comité d'éthique.

Ce comité est inscrit au sein du Bureau pour la Protection des recherches sur l'Homme (OHRP) aux Etats-Unis (numéro d'enregistrement IRB00005445, FWA00010074) et s'est engagé, selon cette inscription, à suivre la déclaration d'Helsinki pour la recherche médicale institutionnelle impliquant des sujets humains, y compris la recherche sur du matériel humain et des données identifiables.

Le processus suivi par le comité d'éthique est d'examiner après demande d'autorisation de tous les candidats, leurs protocoles, objectifs et méthodologies.

Le comité d'éthique doit identifier les risques (physiques, psychologiques, sociales et économiques) associés à la recherche, déterminer que ces risques seront minimisés dans la mesure du possible, identifier les bénéfices qu'apporterait cette recherche, déterminer que les risques sont raisonnables par rapport aux effets bénéfiques sur les sujets ainsi que l'importance du gain en connaissance et d'assurer que les sujets potentiels seront informés de manière précise et juste des risques ou inconforts et les bénéfices escomptés de cette recherche.

Le comité d'éthique s'assure que les informations (formulaire de consentement éclairé) seront présentées aux sujets dans une langue qu'ils puissent comprendre. Les explications et les formulaires doivent être traduits dans la langue maternelle des sujets (en arabe). Une copie en français ou en anglais, selon l'organisme de financement, devrait également être donnée au comité. En fonction de tous ces paramètres, le comité d'éthique donnera sa décision : approbation, sous réserve d'approbation (en demandant au demandeur de réviser son protocole à la suite des recommandations du comité) ou refus.

Composition du comité

Le comité est composé de 5 membres :

- Pr Samir Boubaker, Président du comité d'éthique, Chef du laboratoire d'anatomo-pathologie et Professeur à la Faculté de Médecine de Tunis
- Dr Abdeljelil Ghram, vétérinaire, PhD, chef du laboratoire de microbiologie vétérinaire
- Dr Mohamed El Ayeb, biologiste, chef du laboratoire des Venins et Toxines
- Pr Mohamed Chahed, vétérinaire, PhD, Directeur de l'Observatoire National des maladies émergentes
- Dr Mouna Hayett, sociologue, enseignante à l'Institut Supérieur des Sciences Humaines de Tunis

Liste des laboratoires et services

Laboratoires et unités de recherche

LABORATOIRES ET UNITES DE RECHERCHE	RESPONSABLE
Laboratoire de Recherche d'épidémiologie et d'écologie parasitaire	Ikram Guizani ikram.guizani@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Recherche d'immunopathologie, vaccinologie et génétique moléculaire	Ridha Barbouche ridha.barbouche@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Recherche Venins et Toxines	Mohamed El Ayeb mohamed.elayeb@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Recherche de Microbiologie vétérinaire	Abdeljelil Ghram Abdeljelil.ghram@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Recherche « Hépatites et maladies virales épidémiques »	Henda Triki henda.triki@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Recherche « parasitoses émergentes »	Aïda Bouratbine aida.bouratbine@pasteur.rns.tn
Laboratoire Hématologie Moléculaire et Cellulaire	Salem Abbes salem.abbes@pasteur.rns.tn
Unité de Recherche sur l'« Exploration Moléculaire de Maladies Orphelines d'Origine Génétique »	Sonia Abdelhak Sonia.abdelhak@pasteur.rns.tn
Unité de Recherche sur les Papillomavirus Humains	Emna Ennaifer Emna.jerbi@pasteur.rns.tn
Unité de Recherche « Typage et génétique des mycobactéries »	Helmi Mardassi helmi.merdassi@pasteur.rns.tn
Unité de recherche en biochimie et pathologie expérimentale	Habib Karoui Habib.karoui@pasteur.rns.tn
Unité de développement de bioprocédés	Héla Kallel Hela.kallel@pasteur.rns.tn
Unité d'écologie des systèmes vectoriels	Elyes Zhioua Elyes.zhioua@pasteur.rns.tn
Service d'épidémiologie médicale	Àfif Ben Salah afif.bensalah@pasteur.rns.tn

Services d'investigation clinique et de santé publique

LABORATOIRE ET SERVICES	RESPONSABLE
Laboratoire Central de biologie médicale	Slim Ben Ammar slim.benammar@pasteur.rn.tn
Laboratoire d'Immunologie Clinique	Mélika Ben Ahmed malika.benahmed@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Cyto-immunologie	Ridha Barbouche Ridha.barbouche@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Contrôle des eaux et Denrées Alimentaires	Ridha Ben Aissa ridha.benaissa@pasteur.rns
Laboratoire de Virologie Clinique	Henda Triki henda.triki@pasteur.rns.tn
Laboratoire des Mycobactéries	Helmi Mardassi helmi.merdassi@pasteur.rns.tn
Laboratoire d'Anatomo-Pathologie Humaine et expérimentale	Samir Boubaker samir.boubaker@pasteur.rns.tn
Laboratoire De Radio-Immunologie	Fattouma B'chir fattouma.bchir@pasteur.rns.tn
Laboratoire de la Rage	Habib Kharmachi habib.kharmachi@pasteur.rns.tn
Service des Vaccinations Internationales et anitrabique	Samy Khoufi samy.khoufi@pasteur.rns.tn
Services des consultations externes	Radhia Ammi radhia.ammi@pasteur.rns.tn
Laboratoire d'Hématologie	Samia Mnif samia.mnif@pasteur.rns.tn
Laboratoire des Mycoplasmes	Boutheina Mardassi boutheina.mardassi@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Parasitologie Clinique	Aïda Bouratbine aida.bouratbine@pasteur.rns.tn
Laboratoire Histologie et Cytogénétique	Ahlem Laamouri ahlem.amouri@pasteur.rns.tn
Laboratoire des Toxines Alimentaires	Riadh Kharrat riadh.kharrat@pasteur.rns.tn
Laboratoire de Pathologie Animale	Abdeljelil Ghram Abdeljelil.ghram@pasteur.rns.tn
Laboratoire de médecine nucléaire	Chokri Maktouf Chokri.maktouf@pasteur.rns.tn

Production de vaccins et sérums thérapeutiques

SERVICE	RESPONSABLE
Direction de la Production	Ali Mhenni ali.mhenni@pasteur.rns.tn
Responsable de la fabrication des vaccins BCG	Nizar Laabidi nizar.laabidi@pasteur.rns.tn
Responsable de la fabrication des sérums thérapeutiques	Ines Ksentini ines.ksentini@pasteur.rns.tn
Laboratoire contrôle qualité	Houda Hmida houda.hmida@pasteur.rns.tn
Validation des équipements et formation	Dorra Ben Abdelsselem dorra.benabdelsselem@pasteur.rns.tn
Audit et gestion documentaire	Nadia Balti nadia.balti@pasteur.rns.tn
Service de production des plasmas bruts	Sana Bachraoui sana.bachraoui@pasteur.rns.tn
Sous-direction de maintenance préventive et corrective	Naceur El Ouni naceur.elouni@pasteur.rns.tn
Unité de recherche et développement pour l'amélioration des process	Emna Ben Snoussi emna.bensnoussi@pasteur.rns.tn

Soutien technique

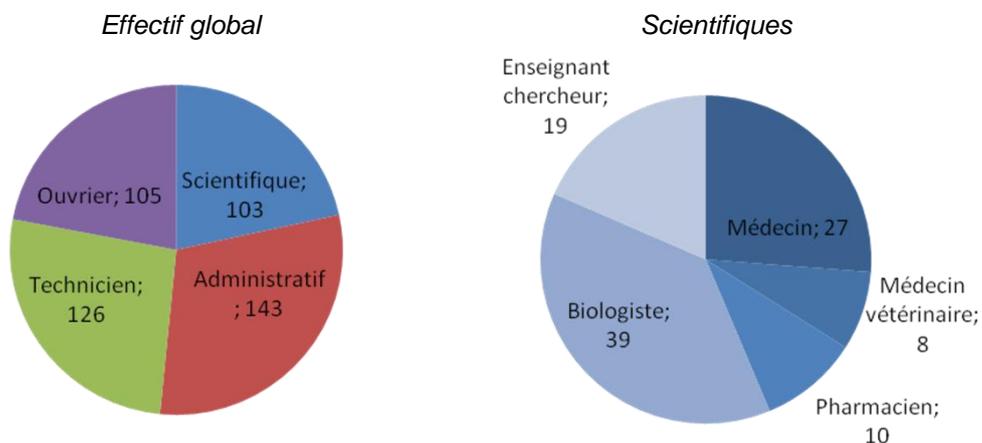
SERVICE	RESPONSABLE
Unités animales	Zakaria Ben Lasfar zakaria.benlasfar@pasteur.rns.tn
Cytométrie en flux	Ridha Barbouche Ridha.barbouche@pasteur.rns.tn
Séquençage de l'ADN	Sonia Abdelhak Sonia.abdelhak@pasteur.rns.tn
Typage génétique	Sonia Abdelhak Sonia.abdelhak@pasteur.rns.tn
Plateforme protéomique	Sayda Kamoun sayda.kamoun@pasteur.rns.tn
Direction technique	Sonia Khayat Sonia.khayat@pasteur.rns.tn
Service de production de milieux de culture et réactifs	Ridha Ben Aïssa/Haïfa Ben Sedrine

Soutien logistique

SERVICE	RESPONSABLE
Service d'information scientifique et publications	Habib Karoui habib.karoui@pasteur.rns.tn
Service assurance qualité	Khaoula Saïdi khaoula.saïdi@pasteur.rns.tn
Unité de communication	Hichem Ben Hassine hichem.benhassine@pasteur.rns.tn
Unité de veille aux appels à projets et publications	Najet Hadhri najet.hadhri@pasteur.rns.tn
Unité de transfert technologique et valorisation des résultats de la recherche	Oussama Ben Fadhel oussama.benfadhel@pasteur.rns.tn
Service informatique	Mounir Dbouba mounir.dbouba@pasteur.rns.tn
Unité de métrologie	Sonia Khayat Sonia.khayat@pasteur.rns.tn

Les chiffres de l'Institut Pasteur de Tunis en 2011

Ressources humaines

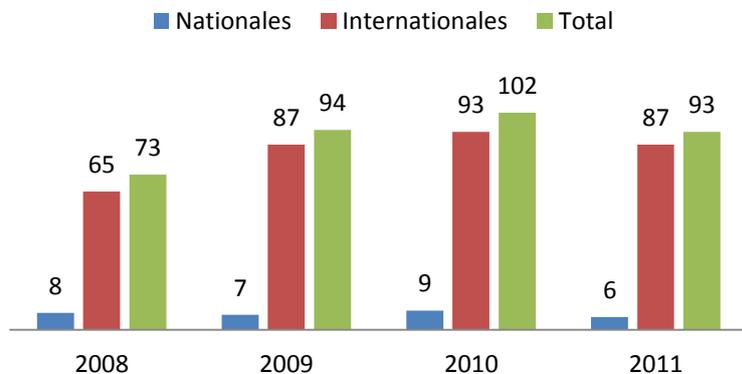


Depuis 2010, l'effectif global a augmenté de 5%

Source : Bilan Social de l'Institut Pasteur de Tunis
Chiffres comprenant le personnel statutaire et contractuel

Publications

Nombre des publications



Pour consulter la liste des publications en 2011, vous pouvez vous reporter aux annexes du rapport

Après une augmentation constante durant plusieurs années, on observe une baisse de 9% du nombre des publications de l'Institut Pasteur de Tunis. Par ailleurs, 7 des 93 publications de l'année 2011, sont « in press ».

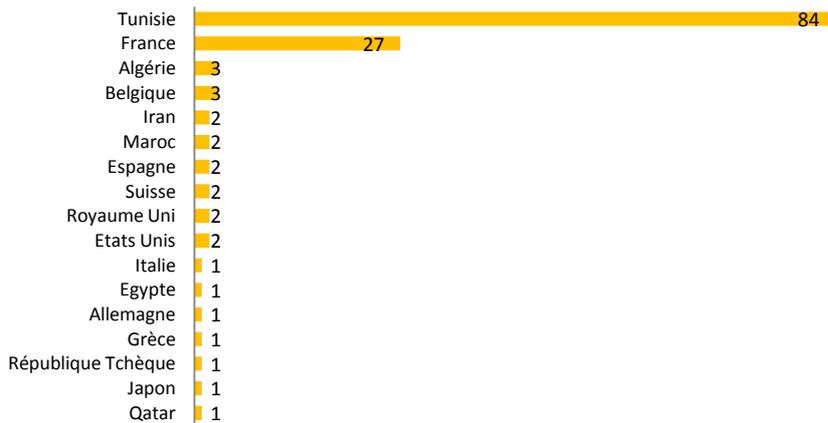
Source : Scopus et Institut Pasteur de Tunis

Impact facteurs des publications

Nombre de revues	67
Revue impactées	60
IF 0-2	43
IF 3-4	14
IF >4	1
IF moyen	2,29

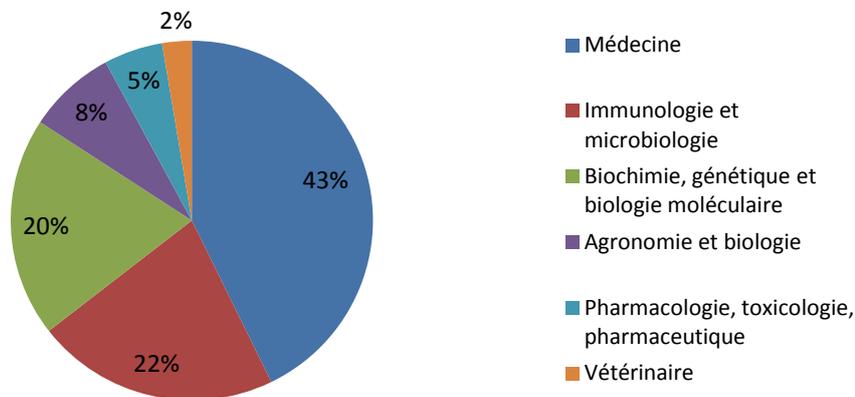
Source : Institut Pasteur de Tunis

Collaborations internationales



Source : Scopus

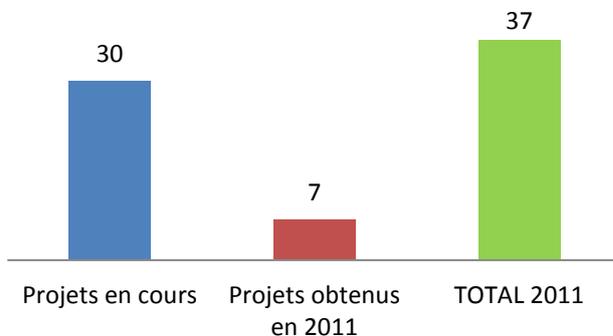
Publications par domaines de recherche



Notons que les mêmes publications peuvent être référencées dans différents domaines

Source : Scopus

Projets de recherche

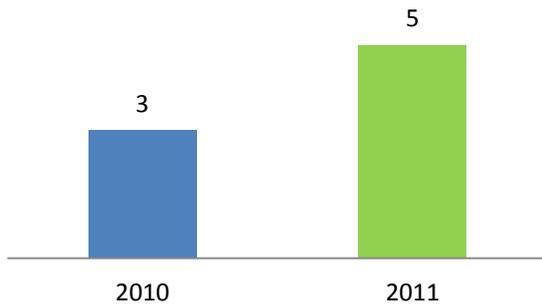


Pour consulter la liste des projets de recherche en 2011, vous pouvez vous reporter aux annexes du rapport

Les 37 projets de recherche en cours ou obtenus en 2011 sont financés par 22 bailleurs de fonds nationaux et internationaux, dont le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, la Commission européenne, l'OMS, le NIH, le Réseau International des Instituts Pasteur...

Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

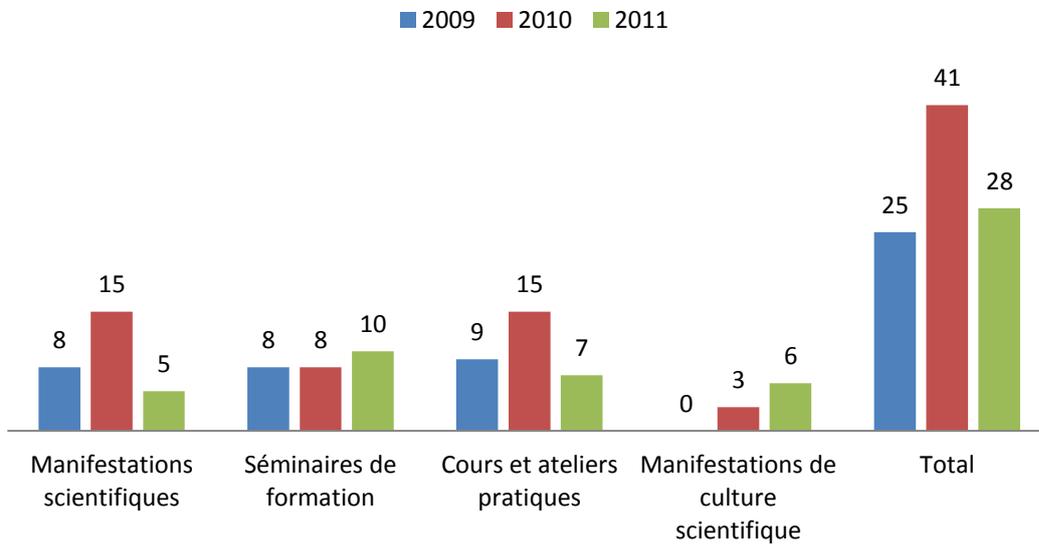
Brevets acquis ou contrats de valorisations



Pour consulter la liste des brevets ou contrats de valorisation en 2011, vous pouvez vous reporter aux annexes du

Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

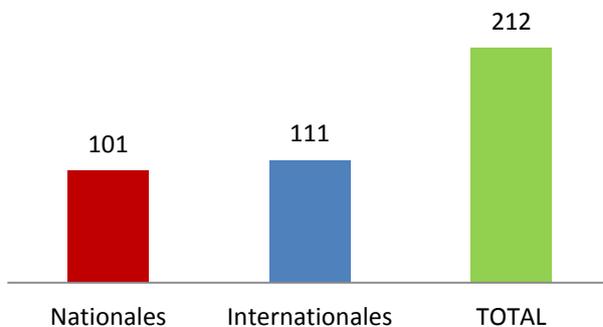
Événements (organisation ou contribution à l'organisation)



On observe une forte baisse du nombre d'événements en 2011, principalement en raison de l'annulation de plusieurs manifestations due à la situation sécuritaire dans le pays. Ces événements ont été, pour la plupart, reportés à l'année 2012.

Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

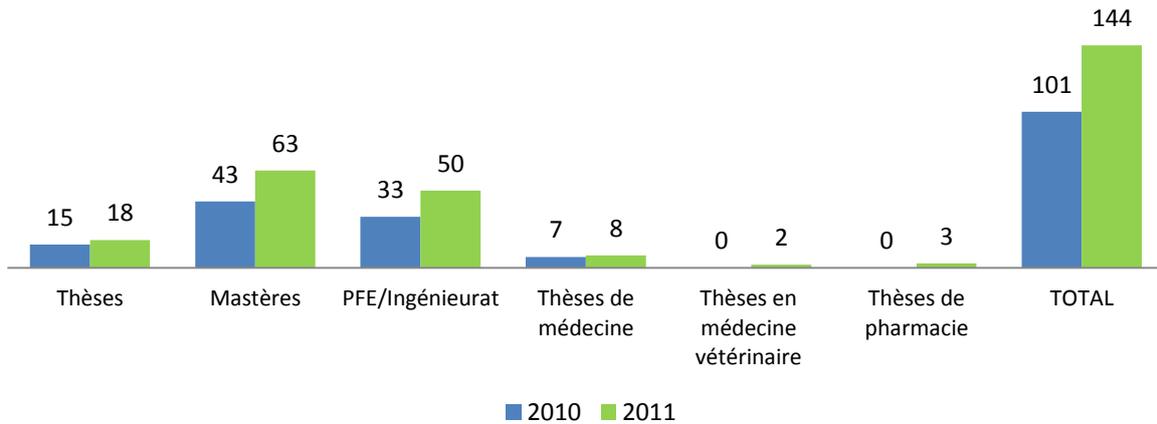
Communications orales et affichées



Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

Etudiants

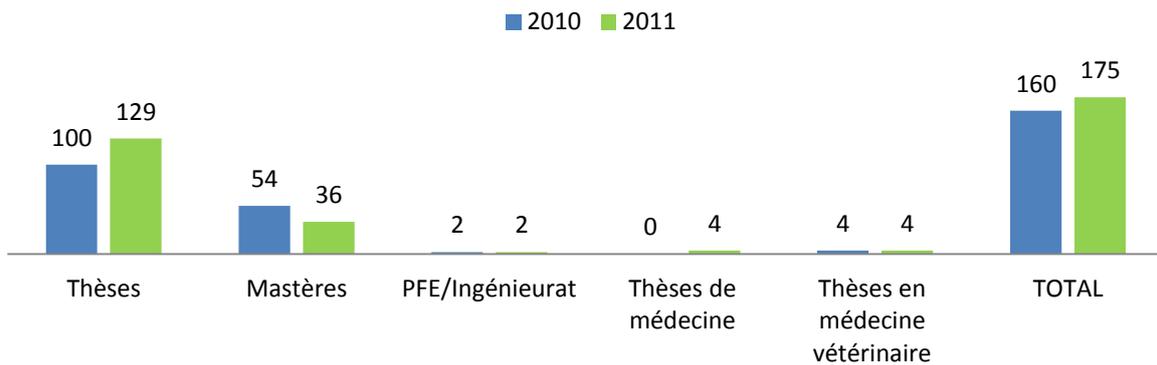
Diplômes soutenus



On observe une très forte augmentation du nombre de diplômés en 2011 (42% de plus qu'en 2010), notamment en Mastère et Projet de Fin d'Etudes/Ingénieur.

Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

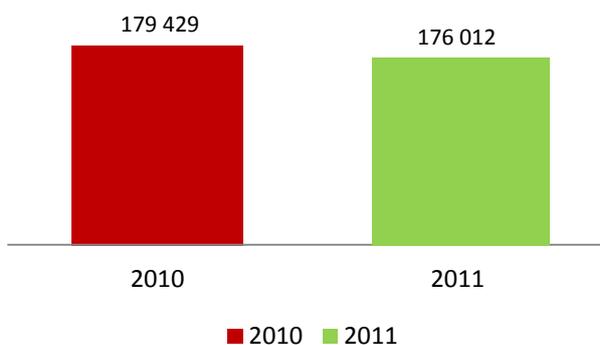
Diplômes en cours/Nombre d'étudiants



On constate également une augmentation du nombre d'étudiants de près de 10% en 2011, avec une très forte croissance du nombre d'inscrits en thèse (+29%)

Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

Nombre d'analyses et tests réalisés et nouvellement introduits

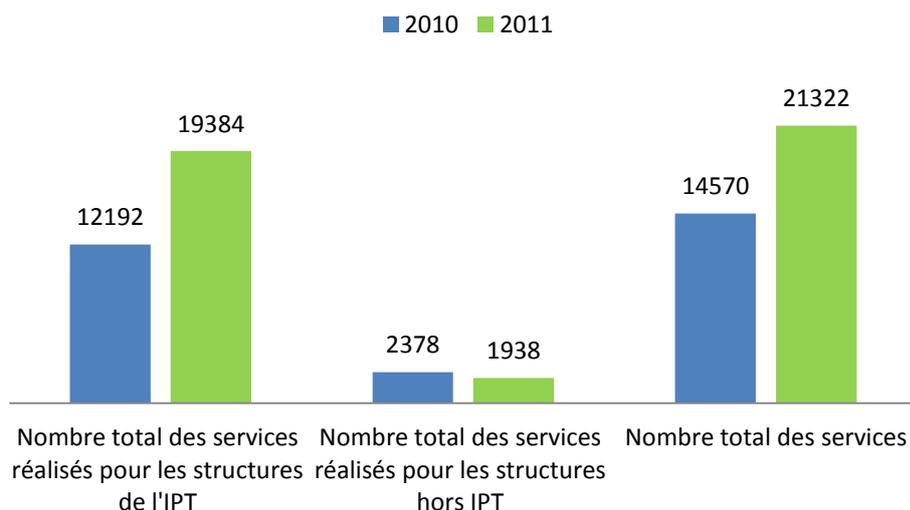


Ces chiffres comprennent toutes les analyses réalisées par les 18 laboratoires d'analyse de l'Institut ainsi que les vaccinations réalisées par le service des vaccinations internationales.

Par ailleurs, **11** analyses et tests ont été nouvellement introduits, dont certains sont le fruit de recherches réalisées à l'Institut Pasteur de Tunis

Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

Services réalisés



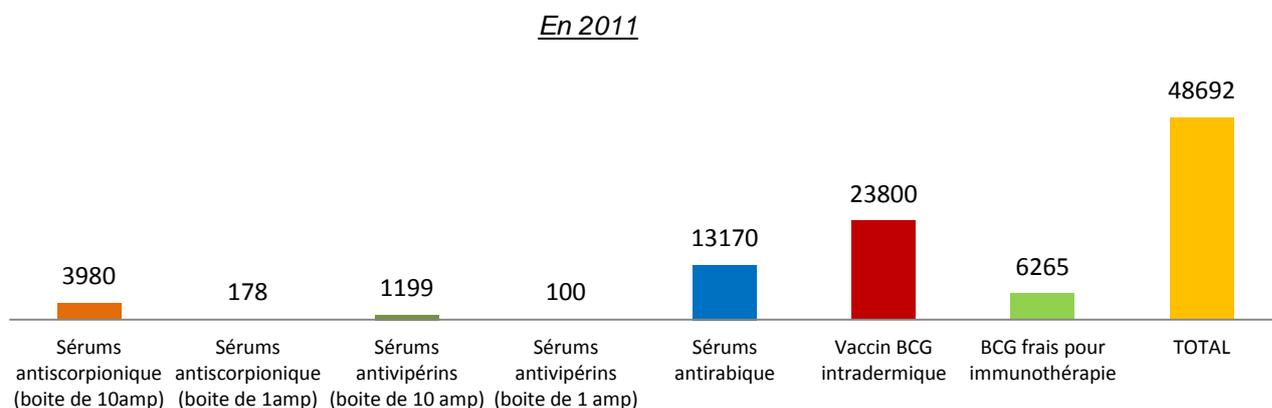
Ces services sont réalisés dans le cadre des activités des services commun (soutien technique) et de certaines activités des laboratoires d'analyse, notamment les laboratoires de référence nationaux et régionaux OMS.

1 service a été nouvellement introduit

Le chiffre d'affaire global de ces activités de Santé Publique s'élève à **2 923 837 DT** en 2011, alors qu'il s'élevait à **2 350 391 DT** en 2010. Soit une augmentation de près de 25%

Source : Rapports des laboratoires et services et la direction financière de l'Institut Pasteur de Tunis

Nombre de doses vendues



Produits issus de l'activité de production de vaccins et sérums de l'Institut Pasteur de Tunis

Le chiffre d'affaire global de la vente de vaccins et sérums, s'élève à **1 092 776 DT** en 2011, alors qu'il s'élevait à **1 249 883 DT** en 2010. Soit une baisse de près de 13%.

Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

Autres chiffres

58 conférences données par des scientifiques de l'IPT en Tunisie et à l'étranger.

29 vacations et cours rémunérés

89 participations à des jurys

33 participations à des commissions

53 formations continues (**25** en Tunisie et **28** à l'étranger)

Source : Rapports des laboratoires et services de l'Institut Pasteur de Tunis

Équipes de recherche

LABORATOIRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET D'ÉCOLOGIE PARASITAIRE.....	18
LABORATOIRE D'IMMUNOPATHOLOGIE, VACCINOLOGIE ET GÉNÉTIQUE MOLECULAIRE.....	20
LABORATOIRE DES VENINS ET TOXINES.....	22
LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE VÉTÉRINAIRE.....	25
LABORATOIRE « HÉPATITES ET MALADIES VIRALES ÉPIDÉMIQUES ».....	28
LABORATOIRE « PARASITOLOGIE MÉDICALE, BIOTECHNOLOGIES ET BIOMOLÉCULES ».....	31
LABORATOIRE D'HÉMATOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE.....	33
UNITÉ DE RECHERCHE « MALADIES ORPHELINES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE ».....	36
UNITÉ DE RECHERCHE « PAPILLOMAVIRUS HUMAIN ».....	39
UNITÉ DE RECHERCHE « TYPAGE ET GÉNÉTIQUE DES MYCOBACTÉRIES ».....	40
UNITÉ DE BIOCHIMIE ET PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE.....	42
UNITÉ DE DÉVELOPPEMENT DE BIOPROCEDES.....	45
UNITÉ D'ÉCOLOGIE DES SYSTÈMES VECTORIELS.....	49
SERVICE D'ÉPIDÉMIOLOGIE MÉDICALE.....	51

LABORATOIRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET D'ÉCOLOGIE PARASITAIRE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Guizani Ikram	Biologiste Principal/Chef du laboratoire
Ben Aderrazak Souha	Biologiste
Kaabi Belhassen	Biologiste
Fathallah-Mili Akila	Maître de conférences hospitalo-Universitaire agrégée
Barhouni Mourad	Biologiste adjoint contractuel
Saidi Khaoula	Pharmacien Principal Responsable de l'Unité Assurance Qualité de l'IPT
Guerbouj Khedher Souheila	Maitre Assistant
Chemkhi Jomaa	Technicien Supérieur Major/Surveillant du laboratoire
Bassoumi-Jamoussi Imen	Ingénieur Principal, membre du service des Unités animalières
Chakroun Ahmed	Ingénieur Principal
Saadi Ben Aoun Yusr	Ingénieur Principal
Sahli Atef	Ingénieur Principal
Zoghلامي-Bouchrara Chema	Gestionnaire
Chakroun –Abroug Rym	Médecin Spécialiste
Sellami – Krichen Amina	Médecin Spécialiste
Yaacoub Alia	Résidente / Etudiante en Mastère
Helal Abdallah	Ouvrier
Souguir Hejer	Etudiante en Master
Jilassi Manel	Etudiante en Master
Yaacoub Alia	Etudiante en Master
Gargouri- Khemekhem Souhir	Etudiante en Master
Kraiem Mongia	Etudiante en Master
Chamekh Latifa	Etudiante en Master
Chihi Amal	Etudiante en Master
Mkada Imen	Etudiante en thèse es Sciences
Harigua Emna	Etudiante en thèse es Sciences
Abid Hela	Etudiante en thèse es Sciences
Kaffela Manel	Etudiante en thèse es Sciences

Présentation générale des activités du laboratoire

Les activités du laboratoire en matière de recherche sur les leishmanioses en 2011 ont été poursuivies en continuité avec l'année 2010 et en préparation des activités annoncées pour le contrat programme du nouveau laboratoire (Laboratoire d'Epidémiologie Moléculaire et Pathologie Expérimentale Appliquée aux Maladies Infectieuses LR11IPT04). Elles s'organisent aussi dans le cadre de collaborations nationales et internationales (financements MERST, AIEA, CRDF, AUF).

A- Etude génétique des parasites du genre *Leishmania* :

A-1 : Mise en place de marqueurs moléculaires et procédures pour l'étude génétique fine des parasites :

Certains marqueurs génomiques préalablement décrits ont été sélectionnés pour une validation à des fins de caractérisation taxonomique ou génétique des parasites y compris dans des prélèvements biologiques. Deux catégories de marqueurs ont été ainsi étudiés : marqueurs correspondant à des séquences non codantes (A. Yacoub, Y. Saadi, M. Kraiem, A. Chakroun, A. Fathallah Mili, I. Guizani ; I. Mkada, A. Chakroun, I. Guizani), marqueurs correspondant à des antigènes de surface et cibles codantes (L. Chemkhi, A. Chihi, A. Fathallah Mili, A. Chakroun, I ; Guizani, S. Guerbouj).

Pour les besoins très spécifiques de l'étude génétique des parasites du genre *Leishmania*, divers nouveaux marqueurs moléculaires correspondant à des SNP et à des microsatellites ont été développés par la mise en place de PCR et analyse par séquençage. Plus de 40 nouveaux

marqueurs ont ainsi été développés (A. Sahli, M. Barhoumi, I. Guizani). Par ailleurs, nous avons établi des techniques de clonage rapide des parasites (I. Bassoumi, Y. Saadi, S. Guerbouj, A. Fathallah Mili, I. Guizani).

Ces travaux sont effectués en collaboration avec des équipes Tunisienne (Pr. Moncef Ben Said) et Algérienne (Dr. Z. Harrat)

A-2 : Application et validation de marqueurs pour l'étude génétique des parasites du genre *Leishmania* :

Un large échantillonnage de parasites a été organisé et les ADN ont été extraits pour être analysés par séquençage des PCR développées afin de mettre en place les outils nécessaires à l'étude des populations de parasites qui circulent dans la région MENA et de déterminer leur mode de propagation (M. Barhoumi, Y. Saadi, I. Bassoumi, A. Fathallah Mili, I. Guizani) en collaboration avec des équipes américaines (Drs. D. Sacks & M. Grigg) et algérienne (Dr. Z. Harrat).

B- Nouvelles générations d'outils de diagnostic moléculaire des leishmanioses :

Des outils de diagnostic moléculaires simples, rapides et fiables sont ciblés. Cette activité est bien avancée et des prototypes de kits sont en cours de mise en place en collaboration avec Skuldtech (Dr. D. Piquemal) pour leur transfert pour validation en conditions routinières. Des développements R&D sont en cours qui incluent la mise en place de puces à ADN et des amplifications isothermes (Y. Saadi, H. Souguir, A. Chakroun, S. Guerbouj, A. Fathallah Mili, I. Guizani ; M. Chaouech, S. Ben Abderrazak, I. Guizani). Une déclaration d'invention relative à certaines des cibles utilisées pour développer ces tests, transmise en Janvier 2010 à la DARI (IP) est encore en souffrance attendant la mise en place d'une convention entre l'IPT et l'IP.

C- Caractérisation génétique, moléculaire, et fonctionnelle de protéines parasitaires de *Leishmania infantum* et validation de leur intérêt pour la lutte anti-leishmanienne:

C-1 : Etude de la protéine eIF4A de *Leishmania*, LeIF :

Cette protéine présente un intérêt vaccinal prouvé dans la littérature et nos travaux ont permis sa caractérisation biochimique et génétique ainsi que l'étude de certaines propriétés immunologiques. Cette étude s'est poursuivie pour mieux caractériser l'effet adjuvant de cette protéine et son interaction avec le macrophage (M. Barhoumi, I. Guizani) en collaboration avec une équipe hellénique (Dr. E. Dotsika). Par ailleurs, dans le cadre de sa validation en tant que cible pour la thérapie, nous avons initié l'étude structurale *in silico* de cette protéine par modélisation et dynamique moléculaires afin d'en définir les parties à cibler pour le développement de petites molécules (E. Harigua, M. Barhoumi, I. Guizani) en collaboration avec une équipe française (Drs. M. Nilges) et Ariana Pharma (Dr. M. Afshard). Afin de produire cette protéine en grande quantité, nous avons initié sa production à partir de levures (S. Khemakhem Gargouri, I. Guizani, M. Barhoumi) en collaboration avec le CBS (Dr. R. Mokdad- Gargouri).

C-2 : Etude de la protéine Methylthioadénosine phosphorylase, MTAP :

Cette protéine présente un intérêt pour la thérapie. Nos travaux visent à sa caractérisation comparée *in silico* afin d'en définir les caractéristiques uniques (H. Abid, M. Kaffela, T. Mejri, I. Guizani). Un essai enzymatique a par ailleurs été mis en place pour étudier les propriétés biochimiques de cette protéine, et son clonage d'expression a été initié (M. Kaffela, L. Borchani, T. Mejri, I. Guizani).

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

- 2 publications internationales
- 3 communications internationales (orales et affichées)
- 2 projets de recherche internationaux en cours
- 2 brevets d'invention acquis et contrats de valorisation
- 3 diplômes soutenus
- 9 diplômes en cours

LABORATOIRE D'IMMUNOPATHOLOGIE, VACCINOLOGIE ET GENETIQUE MOLECULAIRE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Barbouche Ridha	Professeur hospitalo-universitaire/Chef du laboratoire
Louzir Hechmi	Professeur hospitalo-universitaire
Dellagi Koussay	Professeur hospitalo-universitaire
Ben Mustapha Imen	Assistant hospitalo-universitaire
Laouini Dhafer	Biologiste Principal
Bahloul Chokri Guizani Lamia Chenik Mehdi Mousli Mohamed Garnaoui Amel Houimel Mehdi Sassi Atfa Ben Kahla Alia	Biologiste
Bahi Narges Essafi Makram Ben Abdesslem Chaouki Guorfali Fatma Zahra	Biologiste adjoint Biologiste adjoint contractuel Biologiste adjoint contractuel
Bousoffara Thouraya (Contractuel) Naouar Ikbel (Contractuel) Kammoun Saïda (Post Doc)	Maitre Assistant
Ben Hassouna Nabiha	Technicien Supérieur Principal
Chater Saloua	Technicien Supérieur Major Secrétaire/ Surveillante du laboratoire
Bali Aymen (Contractuel)	Ingénieur Principal
Millet Aurelie (Contractuel)	Ingénieur
Ajmi Monia	Ouvrier
Cherif Chayma Idoudi Faten Chebbi Hager Seni Nadia Ben Hamouda Zouhour Boujaama Anis Zaghdoud Leïla Ben Hammada Cherif Gabsi Sarra	Etudiant en Master
Abdeladhim Maha Attia Hanen Ben Farhat Khaoula Ben Khalef Nour Eddine Chamekh Rym Guedira Kaïs Haoues Meriem Kammoun Rebai Wafa Markikou Wafa Marzouki Souamay Mkannez Ghada Moussa Arwa Naouar Ikbal Ouadhani Hanen Oualha Rafeh Rabhi Sameh Refai Amira Sghaier Rabiaa Manel Smandi Sondos Souai Ousama	Etudiant en thèse es Sciences

Présentation générale des activités du laboratoire

Le laboratoire d'Immunopathologie, Vaccinologie et Génétique Moléculaire (LIVGM) a été reconnu comme Laboratoire de Recherche MERST (LR00SP06) en 2000. Il a été créé et dirigé par le Pr Koussay Dellagi jusqu'à son départ en détachement à l'étranger en Avril 2007. La direction par intérim a été alors confiée au Pr Hechmi Louzir jusqu'à sa nomination à la Direction Générale de l'Institut Pasteur de Tunis en Juillet 2007. Depuis cette date et jusqu'à fin Décembre 2011 la direction par intérim a été assurée par le Pr Mohamed Ridha Barbouche.

Les thématiques principales du laboratoire ont été l'étude de la relation hôte-pathogène dans plusieurs modèles de pathologies infectieuses et notamment les leishmanioses, la tuberculose et la rage. Le laboratoire a été évalué par le CNEAR pour ses activités au cours des deux mandats 2001-2004 et 2005-2008 et a été reconduit à chaque fois avec une excellente appréciation. Il a continué son travail jusqu'à la fin 2011 qui a été marquée par la signature par l'Institut Pasteur de Tunis et par le MERST du nouveau contrat de recherche institutionnel et la création des nouveaux laboratoires.

Cette étape importante a été associée à une restructuration par rapport aux thématiques de recherche et au personnel scientifique impliqué. Une grande partie des chefs de projets du LIVGM se sont associés à d'autres collègues de l'Institut pour créer le nouveau laboratoire de recherche LR11IPT02 ou Laboratoire de transmission, contrôle et immunobiologie des infections.

L'année 2011 aura donc été une année charnière au cours de laquelle les différentes équipes se sont préparées pour les nouvelles structures dont l'avènement a été retardé jusqu'à la fin de l'année en raison des événements exceptionnels qu'a connus le pays. Les objectifs du laboratoire ont néanmoins été poursuivis, de nouveaux projets à financement Européen (sur la tuberculose) mais aussi du NIH (sur la leishmaniose) et de l'Institut Pasteur (leishmaniose et susceptibilité génétique aux infections) ont été obtenus et ceux existants ont été poursuivis. Une vingtaine de publications dans des revues internationales sont venues couronner les activités de recherche menées. L'activité d'encadrement s'est également poursuivie avec un nombre significatif de thésards mais aussi une importante activité de formation par des stages à l'étranger rentrant dans le cadre des programmes de recherche collaboratifs du laboratoire

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

21 publications internationales

12 communications nationales et **8** communications internationales (orales et affichées)

6 projets de recherche internationaux en cours

2 projets de recherche internationaux obtenus

8 diplômes soutenus

11 diplômes en cours

4 organisations ou participations à l'organisation d'événements nationaux et internationaux

LABORATOIRE DES VENINS ET TOXINES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
El Ayeb Mohamed	Biologiste Principal/Chef du laboratoire
Kharrat Riadh	Biologiste Principal
Naziha Marrakchi	Professeur de l'enseignement supérieur
Balkiss Bouhaouala-Zahar	Professeur de l'enseignement supérieur
Rym Benkhalifa	Biologiste
Najet Srairi	Biologiste
Daoud Salma	Maître Assistante
Sarray Sameh	Maître Assistante
Borchani Lamia	Maître Assistante
Bazaa Amine	Biologiste adjoint
Issam Hmila	Biologiste adjoint contractuel
Amani Cheik	Biologiste adjoint
Saoussen Bellalouna	Technicien supérieur/Surveillante
Chagour Thouraya	Technicien supérieur
Amen Allah Ellifi	Technicien supérieur contractuel
Ben Chaben Bechir	Ouvrier
Ben Abderrazek Rahma	Post- Doc
Maatoug Riadh	Etudiants en thèses Sciences
Rjeibi Ilhem	
El Fessi Rym	
Jed Jbeli	
Landolsi Zied	
Bellalouna Saoussen	
Tlatli Rym	
Abidi Naima	
Morjen Maram	
Raibi Sana	
Bairam Douja	
Abdelkafi Zeineb	
Fekih Sonia	
Othman Housseem Eddine	
Ben Mabrouk Hazem	
Bellakhel Mouna	
Saarya Ichrak	
Rym HASSIKI	
Souhir Gargouri Khamekhem	
Tourki Bochra	
Jlassi Abir	
Ferchichi Asma	
Ben Cheikh Marwa	

Présentation générale des activités du laboratoire

Trois programmes majeurs ont fait l'objet de la recherche conduite au laboratoire des Venins et Toxines :

- Les Biomolécules antitumorales et/ou anti-angiogéniques, agissant via les intégrines (Programme I).
- Les Biomolécules spécifiques de canaux ioniques et autres récepteurs associées à des pathologies identifiées (Programme II).
- Immunothérapie anti-scorpionique. (Programme III).

*Dans le cadre du Programme I, nous avons poursuivi la caractérisation moléculaire, le clonage et l'expression d'une phospholipase A2 de Macrovipera lebetina dans des cellules humaines HEK 293. Cette expression a été vérifiée par immunoblotting. Nous nous sommes, également intéressés à identifier, par mutagenèse dirigée, le site ou la séquence de la pLA2 qui est impliquée dans l'interaction avec l'intégrine. On s'est proposé d'étudier les effets antitumoraux et *pro-apoptotiques* de deux desintégrines du venin de Cerastes cerastes. Les activités antitumorales montrent qu'elles inhibent l'adhésion des cellules gliomateuses U87 sur le fibrinogène et sur la fibronectine avec des IC50 comprises entre 5 et 10 nM. Elles inhibent aussi la migration des cellules U87 avec une IC50 de 0.1 nM. Elles montrent un potentiel *pro-apoptotique en induisant la mort programmée des cellules U87 à partir de la dose de 10 nM après 16 heures d'incubation*. L'analyse quantitative par FACS nous a permis de constater que plus de 60% de cellules traitées entrent en apoptose. Ces résultats sont confirmés par microscopie à fluorescence et par le test de dégradation de l'ADN génomique.*

Enfin, nous avons purifié et caractérisé une protéine de faible masse moléculaire (7691,7Da). Cette dernière appartient à la famille des inhibiteurs des protéases à sérine type Kunitz-like. Ce peptide inhibe totalement l'adhésion des cellules U87 sur le fibrinogène et fibronectine à une dose de 1 µM. Cet effet est dose dépendant avec une IC50 de l'ordre de 250 nM.

Cette protéine inhibe également l'invasion des cellules U87. Cette inhibition est dose dépendante avec une IC50 de l'ordre de 500 nM. La vidéo microscopique de migration cellulaire a montré que la protéine utilisée à une dose de 1 µM diminue la vitesse de migration et la persistance de la direction des cellules. Elle induit également un changement morphologique, on remarque notamment la disparition de la lamellipode qui dirige la migration de la cellule ce qui explique en fait l'absence d'orientation de la cellule traitée. D'autres travaux sont en cours de réalisation dans le but de mettre en évidence le mécanisme d'action et de tester son effet sur la dynamique des microtubules et les contacts focaux.

Dans le cadre du programme II, nous avons purifié et caractérisé une toxine courte composée de 38 acides aminés et très faiblement représentée dans le venin de Buthus occitanus. Elle est réticulée par 3 ponts disulfures et sa masse moléculaire est de 4035,95 Da. Cette molécule native et synthétique est plus active sur les canaux Kv 1.3 cibles pour une immunosuppression que les canaux Kv 1.1 et Kv 1.2. Du venin d'Androctonus australis, nous avons purifié une toxine très faiblement représentée (0.05%) active sur les canaux chlore. La molécule native et synthétique est active sur l'invasion et la migration des cellules gliomateuses. Du même venin et à partir de la fraction non toxique nous avons réussi à purifier par HPLC une molécule de 7117,53 Da. Elle est capable à 20 µg/ml d'augmenter les courants Kv 7.4 de 88.4% (+/- 7.2, n=8 à 40 mv). Cette molécule n'exprime aucun effet sur les canaux Kv 7.1, Kv 7.2, Kv 1.1. Elle cible donc des sous types de canaux impliqués dans l'audition.

Dans le cadre du programme III portant sur l'immunothérapie anti-scorpionique et des travaux de recherche entamés dans le but de développer une meilleure alternative à l'utilisation des fragments d'anticorps de chevaux pour le traitement des envenimés, nous avons procédé à la validation du concept des Nanobodies et dérivés comme candidat pour une application thérapeutique pour la protection contre l'envenimation. A partir d'un panel de nano anticorps anti Aah I et anti Aah II (voir précédents rapports). Dans le présent travail et en vue d'un usage thérapeutique humain, le projet a consisté à construire la forme « humanisée » du Nb F12-10 afin d'en réduire au minimum son immunogénicité. La démarche de maturation des affinités des Nanobodies a consisté en l'ingénierie de variants humanisées à partir des formes monovalentes, à savoir le NbAahIF12 et le NbAahIIF10. Les différents acides aminés clefs du dromadaire ou hallmarks ont été substitués par du VH humain (aux régions charnières FR1, 2 et 4). Ces substitutions ont été introduites par un jeu d'amorces selon la stratégie SOE-PCR (Splicing overlapping extension PCR). Les formes humanisées ont été exprimées, purifiées et caractérisées.

Leurs pouvoirs de neutralisation ont été déterminés et comparés à celui de la forme native. Les plus performants seront produits en biofermenteur pour une optimisation de leur rendement de production. Nous avons également étudié la pharmacologie et les paramètres PK/PD par imagerie *in vivo* et évalué positivement la capacité de Nbs radiomarqués à réduire les changements hémodynamiques d'une envenimation chez l'animal (Dr B. Bouhaouala-Zahar en collaboration avec Dr T. Lahoutte, VIB/VUB, Bruxelles). L'histopathologie du cœur et des poumons liée à l'envenimation chez la souris, en présence et en absence de NbF12-10 a permis de démontrer le potentiel neutralisant de NbF12-10. Par ailleurs, nous avons étudié les capacités de liaison par les Nanobodies d'autres peptides issus du venin Aah, du venin de Bot ainsi que celles du venin de scorpion marocain genre *Buthus* (en collaboration avec Dr Ghalim, Institut Pasteur du Maroc). Les propriétés immuno-biochimiques et structurales sont ainsi passées au crible. Parallèlement, nous avons déterminé et identifié les peptides toxiques de venin Bot tunisiens et Bo marocains pour la préparation de Nanobodies (purification et caractérisation de molécules analogues de la toxine Botl).

Dans le cadre du Développement de bioprocédés biotechnologique et suite à la validation d'un immunotraceur enzymatique de type Nb-PhoA pour la détection *in vitro* de toxines de venin de scorpion, nous avons procédé d'une part à la détermination du seuil de détection et du seuil de sensibilité du test et d'autre part à la fonctionnalisation de nanoparticules d'or par des Nanobodies : (Optimisation et caractérisation des paramètres de couplage, en collaboration avec une équipe de chimistes et une équipe de physiciens).

Enfin et dans le cadre de la collaboration du réseau des Instituts Pasteur, nous avons identifié caractérisé et déterminé le mode d'action de l'hémécrololysine une lysophospholipase D, enzyme majeur responsable des effets pathologiques observés suite à une envenimation par le scorpion Iranien *Hemiscorpius lepturus*.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

1 publication nationale **6** publications internationales

15 communications nationales et internationales (orales et affichées)

4 projets de recherche internationaux en cours

13 diplômes soutenus

18 diplômes en cours

1 organisation ou participation à l'organisation d'événements nationaux et internationaux

LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE VETERINAIRE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Ghram Abdeljelil	Biologiste Principal
Bouattour Ali	Biologiste Principal
Mâaroufi Abderrazak	Biologiste Principal
Mardassi Boutheina	Biologiste
Kharmachi Habib	Vétérinaire Spécialiste Principal
M'ghirbi Youmna	Maître Assistant
Miled Khaled	Vétérinaire Principal
Larbi Imen	Vétérinaire Principal
Nsiri Jihène	Vétérinaire
Ben Maïz Samia	Ingénieur Principal
Gribâa Latifa	Infirmière Principale et Surveillante
El Béhi Imen	Technicienne Supérieure
Triki Souad	Technicienne Supérieure Principale
Ammouna Faten	Technicienne Supérieure
Adel Rhaim	Technicien Supérieur et Surveillant
Raja AIACHI	Technicienne Supérieure
Frihi Faouzi	Ouvrier
Ghorbel Abderrazak	Prof. HU
Turki Imed	Prof. HU
Krida Ghazi	Chercheur Associé
Ben Khelifa Jamel	Vétérinaire Principal
Diouani Med Fethi	Vétérinaire Principal
Daoud Salma	Maître Assistant
Féki Fatma	Etudiants en Mastère
Amri Amine	
Larbi Imen	
Fathallah Imen	
Haj Ammar Héni	
Guerchi Sana	
Ben Younes Omar	
Zargouni Salma	
Mâazaoui Fatma	
Hamdana Asma	
Jaballah Héla	Etudiants en thèse Vétérinaire
Nébih Chayma	
Mabrouk Intissar	
Kort Hellal Ymen	Etudiants en thèse es Sciences
Tombari Wafa	
Douagi-Lakhoua Feriel	
Hassen Jihène	
Landolsi Aïda	
Khiari-Béjaoui Awatef	
Ben Hamed Said	
Trakhna Faten	
Rezgui Raja	
Aouadi Chadia	
Sfar Narjes	
Fazâa Ons	

Présentation générale des activités du laboratoire

Le laboratoire de Microbiologie Vétérinaire présente trois axes de recherche :

- Epidémiologie et virologie animale
- Bactériologie et développement biotechnologique
- Vecteur, maladies vectorielles et environnement

L'objectif général du programme de recherche est l'étude des pathogènes animaux à impact économique et/ou médical (zoonotique) important en axant les travaux sur l'épidémiologie et la surveillance, les moyens de lutte et la mise en place d'outils de diagnostic fiables et rapides. Ainsi, chaque groupe de recherche suit un programme de travail permettant de réaliser ses objectifs.

Programme 1 : Epidémiologie et virologie animale

- Epidémiologie des maladies infectieuses animales et zoonotiques, caractérisation moléculaire et étude de la pathogénicité *in vivo* et *in vitro* des principaux agents responsables (grippe, Newcastle, réovirose et bronchite),
- Etude de la physiopathologie de la rage chez les rongeurs et analyse de l'impact épidémiologique de l'infection rabique,
- Surveillance et stratégies de contrôle (évaluation des actions de lutte contre la rage, immunisation de la population canine inaccessible, évaluation de l'efficacité et choix des vaccins aviaires et programmes de vaccination),
- Développement de prototypes performants de biocapteurs électrochimiques en se dotant de transducteurs pratiques et peu coûteux (polymères conducteurs, nano tubes de carbone..) et de bio récepteurs (anticorps spécifiques, aptamères, protéines recombinantes...etc), permettant l'élaboration d'un système électronique embarqué (outil portatif, miniature) fonctionnel dans les conditions de terrain et de laboratoire, dans un but de diagnostic.

Programme 2 : Bactériologie et développement biotechnologique

Les bactéries anaérobies strictes sont à l'origine d'un groupe complexe de maladies toxiques encore peu étudiées bien qu'elles soient responsables de pertes économiques importantes. En fait, l'équipe possède une expertise dans le domaine de l'anaérobiose (genre *Clostridium*) et le développement de vaccins bactériens et de réactifs de diagnostic. Cela permet (i) d'isoler, de caractériser sur les plans bactériologique et moléculaire, des espèces de *Clostridium toxinogenes* et d'étudier leur toxinotypie (ii) de développer des tests sérologiques et moléculaires pour un diagnostic rapide (ELISA- Ac en cours, PCR) (iii) et de valoriser les vaccins bactériens (charbon mixte, entérotoxémie) en optimisant leur production en bio fermenteur.

Programme 3 : Vecteurs, maladies vectorielles et environnement

Les maladies à transmission vectorielle (MATV), notamment celles provoquées par les piqûres de moustiques, de tiques et de phlébotomes, figurent déjà parmi les principales causes de morbidité et de mortalité chez l'homme et les animaux, et provoquent les fléaux les plus graves pour l'humanité. Des études approfondies pour une évaluation du risque et un contrôle efficace des vecteurs et des maladies à transmission vectorielle ayant un impact sur la santé publique et celle des animaux dans notre pays, sont proposées.

- Bio écologie des principaux vecteurs (tiques, moustiques et puces), phylogénie des vecteurs, génétique de population et distribution géographique (GIS), permettant (i) de préciser les préférences écologiques des populations larvaires : hypogé/épigé, urbain/périurbain/rural (ii) et de définir les caractéristiques biologiques liées à la reproduction des adultes : fécondité, fertilité ainsi que (iii) les préférences trophiques des adultes (origine du repas de sang des femelles capturées dans la nature).
- Epidémiologie moléculaire des maladies vectorielles et biodiversité des pathogènes véhiculés par les vecteurs (isolement et caractérisation par des outils moléculaires modernes) axées essentiellement sur les protozoaires et les *Rickettsia* chez les tiques, le virus West Nile et le virus de la Fièvre Vallée du Rift chez les Culex et les phlébovirus chez les phlébotomes et permettant (i) d'étudier la biodiversité des protozoaires du genre *Theileria* et *Babesia* détectées chez les tiques, prélevées chez les caprins et les ovins en Tunisie (ii) de suivre l'infection par *Theileria annulata* des bovins d'une ferme endémique par PCR quantitative, durant les mois de juin, juillet et octobre correspondant à la période d'activité des tiques. et (iii) d'étudier la biodiversité des différentes espèces d'*Anaplasma* (Rickettsiale, Anaplasmataceae) détectées chez les bovins, les caprins et les ovins en Tunisie.

- Etude des facteurs environnementaux (climat principalement) qui gèrent l'évolution des vecteurs, l'évaluation du risque et la contribution à la mise en place de systèmes d'alerte précoce et de moyens de contrôle.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

2 publications nationales, **6** publications internationales et **3** autres publications

11 communications nationales et internationales (orales et affichées)

2 projets de recherche internationaux en cours

8 diplômes soutenus

19 diplômes en cours

LABORATOIRE « HEPATITES ET MALADIES VIRALES EPIDEMIQUES »

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
TRIKI Henda	Professeur hospitalo-Universitaire et chef du laboratoire
BEN MAMI Nabil	Professeur hospitalo-Universitaire
AZOUZ Msaddek	Professeur hospitalo-Universitaire
BAHRI Oifa	Maître de Conférence Agrégé hospitalo-Universitaire
CHEIKH Imed	Maître de Conférence Agrégé hospitalo-Universitaire
BEN ALAYA Nissaf	Maître de Conférence Agrégé hospitalo-Universitaire
DJEBBI Ahlem	Maître de Conférence
CHOUAIEB Sofiène	Assistant hospitalo-Universitaire
Nadia Ben Mahmoud	Assistant hospitalo-Universitaire
Ben Hmida Sonia	Assistant hospitalo-Universitaire
REZIG Dorra	Maître Assistant
CHOUIKHA Anissa	Maître Assistant
KHOUI Sami	Médecin de la Santé Publique
SIAM Karima	Médecin de la Santé Publique
Hamdoun Manel	Résident en médecine
CHEBBI Yosra	Résident en médecine
HANNACHI Hela	Résident en médecine
FARES Wasfi	Etudiant en thèse es Sciences
BEN HALIMA Samar	Etudiant en thèse es Sciences
OUNAÏSSA Rym	Etudiant en thèse es Sciences
DRISS Nédia	Etudiant en thèse es Sciences
Rajhi Mouna	Etudiant en thèse es Sciences
BEN AYED Yousr	Etudiant en thèse es Sciences
Azrael Khaoula	Etudiant en thèse es Sciences
Ghoubra Faten	Etudiant en thèse es Sciences
Yacoubi Lamia	Etudiant en thèse es Sciences
Aïssa Larous Jameleddine	Etudiant en thèse es Sciences
Dhifallah Ines	Etudiant en thèse es Sciences
Abdelkhalek Ichrak	Etudiant en thèse es Sciences
Gadgadi Nadia	Etudiant en thèse es Sciences
Ben Hafaïedh Nahla	Etudiant en thèse es Sciences
HAJJAJI Boutheïna	Etudiant en Master

Présentation générale des activités du laboratoire

Des activités de recherche sur les hépatites et certaines maladies virales à potentiel épidémique ont été conduites depuis le début des années 1990, en complément des activités de diagnostic et de santé publique conduites par l'équipe du Laboratoire de Virologie Clinique à l'Institut Pasteur de Tunis.

En 2002, cette activité s'est organisée en Unité de Recherche (UR03/02) laquelle a été promue au statut Laboratoire de Recherche en 2005. Unité de Recherche ainsi que le Laboratoire de Recherche portent la même dénomination : « Hépatites et maladies virales épidémiques. Les thématiques de recherche portaient essentiellement sur les hépatites virales et sur les entérovirus comme principaux agents responsables de certaines maladies épidémiques (poliomyélite, méningites et conjonctivites virales). Toutefois, certains travaux ont également porté sur d'autres agents viraux à potentiel épidémique notamment virus West Nile, Phlébovirus, adénovirus, virus de la rougeole et virus de la rubéole.

En fin 2011, le laboratoire de recherche a été reconduit sous la nouvelle dénomination : « Epidémiologie et Génétique des virus hépatiques et entériques ». En effet, et sur recommandation de la commission chargée par le CNEAR d'évaluer les activités du laboratoire durant la période 2005-2010, il a été décidé de réduire la diversité des travaux de recherche en retenant deux thématiques

uniquement : hépatites virales et virus entériques. Par ailleurs, il a été aussi recommandé de faire ressortir dans la nouvelle dénomination le type de travaux conduits par l'équipe et qui sont essentiellement de la séro-épidémiologie, de l'épidémiologie moléculaire et de l'étude de la diversité génétique des virus impliqués en rapport avec la présentation clinique de l'infection, l'efficacité des moyens de prévention (vaccination en particulier) et les performances des méthodes de laboratoire appliquées au diagnostic et à la surveillance des ces agents viraux.

Problématiques

Hépatites virales : Le problème de l'infection par les virus des hépatites B et C (VHB et VHC) en Tunisie et des complications hépatiques qu'elle engendre a été largement démontré. L'introduction de la vaccination systématique anti-VHB en 1995 aura certainement un impact important sur l'endémicité du VHB ; par contre, la prévention de l'infection à VHC reste tributaire de mesures uniquement non spécifiques, aucune vaccination n'étant disponible pour le moment. Les études antérieures s'accordent sur un taux de portage chronique de l'antigène de surface HBs du VHB, dans la population générale, de l'ordre de 5 à 7% et sur un taux de portage chronique des anticorps anti-VHC de l'ordre de 0.5%. Peu de données sont disponibles concernant les caractéristiques génétiques des souches virales circulant en Tunisie. La cinétique de ces infections en fonction de l'âge est peu documentée, leur distribution à travers le pays serait hétérogène: certaines localités, notamment dans le sud du pays, auraient des taux de portage de l'AgHBs beaucoup plus élevés, l'infection à VHC serait plutôt plus fréquente dans au nord-ouest. Ces constatations sont à confirmer par l'étude d'un échantillon assez large et représentatif, notamment dans ces deux régions. Si c'est le cas, il est intéressant de tenter d'identifier les facteurs contribuant à l'hyper-endémicité de l'une ou l'autre des deux infections, dans l'une ou l'autre de deux régions; ces facteurs pouvant être liés aux souches virales en circulation, au background génétique de la population ou à des conditions socio-économiques particulières. La surinfection Delta chez les sujets VHB positifs a été jusque là peu étudiée en Tunisie. Pour les virus à transmission oro-fécale, la haute endémicité de l'infection au virus A (VHA) est connue, toutefois, l'absence des données chiffrées et précises notamment sur la cinétique de l'infection en fonction de l'âge est à noter. Pour l'infection à virus E, aucune étude consistante n'a été jusque là publiée dans le pays, ni sur les cas d'infection aiguë, ni dans des populations saines.

Virus entériques : Le Laboratoire de Virologie Clinique conduit depuis plusieurs années des activités de surveillance des entérovirus (EV), dans le cadre du programme mondial de l'éradication de la poliomyélite. Cette activité permet de dresser le profil de circulation de ces virus et incite souvent à pousser les investigations pour une caractérisation plus fine des souches virales en circulation et d'évaluer l'impact sur la population de la vaccination anti-poliomyélitique. Les études sur les souches de poliovirus vaccinales sont actuellement fortement sollicitées sur le plan international afin de répondre à des questions cruciales pour l'étape finale du programme mondial d'éradication: ces souches sont elles capables de persister dans la population et sous quelles formes, leur potentiel de transmissibilité et/ou de neurovirulence peut-il augmenter avec la disparition des souches sauvages ou suite à la diminution du niveau de l'immunité anti-poliomyélitique de la population induite par relâchement au niveau des stratégies de vaccination, voire même l'arrêt total de cette vaccination, étape ultime du programme. Des EV non poliomyélitiques (échévirus et coxsackievirus) sont très fréquemment isolés dans le cadre de cette surveillance des poliovirus. Il sont souvent responsables de poussées épidémiques de méningites ou de conjonctivite et ont été également incriminés dans la genèse de maladies chroniques telles que les myocardites et le diabète insulino-dépendant. Leur diagnostic a longuement souffert de la lenteur et la lourdeur des méthodologies classiques basées sur des techniques de culture sur cellules. Grâce au développement récent de outils moléculaires, les études publiées et portant sur la caractérisation de souches particulières et l'épidémiologie moléculaire de ces virus se font de plus en plus nombreuses.

Objectifs généraux de recherche

Thématique 1 : Hépatites virales

- 1) Etudier l'épidémiologie moléculaire de l'hépatite virale C en s'intéressant particulièrement aux génotypes autres que 1b, encore très mal étudiés en Tunisie
- 2) Etudier le profil génétique des souches du VHB dans les gènes S et C, déterminer les génotypes et sous-types circulants dans le pays et recherche de mutants spécifiques
- 3) Etudier le phénomène de recombinaison génétique du VHC circulantes
- 4) Etudier les facteurs viraux et les facteurs liés à l'hôte pouvant influencer l'évolution clinique des hépatites chroniques B et C et leur réponse au traitement chez l'immunocompétent
- 5) Etudier les facteurs viraux et génétiques liés à la carcinogenèse des virus B et C
- 6) Etudier la co-infection VHB/VHC en particulier l'infection B occulte chez les sujets VHC+
- 7) Etudier l'impact de la vaccination anti-hépatite B sur les populations vaccinées et non vaccinées, 15 à 20ans ans après l'introduction de la vaccination systématique du nouveau-né
- 8) Etudier la surinfection Delta chez des porteurs chroniques du VHB (fréquence, génotypes viraux et impact sur l'évolution clinique et la réponse au traitement)
- 9) Etudier la séroprévalence et l'épidémiologie moléculaire du virus de l'hépatite E dans la population générale, chez des sujets multi-transfusés et les immunodéprimés
- 10) Introduction, mise au point et évaluation comparative de techniques moléculaires pour le diagnostic et l'étude des virus B, C, D et E

Thématique 2 : Virus entériques

- 1) Etudier la diversité génétique des sérotypes d'entérovirus les plus fréquemment isolés en Afrique du Nord et dans le monde, Coxsackievirus et Echovirus type 6, 11 et 30 notamment (variabilité génétique dans la région VP1 du génome et recherche des recombinants inter et intra-sérotypiques)
- 2) Etudier l'infection à entérovirus chez des sujets atteints de différents types de déficits immunitaires primaires (DIP) ; en particulier, rechercher des excréteurs chroniques de poliovirus et d'entérovirus non poliomyélitiques et études des cinétiques d'excrétion et de l'évolution génétique des souches avec le temps
- 3) Etudier les infections à adénovirus chez des patients atteints de conjonctivites virales épidémiques ou sporadiques en Tunisie
- 4) Etudier les spécificités des infections à virus entériques autres qu'entérovirus (Adénovirus, Rotavirus en particulier) chez des sujets atteints de déficits immunitaires diverses et dans différents contextes cliniques
- 5) Mise au point et évaluation comparative des différentes techniques moléculaires pour la détection et l'étude génétique des virus entériques

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

- 6 publications et internationales
- 4 communications nationales (orales et affichées)
- 2 projets de recherche internationaux en cours
- 1 diplôme soutenu
- 15 diplômes en cours

LABORATOIRE « PARASITOLOGIE MEDICALE, BIOTECHNOLOGIES ET BIOMOLECULES »

NB : En raison de l'absence du rapport du laboratoire des Parasitoses Emergentes, nous publions ci-dessous la composition et la présentation des activités du nouveau laboratoire « Parasitologie Médicale, Biotechnologies et Biomolécules » dont l'effectif est majoritairement issu du laboratoire des Parasitoses Emergentes, du laboratoire d'Immunopathologie, Vaccinologie et Génétique Moléculaire et du laboratoire d'Epidémiologie et d'Ecologie Parasitaire. Les chiffres clés de 2011, ont été donnés en fonction de l'activité de cette nouvelle équipe.

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Bouratbine Aïda	PHU/Chef du laboratoire
Aoun Karim	PHU
Siala Emna	MCA/Med
Galaï Yosr	MCA/Pharm
Ben Abdallah Rym	AsHU/Med
Ben Abda imen	AsHU/Med Doctorant
Zribi Lilia	Vet .biologiste
Chenik Mehdi	Biologiste principal
Ben Abderrazak-Klilib Souha	Biologiste
Mousli Mohamed	Biologiste
Guizani-Tabbane Lamia	Biologiste
Garnaoui Amel	Biologiste
Benkahla Alia	Biologiste-adjoint
Kamoun Badii	Ingénieur
Driss Mehdi	Ingénieur
Ben Abid Meriem	Ass contractuelle
Kanoun Fakher	MCA
BenMousli Rim	MCA
Maamouri Nadia	MCA
Ghrab Jamila	Maitre-Ass
Bach Hamba Donia	Ass
AbelMalek Rim	AHU
Ben Khalef Noureddine	Technologue
Ghedira Kaïs	Post-doctorant
Bel-Ochi Nouha	Etudiant chercheur
Hammami Akil	Etudiant chercheur
Ayari Chiraz	Etudiant chercheur
Amira Doggui	Etudiant chercheur
Hana Bouazizi	Etudiant chercheur
Markikou Wafa	Etudiant chercheur
Chaouch Melek	Etudiant chercheur
Chamakh Rym	Etudiant chercheur
Drini Sima	Etudiant chercheur
Sameh Rabhi	Etudiant chercheur

Présentation des activités du laboratoire

Le laboratoire de recherche « *Parasitologie Médicale, Biotechnologies & Biomolécules* » (PMB&B) développe des recherches dont l'objectif est de mettre à disposition, des outils opérationnels, susceptibles d'être utilisés par des professionnels de la santé. Ces outils visent à améliorer la prise en charge des patients et le contrôle des parasitoses médicales.

Les chercheurs du LR « PMB&B » s'intéressent aux parasitoses présentant un intérêt de santé publique en Tunisie, qu'elles soient endémiques (leishmanioses, toxoplasmose), émergentes (cryptosporidiose) ou à risque de réémergence (paludisme). Un intérêt particulier est porté à l'étude des leishmanioses qui constituent un axe de recherche bien développé à l'Institut Pasteur de Tunis.

Les approches développées dans l'étude de ces parasitoses médicales sont méthodologiques et transversales. Elles sont structurées en 3 programmes de recherche complémentaires concernant :

1-l'éco-épidémiologie parasitaire : modélisation de la dynamique de transmission des parasites et compréhension de leurs facteurs de risque

2-l'identification de biomarqueurs de l'infection parasitaire et de la résistance au traitement et la mise au point d'outils d'analyses biologiques issus de la biotechnologie

3-la compréhension des étapes précoces de l'infection parasitaire et les éléments cellulaires et moléculaires qui combattent ou concourent à son développement, la modélisation bioinformatique des mécanismes qui régissent la réponse cellulaire à l'infection et la caractérisation et l'évaluation de molécules parasitaires présentant un intérêt thérapeutique ou vaccinal.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

11 publications et internationales

1 projet de recherche international en cours

10 diplômes soutenus

17 diplômes en cours

4 organisations ou participations à l'organisation d'événements

LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Composition de l'équipe

Prénom, Nom	Position/Fonction
Salem Abbes	Professeur universitaire et chef du laboratoire
Mohamed Béjaoui	Professeur hospitalo-universitaire
Raouf Hafsia	Professeur hospitalo-universitaire
Samia Menif	Pr Agrégé Hospitalo-universitaire
Fethi Mellouli	Pr Agrégé Hospitalo-universitaire
Ines Safra	Assistant hospitalo-universitaire
Mejdi Zorgati	Assistant hospitalo-universitaire
Nadia Guellouz	Assistant hospitalo-universitaire
Slah Ouarhani	Maitre Assistant
Saida Aroua	Maitre Assistant
Salwa Khattech	Maitre Assistant
Chaouch Leila	Assistante - Universitaire
Amine Zorai	Assistant - Universitaire
Amina Dhahhak	Technicien principal
Chaker Fouzai	Technicien Principal
Dorra Chaouachi	Technicien superieur
Ghofrane Ben Ghorbel	Technicien superieur
Khlifi Raoudha	Technicien superieur
Mbarka Barmet	Technicien superieur
Darragi Imen	Technicien superieur
Imen Boudrigua	Technicien superieur
Hassiba Amouri	Technicien superieur
Mouheb Teber	Technicien superieur
Ahlem Farrah	Technicien superieur
Hind Benhaj Othman	Technicien supérieur
Mahjoubi Imen	Etudiants en Master
Nefzi Mohamed Ali	
Kalai Miniar	
Sahah Imen	
Ben Jbara Manel	
Jaouani Mouna	
Ben Sassi Mouna	
Goussi Rahma	
Rezgui Ichraf	
Chérif Nouha	
Bennour Mariem	
Bahri Ikbel	
Gharbi Hanen	
Meriam Guisani	
Mahfoudhi Emna	Etudiants en thèse es Sciences
Kalai Miniar	
Jaouani Mouna	
Ben Sassi Mouna	
Chaouch Leila	
Mosbahi Ikbel	
HAMDJ Nadia	
Douzi Kaies	
Bahri Ikbel	
Gharbi Hanen	
Rezgui Ichraf	
Talbi Emna	Etudiant en thèse de Médecine

Présentation générale des activités du laboratoire

Le laboratoire d'hématologie moléculaire et cellulaire est constitué d'un groupe de fondamentalistes et de cliniciens qui travaillent sur les aspects physiopathologiques des anomalies hématologiques héréditaires et acquises.

- Le premier consiste à déterminer les anomalies génétiques à la base des anomalies du globule rouge et de la coagulation et rechercher les corrélations phénotypes génotypes qu'on peut observer entre certaines mutations et la gravité de la maladie
- Le deuxième consiste à étudier les hémopathies malignes d'abord dans un contexte de diagnostic spécialisé dominé par la caractérisation par biologie moléculaire et immunophénotypage des hémopathies malignes.

Le premier aspect est assuré par un groupe de cliniciens et biologiste tendant à corréler les données biologiques et cliniques avec les résultats moléculaires. Le travail est orienté sur la recherche de polymorphismes de certains gènes décrits pour être impliqués dans la modulation des hémoglobinopathies. C'est ainsi que des polymorphismes de gènes de globine et non globine sont explorés. Nous citons les haplotypes de restriction et de séquences du locus beta, les variations d'expression des gènes fœtaux et l'implication de gènes alpha ainsi que d'autres gènes portés par d'autres chromosomes. Il s'agit en particulier de gènes impliqués dans l'adhésion cellulaires, dans les infections ou dans la survenue d'accidents vasculaires et de lithiases vésiculaires. Nous avons exploré les gènes UGT1A1, Rentes, BMP6 et CCL2. En ce qui concerne les enzymopathies notre groupe continue à travailler sur la détermination du spectre mutationnel à l'origine du déficit en G6PD, de pyruvate Kinase et de polyglobulies héréditaires ainsi que sur l'exploration moléculaire haplotypique des deux loci concernés pour une fin anthropologique et corrélation phénotype /génotype.

Le deuxième aspect concerne l'exploration moléculaire et cytologique ainsi que l'étude de la prédisposition génétique aux hémopathies malignes.

L'exploration moléculaire a permis de mettre en évidence la prévalence du marqueur JAK II dans la population des leucémiques et la mutation FLT3. La prédisposition génétique aux leucémies rentre dans un contexte général de recherche de l'étiologie de ces pathologies. Bien que cette dernière ne soit pas encore bien documentée, il a été montré qu'une susceptibilité génétique individuelle peut augmenter le risque de développer la maladie. Parmi les gènes fortement incriminés nous étudions ceux codant pour les enzymes de la famille de glutathion transférase (GST) et par la superfamille de N-acétyl transférase (NAT) par l'intermédiaire de polymorphismes génétiques tels que les variants GSTM1*0 et GSTT1*0 et les variants « allèles lents » du gène NAT2. D'autre part notre intérêt a été porté sur l'étude des anomalies de réparation de l'ADN par le biais de 3 SNP au niveau des gènes XPD, XRCC1 et XRC. D'autres mutations sont ciblées pour retracer les voies de cancérogenèse dans les leucémies. Pour se faire nous avons étudié les mutations des gènes c-KIT (oncogène) et de la p53 (gène suppresseur des tumeurs).

Résumé des résultats obtenus lors de l'année 2011

Maladies liées aux déficits génétiques

Globule rouge :

Les thalassémies : Dans un but de diagnostic anténatal, la détermination des défauts génétiques à l'origine de thalassémies se fait de manière continue, le spectre s'enrichi par la description de plusieurs nouvelles mutations dont deux décrites pour la première fois dans notre population. IVS I-110 (G>A) et IVS II-745(C>G).

La drépanocytose : Dans la drépanocytose, axe majeure de notre travail, L'étude des haplotypes de restriction confirment l'existence majoritaire de l'haplotype Béninois (43.32%). Toutefois, un autre haplotype, anciennement dénommé « atypique » (A) observe une recrudescence et on en voit de plus en plus de malades porteurs de ce chromosome (6.03%). D'autres nouveaux haplotypes, nommés A1 (15.52%), B1 (1.08%) et A2 (2.08%), observent une émergence et semblent être spécifique au chromosome drépanocytaire tunisien.

Les haplotypes de séquence révèlent une grande hétérogénéité moléculaire des répétitions microsatellites, avec prédominance de certains motifs probablement spécifiques aux chromosomes drépanocytaire β^S . Il s'agit de la configuration (AT)8N12GT(AT)7 dans la région β -LCR-HS2, les

configuration des gènes γ^G et γ^A : (TC) (TG)₉(AG)(TG)₂(CG)₂ et (TC)₂(TG)₉(CG)₂CACG(TG)₇ ainsi que la configuration (AT)₉T4 5' du gène β -globine .

D'autre part, la corrélation entre les complications cliniques et les haplotypes montre l'absence de liaison significative ($p > 0.05$) entre les haplotypes et les complications cliniques. Toutefois, l'étude statistique multi-variée, montre une liaison significative du motif (AT)₉T4 avec les complications vasculaires.

L'étude de gènes modificateur portant sur des polymorphismes RANTES, UGT1A1 ne montre pas d'association de ces SNP avec la gravité de la maladie drépanocytaire toutefois un seul polymorphisme est soupçonné être protecteur contre les infections dans le cas de la drépanocytose. Les autres polymorphismes cités plus haut sont en cours d'exploration.

En outre, un travail fondamental (en collaboration avec un groupe de l'INSERM U790) est porté sur le rôle des microparticules érythrocytaires dans les échanges transfusionnels chez les drépanocytaires. Les résultats préliminaires montrent que les échanges transfusionnel ont tendance à diminuer la production de microparticules érythrocytaires et expliquerait la diminution des AVC thrombotiques chez les drépanocytaires transfusés.

Les enzymopathies : le travail sur la G6PD est similaire à celui porté sur la drépanocytose en termes d'haplotypes où l'on a observé une structure haplotypique de restriction et de séquence propre à la population tunisienne. La corrélation variants moléculaires/ haplotypes, montre que la mutation A- a été lié a trois haplotypes distincts, suggérant différentes origines de ce variant. L'Etude des microsatellites du côté 3' du gène G6PD concerne deux allèles différents : l'allèle 176 et l'allèle 182. Nos résultats montrent que le premier allèle se présente sous deux configurations alors le deuxième n'en possède qu'une seule.

Les mutations G6PD majoritaires sont respectivement la G6PD A- et la G6PD med. Le spectre est riche avec 13 variants dont deux nouvelles mutations la G6PD Tunis (920A/C), et la G6PD Nefza (968T/C). Une seule mutation est identifiée jusqu'à présent sur le gène de la PK , c'est la 1079G>A au niveau de l'exon 8.

Leucémies

Nos résultats montrent que les variants GSTM1*0 et GSTT1*0 sont associés à une augmentation du risque de LAL. En ce qui concerne les SNP au niveau du gène NAT2 ,les génotypes codant aux phénotypes acétylateurs lents sont associés à un effet protecteur contre la survenue de LAM. En plus de ces 3 variants, nous sommes actuellement entrain d'étudier d'autres SNP au niveau des gènes TPMT, NQO1 et CYP2D6 en association avec la survenue des leucémies de type LAL

D'autre part nous avons trouvé que le gène c-Kit se trouve altéré chez 30% des patients ayant une leucémie de type LAM. Ces mutations activatrices constituent le point de départ d'une cascade de réaction de transduction du signal qui serait responsable de l'émergence d'un clone tumoral et serait probablement responsable d'une résistance au traitement. Hypothèse qui reste à confirmer en corrélant les donnés moléculaires avec les paramètres cliniques. Concernant le gène codant à la p53 et les gènes de réparation, les analyses moléculaires sont en cours.

Chiffres clés du laboratoire en 2011

2 publications nationales **4** publications internationales

10 communications nationales et **1** communication internationale (orales et affichées)

3 projets de recherche nationaux et internationaux en cours

23 diplômes soutenus

18 diplômes en cours

UNITE DE RECHERCHE « MALADIES ORPHELINES D'ORIGINE GENETIQUE »

Composition de l'équipe

La composition ci-dessus correspond à celle du nouveau laboratoire « Génomique bio-médicale et oncogénétique » qui a officiellement commencé ses activités en janvier 2012 et dont l'effectif est majoritairement issu de l'unité de recherche « maladies orphelines d'origine génétique »

Prénom, Nom	Position/Fonction	Autres Structures Pasteuriennes/Autres Institutions d'affiliation	
Mohamed Samir Boubaker	Professeur Hospitalo-Universitaire	Laboratoire D'anatomo-Pathologie Humaine Et Expérimentale	
Hamouda Boussem		Institut Salah Azaiez/ Hôpital Abderrahmane Ben Mami Ariana	
Becima Fazaa		Service Dermatologie, Hôpital Charles Nicolle	
Héla Ben Abid		Service D'hématologie Hao Tunis	
Henda Jammoussi	Assistant Hospitalo-Universitaire	Innta	
Olfa Kilani		Laboratoire Histologie Et Cytogénétique	
Haifa Tounsi		Laboratoire D'anatomo-Pathologie Humaine Et Expérimentale	
Dorra Ghannouchi		Service Dermatologie, Hôpital Charles Nicolle	
Aida Zoghlami		Service Dermatologie, Hôpital Charles Nicolle	
Sonia Abdelhak	Biologiste Principal/Chef Du Laboratoire	L'unité De Typage Génétique Et L'unité De Séquençage	
Houda Yacoub	Biologiste		
Mbarka Bchetnia	Biologiste Adjoint		
Fattouma Bchir	Pharmacien Major	Service D'hormonologie Et De Radio-Immunoanalyse	
Chérine Charfeddine	Maitre Assistant	Institut Supérieur De Biotechnologie De Sidi Thabet (Isbst)	
Habib Messai		Institut Supérieur Des Sciences Biologiques Appliquées De Tunis (Issbat)	
Rym Kefi		Service De Typage Génétique	
Hela Azaiez			
Safa Romdhane	Technicien Supérieur	Service De Typage Génétique	
Sihem Ben Fadhel	Technicien Supérieur	Service De Typage Génétique	
Fatma Habachi	Ouvrier	Service De Typage Génétique	
Walid Ghazouani	Etudiant En Mastère		
Asma Walha			
Insaf Rejeb			
Manel Jerbi			
Nadia Laaroussi			
Ghaya Fatnassi			
Meriem Mansour			
Amira Jaballah			Laboratoire D'anatomo-Pathologie Humaine Et Expérimentale
Ahlem Abdelhak			
Afaf Tiar	Etudiant En Thèse Es Sciences		
Faten Ben Rhouma			
Amel Ghouila		Lirmm, Montpellier	
Khaled Lasram			
Majdi Nagara			
Ahlem Sabrine Ben Brick			
Sana Hsouna			
Yosra Bouyacoub			
Wajih Hammami		Laboratoire Histologie Et Cytogénétique	
Meriem Ben Khelifa		Laboratoire Histologie Et Cytogénétique	
Lilia Romdhane			
Nizar Ben Halim			
Lamia Ben Abdallah			
Faten Talmoudi			Laboratoire Histologie Et Cytogénétique
Ahlem Amouri	Maitre De Conférences Hospitalo-Universitaire Agrégé	Laboratoire Histologie Et Cytogénétique	
Abdelmajid Abid		Institut National De Nutrition	
Amel Zhioua		Centre De Pma, Service De Gynécologie Obstétrique Et De Médecine De La Reproduction, Hôpital Aziza Othmana	

Présentation des activités du laboratoire

Deux programmes de recherche ont été menés jusqu'à présent dans notre unité de recherche: l'étude moléculaire des maladies rares d'origine génétique et l'étude de la susceptibilité génétique au diabète de type II.

L'unité de recherche a été restructurée en laboratoire de recherche en génomique biomédicale et oncogénétique fin 2011.

Résultats marquants en 2011

Génodermatoses

- Nous avons étendu notre travail des troubles héréditaires de la kératinisation (THK) à un nouveau groupe d'affection à savoir les Ichtyoses congénitales (thèse en cours par Nadia LAAROUSSI)

- Nous avons mené une étude du spectre mutationnel des épidermolyses bulleuses dystrophiques (EBD) focalisée spécifiquement à la population du sud tunisien (thèse en cours par Ahlem Sabrina BEN BRICK). En terme de sévérité, il s'agit de la deuxième génodermatose, très fréquente dans la population tunisienne. Aussi bien des mutations privées, que des mutations récurrentes, spécifiques de population ou au contraire rapportées dans d'autres populations, ont été identifiées chez les patients tunisiens. Une corrélation phénotype-génotype a été observée chez la population du sud où deux effets fondateurs ont été identifiés

- Pour la génodermatose la plus sévère à savoir le *Xeroderma pigmentosum* (XP), nous avons exploré sur le plan moléculaire les formes non classiques à savoir la forme intermédiaire du XP-C pour laquelle nous avons identifié deux nouvelles mutations (Mastère Manel JERBI) dont l'étude fonctionnelle a été initiée (thèse en cours par Manel JERBI). L'étude de la forme variante a été entreprise selon deux stratégies: soit le séquençage direct qui a permis d'identifier de nouvelles mutations (Ben Rekaya et al. 2011; mastère Nadia LAAROUSSI), soit avec une analyse indirecte et ce avec une étude de liaison basée sur l'homozygotie par descendance ce qui a permis d'identifier les gènes potentiellement impliqués dans la forme variante en Tunisie (Mastère Ghaya FATNASSI). Par ailleurs, une étude épidémiologique sur l'impact de la consanguinité sur le XP est en cours (Mastère Insaf REJEB).

Maladies métaboliques monogéniques et multifactorielles

- Pour les maladies monogéniques, notre étude moléculaire a porté sur la maladie de Wilson, la maladie de Gaucher et la Glycogénose de type Ia et III.

- Nous avons continué la caractérisation du spectre mutationnel de la maladie de Gaucher en Tunisie en augmentant le nombre des patients explorés. Le dépistage des mutations a révélé la présence des mutations récurrentes (N370S, L444P et RecNcil) ainsi que la présence de deux nouvelles mutations.

- Pour la maladie de Wilson, une recherche mutationnelle a été effectuée pour 24 patients par séquençage direct du gène *ATP7B* dont une partie a fait l'objet d'un mastère (Samia LAKHDHAR).

- L'étude de la Glycogénose de Type III nous a permis d'identifier une nouvelle variation qui a fait l'objet d'une étude haplotypique suivie d'une analyse de l'ADN mitochondrial et du chromosome Y afin de déterminer l'origine de cette mutation (thèse en cours par Faten BEN RHOUMA).

- Pour les maladies multifactorielles et en collaboration avec l'Institut Pasteur du Maroc, nous avons démontré une agrégation familiale du diabète de type II dans la population marocaine (Benrahma et al. 2011).

Au cours de cette année, 6 articles scientifiques avec une contribution majeure des membres de notre unité de recherche ont été publiés dans des revues internationales indexées, 7 mastères fondamentaux, un mastère appliqué, 4 projets de fin d'études et trois thèses de Doctorat en Sciences Biologiques ont été soutenus. Une thèse défendue par Melle Farah OUECHTATI sur l'étude de maladies oculaires, une par Mme Olfa MESSAOUD sur le *Xeroderma pigmentosum* associé à des troubles neurologiques et une par Mme Mariem BEN REKAYA sur l'étude de la forme sévère et modérée du syndrome XP.

Pour répondre aux besoins de développement des compétences en génomique de l'IPT, nous avons soumis un projet de renforcement des capacités institutionnelles en génomique médicale, pour l'investigation des maladies non transmissibles et dans la coopération internationale. Ce projet a été évalué favorablement, négocié avec succès et a fait l'objet d'un grant agreement N°295097 signé avec la C.E. en Novembre 2011. Le projet d'une durée de 30 mois a débuté en décembre 2011 (Projet GENOMEDIKA : « Reinforcing IPT capacities in Genomic Medicine, non communicable diseases investigation and international cooperation » acronyme GM_NCD_InCo FP7-INCO.2011-6.2,

contrat N° 295097 ;

http://cordis.europa.eu/search/index.cfm?fuseaction=proj.document&PJ_RCN=12437191.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

2 publications internationales

8 communications nationales et **12** communications internationales (orales et affichées)

1 projet de recherche international en cours

1 projet de recherche international obtenu

12 diplômes soutenus

23 diplômes en cours

2 organisations ou participations à l'organisation d'événements nationaux et internationaux

UNITE DE RECHERCHE « PAPILOMAVIRUS HUMAIN »

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Emna Ennaifer	Maître de Conférences agrégée/Chef de l'Unité
Med Samir Boubaker	Professeur Hospitalo-universitaire
Haifa Tounsi	Assistant Hospitalo-universitaire
Ezzeddine Sfar	Professeur hospitalo-universitaire
Leila Attia	Maître de Conférences agrégée
Dalenda Chelli	Maître de Conférences
Abdellatif Chachia	Maître de Conférences
Thalja Lassili	Technicien Supérieur

Présentation générale des activités de l'Unité

L'unité s'intéresse à l'implication du papillomavirus humain (HPV) en pathologie tumorale, en particulier au niveau du col utérin. Les travaux sont réalisés dans le cadre du réseau des unités de recherche du MERST mais également dans nos activités intégrées dans le Réseau International de l'OMS des laboratoires HPV. L'infection par le HPV représente la maladie sexuellement transmissible la plus commune dans le monde et infecte environ 660 millions de personnes. Deux vaccins dirigés contre l'infection à HPV sont actuellement mis en circulation et l'un d'entre eux est disponible en Tunisie. Ils posent le problème d'évaluer leur impact sur la stratégie préventive du cancer du col en Tunisie mais aucune réflexion cohérente ne permet à l'heure actuelle d'être établie en raison de l'absence de données épidémiologiques tunisiennes validées.

Objectifs poursuivis

Le travail de l'unité a été positionné depuis 2005 sur 2 axes principaux :

- Adopter des méthodes de diagnostic de l'infection à HPV qui soient compatibles avec les besoins et les moyens nationaux afin d'obtenir le meilleur rapport coût-rentabilité afin d'introduire la détection du HPV dans les examens de routine.
 - Apporter des informations utiles quant à cette infection sexuellement transmissible et potentiellement pourvoyeuse de cancer, notamment à l'échelle décisionnel au niveau vaccinal.
 - Etude des interactions hôte-virus dans la perspective de mise en évidence de cible moléculaires pour une stratégie thérapeutique des lésions viro-induites dans l'infection à HPV.
- Ceci a conduit à l'apparition d'activités nouvelles qui a poussé le laboratoire à une augmentation de ses capacités techniques dans le cadre de thématiques épidémiologiques.

Faits saillants de 2011

- La standardisation d'une technique de génotypage du HPV basée sur une hybridation par linear array offrant une meilleure sensibilité et une plus grande simplicité d'exécution
- La standardisation d'une technique d'extraction d'ADN à partir de blocs de paraffine qui permet 100% d'efficacité pour la recherche des génotypes viraux par PCR nichée.
- La mise en évidence des génotypes de HPV au sein des cancers invasifs dans une série de 89 cas provenant de 6 centres hospitalo-universitaires Tunisiens impliquant Tunis, Sfax et Nabeul il a été démontré que les génotypes oncogènes 16 et 18 seuls ou en association, qui sont ciblés par les vaccins prophylactiques anti-HPV, représentent 94.8% des situations. Le type 6 représente le génotype le plus fréquents avec une proportion plus marquée dans le Nord tunisien. Ces résultats prônent en faveur d'une efficacité potentielle des vaccins anti-HPV dans la stratégie prophylactique contre le cancer du col en Tunisie.

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'un Master présenté par Mme Faten Salhi.

- La mise en évidence par technique immunohistochimique d'une expression progressivement croissante des récepteurs Toll-Like dans les lésions pré-néoplasiques et néoplasiques du col utérin. Ce travail se poursuivra par une étude en PR quantitative et ouvre un potentiel non négligeable d'ouvrir de nouvelles perspectives préventives, vaccinales et thérapeutiques.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

2 publications internationales

8 communications internationales (orales et affichées)

UNITE DE RECHERCHE « TYPAGE ET GENETIQUE DES MYCOBACTERIES »

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Mardassi Helmi	Biologiste Principal/Chef de l'Unité
Samir Ben Romdhane	Professeur Hospitalo Universitaire
Raja Haltiti	Médecin principal
Dr Ridha Ben Hassine	Médecin principal
Sarra Thabet	Thésard
Leila Jeljeli	Thésard
Naira Dkhil	Thésard
Nedra Meftahi	Maitrisard
Aymen Mabrouk	Maitrisard
Besma Mhenni	Technicienne supérieure majeure
Neila Khabouchi	Technicienne supérieure
Maherzia Lahmar	Agent d'entretien

Présentation générale des activités de l'Unité

Les activités de recherche sur les mycobactéries s'intéressent aux aspects suivants :

- Génétique et génomique évolutive de souches cliniques épidémiques isogéniques de *M. tuberculosis*
- Rôle des familles multigéniques PE/PPE dans la virulence et le succès de *Mycobacterium tuberculosis*
- Mise à profit de l'échange allélique pour le développement d'approches vaccinales alternatives au BCG

Réalisations en 2011

1. Microgenomique comparative d'une série naturellement isogénique impliquée dans une épidémie tuberculeuse à bacille multirésistant (*mdr*)

Grâce à la localisation génomique de l'élément mobile IS6110, des souches parentales à la souche épidémique MDR de Menzel-Bourguiba (Mardassi et al., EID 2005 ; Namouchi et al., JID 2010) ont été identifiées. Nous avons alors entrepris les travaux de séquençage génomique de la souche épidémique ainsi que les souches parentales (sensible et MDR). Les analyses comparatives semblent confirmer l'ordre évolutif déduit sur la base de l'élément IS6110. Ainsi, les trois souches (souche épidémique et les 2 souches parentales) partagent à l'échelle génomique 786 SNPs par rapport à la souche de référence H37Rv (Cole et al., Science 1998), confirmant leur lien épidémiologique étroit. La souche épidémique partage 118 SNPs avec la souche parentale MDR et seulement 7 SNPs avec la souche parentale sensible. Ceci confirme aussi que la souche parentale MDR est plus proche évolutivement de la souche épidémique que ne l'est la souche parentale sensible. Néanmoins, la souche parentale MDR et la souche épidémique semblent avoir significativement divergés puisque la première montre 29 SNPs qui lui sont spécifiques et la deuxième 37 SNPs spécifiques. Par ailleurs ces deux souches diffèrent par bon nombres d'évènements indels.

2. Mise en évidence d'une nouvelle épidémie tuberculeuse due au génotype Haarlem 3 dans la région de Bizerte

Le génotype Haarlem 3 de *M. tuberculosis* a été associé à un taux relativement important de transmission récente, se manifestant par d'importante grappe dans les analyses phylogénétiques basées sur les marqueurs relativement rapide MIRU-VNTR. Afin d'évaluer en profondeur la dynamique de transmission de ce génotype particulier, nous avons considéré toute la collection de la région de Bizerte de la dernière décennie (2001-2011), laquelle a fait l'objet d'un typage MIRU-VNTR (15 loci). Les résultats indiquent que l'ensemble des souches de génotypes Haarlem 3 forment 3

chaines de transmission. Autrement dit, le génotype Haarlem3 évolue par bon épidémique dans la région de Bizerte.

3. Validation d'un vecteur d'échange allélique mycobactérien basé sur la contre sélection

Nous avons entrepris des travaux qui visent la construction d'un vecteur d'échange allélique par une série de clonage où le gène *galk* de *E. coli* sera exprimé à travers le promoteur *B* lactamase afin de conférer une sensibilité au substrat 2DOG. Ainsi la résistance au 2DOG, suite à la perte du gène *galk*, serait synonyme de l'avènement d'un double événement crossing over, soit l'intégration d'un nouvel allèle par échange allélique. La stratégie consiste à cloner le gène *galk* dans la cassette d'expression du vecteur pMIP12 (sous le contrôle du promoteur *B*-lactamase mycobactérien), puis extraire la cassette et l'introduire dans le vecteur pCR2.1 au lieu du gène de résistance à l'ampicilline. La double sélection se fera alors par la kanamycine et le 2DOG. Les constructions ont été achevées et la validation du vecteur a été réalisée grâce à des concentrations croissantes de 2DOG avec des titres différents. Les résultats indiquent qu'une contre sélection efficace a lieu à une concentration de 2DOG équivalente à de 5µg/ml.

4. Analyse des paramètres évolutifs d'un clone de *Mycobacterium tuberculosis* hébergeant des délétions multiples dans des loci PE/PPE

Après avoir finalisé les travaux de typage MIRU-VNTR15 et l'analyse délétionnelle de toutes les souches de la famille LAM précédemment identifiées grâce à une analyse micropuce (Karboul et al., J. Bacteriol 2008), nous avons procédé aux analyses phylogénétiques qui ont révélé une population faite de 2 entités évolutives compactes, l'une hébergeant une double délétion dans les gènes PE/PPE et l'autre, majoritaire, héberge en plus une troisième délétion dans un loci majeur qui code pour des protéines impliquées dans la sécrétion même des gènes PE/PPE, soit le locus ESX-5. Afin d'étudier avec plus de détails le caractère évolutif des souches LAM de *M. tuberculosis*, nous avons assujéti les profils MIRU-VNTR15 à une analyse par l'algorithme « STRUCTURE » lequel programme conduit des simulations avec plusieurs suppositions de structure populationnelle. Tel que attendu, à la valeur $K=3$ (population à 2 composantes), les valeurs obtenues sont significatives.

Les chiffres clés de l'unité en 2011

2 communications internationales (orales et affichées)

1 projet de recherche international en cours

1 diplôme soutenu

4 diplômes en cours

2 organisations ou participations à l'organisation d'événements nationaux et internationaux

UNITE DE BIOCHIMIE ET PATHOLOGIE EXPERIMENTALE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Karoui Habib	Biologiste Principal/Chef de l'Unité
Gasmi Ammar	Biologiste Principal jusqu'à
Essafi-Benkhadir Khadija	Biologiste Adjoint
B'chir Fattouma	Pharmacien Principal
Benlasfar Zakaria	Vétérinaire
MILED Khaled	Vétérinaire
Bouzayane-Bachraoui Sana	Vétérinaire
Bel Haj Rhouma Rahima	Maitre Assistant
Mejri Thouraya	Maitre Assistant
Aloui Zohra	Chercheur Associé
Essid Nesrine	Etudiante en thèse es Sciences
Zakraoui Ons	Etudiante en Master
Riahi Ichrak	Etudiante en Master
Doghri Yosr	Etudiante (PFE)
Dahiafallah Boutheina	Etudiante (PFE)
Ben HIBA Malek	Etudiante (PFE)
Moulazem Aymen	Etudiant (PFE)
Nefzi Nahed	Etudiante (PFE)

Présentation générale des activités de l'Unité

Nos études sont orientées vers la recherche et la caractérisation de molécules bio-actives issues d'origines multiples et ayant des activités pharmacologiques distinctes.

Nos objectifs se sont axés sur les points suivants:

- Développement de modèles de pathologie chez l'animal en se basant sur la valorisation de molécules isolées à partir du venin de la vipère *Macrovipera lebetina* disponibles dans l'unité et appartenant à des familles distinctes (molécules apparentées à VEGF, désintégrines et C-Type lectine...)
- Recherche et caractérisation de nouvelles molécules pharmacologiquement actives pour leurs propriétés sur la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et l'inflammation à partir de différentes sources biologiques (Extraits de plantes: Totaux, Huiles essentielles et polyphénols...)
- Recherche de l'existence d'une corrélation éventuelle entre l'expression de certains marqueurs de l'angiogenèse et l'évolution de la maladie de Kaposi chez des patients Tunisiens.

Réalisations en 2011

- Maladies infectieuses
 - Aspects diagnostiques

-Virus

Corrélation entre certains marqueurs de l'angiogenèse et la maladie de Kaposi (MK) (Benkhadir-Essafi Khadija, Zakraoui Ons et Karoui Habib)

La maladie de Kaposi (MK) est une tumeur fortement vasculaire où l'angiogenèse joue un rôle prépondérant dans sa genèse et l'infection par le virus HHV-8 (Human Herpes Virus-8), est un pré-requis à toutes ses formes cliniques.

Malgré les effets bénéfiques des thérapies conventionnelles, la MK demeure une pathologie stigmatisante et mortelle dans plusieurs cas. L'exploration de nouvelles approches basées sur la modulation de l'angiogenèse présenterait des perspectives thérapeutiques prometteuses.

Dans ce contexte, nous avons analysé de façon prospective les particularités séro-cliniques de la MK chez des patients Tunisiens.

Ainsi, dans cette cohorte, la forme classique de la MK+ est la plus prépondérante avec une prédominance de patients de sexe masculin et une atteinte majoritaire de personnes âgées. L'analyse et la comparaison des taux sériques de trois cytokines pro-angiogéniques ont fait ressortir une

expression plus importante de ces facteurs chez les patients (MK+) par rapport aux contrôles. De même, l'analyse par western blot de l'expression intra-tumorale de deux protéines régulatrices de ces facteurs angiogéniques TTP et HUR a montré un profil d'expression qui a fait ressortir une corrélation inverse de l'expression de TTP avec la manifestation clinique de la maladie.

➤ Biomolécules d'intérêt thérapeutique, diagnostique et vaccinal

- *Extraits de plantes et prolifération cellulaire* (Essafi-Benkhadir Khadija, Riahi Ichrak, Yosr Doghri, Boutheina dhaifallah, Karoui Habib).

En cancérologie, l'optimisme important produit par certains traitements chimiothérapeutiques a brutalement été refroidi par l'apparition de résistance. Comprendre et induire une réversion de cette résistance est un objectif ultime. Pour cette raison, le recours à d'autres stratégies thérapeutiques pour pallier à cette résistance ou pour augmenter l'efficacité des traitements conventionnels est un enjeu de taille pour les cancérologues.

L'importance des plantes aromatiques, leur contenu et la nature chimique de leurs constituants, leur confèrent de grandes perspectives d'application thérapeutique pour certains types de cancers.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à la valorisation de deux plantes aromatiques et médicinales de la flore Tunisienne dans le but de mettre au point de nouveaux produits bioactifs. Ainsi, nous nous sommes focalisés sur l'évaluation de l'effet anti-prolifératif d'un extrait d'une variété d'ail et des polyphénols de coing sur une lignée tumorale provenant de patients atteints d'une Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) et sur des cellules issues d'un adénocarcinome du colon respectivement.

Nous avons montré que l'extrait d'ail est doté d'une activité anti-proliférative sur ces cellules dose dépendante. Cette inhibition est corrélée avec un blocage total de l'activité de deux voies de signalisation majeures impliquées dans la prolifération et la survie cellulaire et jouant un rôle clé dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC).

Nos résultats ont montré également que les polyphénols de la cuticule de coing bloquent la prolifération des cellules tumorales du colon. Cette inhibition a été associée à l'induction d'une apoptose caspase-indépendante.

Actuellement, d'autres études et caractérisations complémentaires sont en cours pour décrire et mieux comprendre le mécanisme d'action de ces extraits de plantes.

- *Molécules du venin de serpents* (Zohra Aloui, Benkhadir-Essafi Khadija, Karoui Habib et Gasmii Ammar)

Valorisation de l'effet pharmacologique de la protéine ICPP et ses isoformes en vue de développer un traitement anti-ischémique efficace.

Les protéines du venin de type VEGF isolées à partir du venin de *Macrovipera lebetina* sont des homodimères de 110 aa et qui présentent 52 % d'identité avec le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain VEGF165. Ces protéines ont une capacité importante à augmenter la perméabilité capillaire et ainsi à diminuer la pression artérielle. Dans un modèle d'angiogenèse *in vitro*, ICPP, une de ces protéines de type VEGF, stimule la différenciation des cellules souches embryonnaires en un réseau vasculaire. Considérant la capacité de VEGF humain à régénérer le développement d'un réseau vasculaire dans plusieurs essais cliniques, l'effet anti-ischémique de ICPP est en cours d'exploration dans des modèles d'ischémie expérimentale chez l'animal.

Dans un modèle d'ischémie/reperfusion hépatique, nous avons cherché à évaluer la capacité de ICPP à protéger les cellules du foie contre des phénomènes nécrotiques et apoptotiques générés après la reperfusion. Dans une première étape, nous avons focalisés sur l'étude des mécanismes d'adaptation des cellules à l'hypoxie leur permettant de compenser des variations aiguës en oxygène. La mitochondrie joue un rôle central dans l'adaptation cellulaire à l'hypoxie en détectant les variations de pression artérielle en oxygène. En situation d'hypoxie, la mitochondrie est productrice d'espèces radicalaires de l'oxygène qui participent à l'activation des facteurs induits par l'hypoxie. Dans un essai *in vitro*, nous avons trouvé que la protéine ICPP est dotée d'un pouvoir antioxydant. Cette protéine est capable de réduire le radical libre 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl d'une manière aussi intéressante que la vitamine C.

Dans une deuxième étape, nos travaux sont en cours en vue d'évaluer l'effet de ICPP dans un modèle d'ischémie-reperfusion hépatique chez le rat. La protection potentielle de ICPP contre les effets délétères de l'ischémie-reperfusion sont évalués par la réalisation des dosages des transaminases et du MEGX. Dans ce contexte, une collaboration avec l'équipe du Dr Anis Klouz (Service de pharmacologie clinique, Centre National de Pharmacovigilance, Tunis) concernant les effets anti-ischémiques de ICPP ainsi que d'autres molécules bioactives, disponibles à notre unité, a déjà été entreprise.

Les chiffres clés de l'unité en 2011

- 1** publication internationale
- 3** communications internationales (orales et affichées)
- 4** diplômes soutenus
- 4** diplômes en cours

UNITE DE DEVELOPPEMENT DE BIOPROCEDES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Kallel Héla	Biologiste Principal/chef de l'Unité
Rourou Samia	Biologiste Adjoint
Turki Sawssen (jusqu'au 15 Octobre 2011)	Assistante contractuelle
Ayed Atef (jusqu'au 30 Avril 2011)	Ingénieur-adjoint
Majoul Sami	Technicien Supérieur Principal/Surveillant
Trabelsi Khaled	Ingénieur Principal
Haj abdallah Néjib	Ingénieur Principal
Bouraoui Maher	Ouvrier
Belghuil Lobna	Ouvrier
Akrichi Yousra	Etudiant en Master de recherche
Ben Azoun Safa	Etudiant en Master de recherche
Sahli Emna	Etudiant en Master de recherche
Ben Khlifa Hajer	Etudiant en Master professionnel
Gasmi Najla	Etudiant en thèse es Sciences
Lassoued Rabeb	Etudiant en thèse es Sciences

Présentation générale des activités de l'Unité

L'objectif général de l'Unité de développement de bioprocédés est d'acquérir les connaissances nécessaires à la conception rationnelle de molécules et de procédés pour développer des méthodes et des outils novateurs pour la culture de cellules animales, de bactéries et de levures pour la production en masse de substances actives. L'unité s'intéresse aussi au scale up de ces méthodes et au développement des méthodes de purification afin d'obtenir un produit biologique cohérent avec l'application visée (clinique ou pour le diagnostic). L'unité est active dans le domaine des vaccins et les protéines recombinantes à usage thérapeutique.

Réalisations en 2011

1. *Développement d'un milieu de composition parfaitement définie et sans produit d'origine animale pour la culture des cellules Vero en mode agité (Rourou S, Ben Khalifa H, Kallel H)*

L'objectif de ce travail est de substituer les peptones d'origine végétale du milieu (IPT-AFM), par des produits parfaitement définis. Le milieu IPT-AFM développé dans notre laboratoire, est un milieu qui ne contient aucun produit d'origine animale. Il permet la croissance des cellules Vero en bioréacteur agité sur microsoutports de type Cytodex 1. Cependant, ce milieu qui contient des peptones d'origine végétale, a une composition qui reste non définie et qui peut varier en fonction du lot fabriqué et de la saison. D'où l'intérêt de réaliser ce travail.

Pour atteindre cet objectif, nous avons procédé à un fractionnement des peptones utilisées par différentes méthodes chromatographiques. Cependant aucune des fractions isolées n'a montré un effet positif sur la croissance des cellules Vero. Seule la précipitation des trois peptones à différents pourcentages d'éthanol a abouti à obtenir des fractions permettant d'améliorer la croissance des cellules. A l'aide de la méthode des plans d'expériences, nous avons identifié deux combinaisons de fractions ayant un effet se rapprochant du témoin positif, à savoir le milieu IPT-AFM. Cet effet a été confirmé en présence de 2 g/l Cytodex 1, en plaques de 6 puits puis en flacon spinner. La densité cellulaire obtenue dans ces conditions était de 2×10^6 cellules/ml, avec une vitesse spécifique de croissance de l'ordre de 0.02 h^{-1} . Ce niveau reste toutefois légèrement inférieur à celui atteint sur le milieu IPT-AFM (2.5×10^6 cellules/ml) bien que la vitesse spécifique de croissance soit similaire.

Les fractions issues de la précipitation des peptones par l'éthanol ont été fractionnées par tamisage moléculaire, sur la matrice Sephadex G-10. L'effet des nouvelles fractions ainsi obtenues a été testé

sur cellules Vero. Nous avons montré que le pic élué en premier, présente l'effet positif le plus important sur la croissance cellulaire.

Les travaux en cours portent sur la caractérisation des fractions obtenues : composition en acides aminés, activité anti-oxydante, taille des peptides, composition en sucres, activité biologique (activité anti proliférative), etc.

2. *Adaptation des cellules BHK-21 à la culture en suspension et à la culture sur le milieu IPT-AFM (Rourou S, Kallel H)*

Nous avons développé un procédé de culture des cellules BHK-21 sur microsoutports de type Cytodex 3, en bioréacteur agité et en milieu supplémenté avec du sérum, pour la production d'un vaccin antirabique à usage vétérinaire. Nous envisageons d'améliorer ce procédé en adaptant les cellules BHK-21 à la culture en suspension et en milieu sans produit d'origine animale (IPT-AFM). Ces modifications auront pour conséquence de baisser le coût de fabrication du vaccin et de faciliter son transfert à un partenaire industriel.

Nous avons tout d'abord adapté les cellules BHK-21, qui sont adhérentes, à la culture en suspension en flacon spinner sur le milieu MEM supplémenté par du sérum de veau foetal. Après stabilisation des paramètres cinétiques après de 20 passages, nous avons procédé à l'adaptation progressive (par diminution progressive du taux de sérum présent dans le milieu IPT-AFM) à la culture en conditions exemptes de tout produit d'origine animale.

En parallèle, nous nous sommes intéressés à la diminution de la taille des amas cellulaires qui pose un problème surtout lors des cultures à grande échelle. Ceci a été étudié pour les cellules cultivées en présence et en absence de sérum. Pour cela, nous avons étudié l'effet de différents agents désagrégeant à différentes concentrations, tels que l'héparine, le sulfate de dextran, etc.

Nous avons montré que le sulfate de polyvinyl à 25 mg/l et le sulfate de dextran à 50 mg/l et l'acide pluronique à 0.1% sont les agents qui permettent d'obtenir une meilleure désagrégation tout en maintenant une bonne viabilité et une densité cellulaire importante. Ce résultat a été validé en plaques et en flacon spinner, pour les deux milieux étudiés (sans et avec sérum). Nous avons également étudié la capacité des cellules BHK-21 adaptées à la culture en suspension, sur le milieu MEM+10%SVF, à produire le virus rabique. Cet essai a été réalisé en flacon spinner, les résultats obtenus ont montré que les cellules étaient correctement infectées. Par ailleurs, des banques grade recherche ont été préparées, nous avons aussi démontré que les cellules adaptées à la suspension, se multiplient correctement après décongélation et ceci pour les deux milieux étudiés.

3. *Mise au point d'un vaccin contre la clavelée par culture de cellules Vero en bioréacteur (Majoul S, Trabelsi K, Kallel H)*

La clavelée (variolo ovine) est une maladie virale hautement contagieuse des petits ruminants. Elle est enzootique en Tunisie et fait l'objet d'un programme de lutte régional à l'échelle des quatre pays du Maghreb. La Tunisie importe tous les ans environ 6 millions de doses de vaccin anti-clavelée. Nous avons démarré ce projet pour développer un vaccin anti-clavelée par culture de cellules Vero en bioréacteur, en vu de transférer par la suite cette technologie à un partenaire industriel local qui va produire le vaccin.

Pour cela, nous avons commencé par adapter la souche virale RM/65 à la lignée cellulaire Vero ; cette souche qui a été obtenue par l'Institut Razi (Iran) est plutôt adaptée à la répliation sur les cellules primaires rénales de mouton.

L'adaptation de la souche virale RM/65 à la lignée cellulaire Vero, a consisté à réaliser des passages successifs sur la lignée cellulaire Vero ; ainsi 5 passages ont été réalisés. Au dernier passage, le titre viral était de $10^{5.87}$ TCID₅₀/ml. Cependant, nous avons réalisé deux passages supplémentaires du virus sur cellules Vero en flacon roulant afin d'améliorer le titre viral obtenu en spinner. Ainsi, le titre viral maximal obtenu en flacon spinner était de $10^{4.875}$ TCID₅₀/ml, il était obtenu après 8 jours d'infection (12 jours de culture) à un MOI de 0.005. Ce titre a été encore amélioré, lorsque les cellules ont été infectées au démarrage de la culture ; le titre maximal était de $10^{5.625}$ TCID₅₀/ml, après 9 jours de culture. L'étude en cours porte sur l'effet des différents stabilisants du virus et sur la mise en œuvre en bioréacteur de laboratoire.

4. *Développement d'un vaccin vectorisé contre le virus de l'hépatite E (Trabelsi K, Kallel H)*

L'infection par le virus de l'hépatite E (HEV) est la principale cause d'hépatite aiguë dans le Sud-est et l'Asie centrale ; elle est aussi considérée comme la deuxième cause d'hépatite la plus importante dans le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord. L'HEV est transmis via une voie oro- fécale, souvent par l'eau potable contaminée. A l'heure actuelle, aucun vaccin HEV commercial n'est disponible. En plus,

il n'existe pas de système de culture de cellules appropriées pour la propagation in vitro du HEV. Les efforts de développement de vaccin en cours, portent sur l'expression hétérologue de la pseudo-capside du HEV (protéine ORF2) chez *Escherichia coli* ou dans les cellules d'insectes, ou sur la mise au point de vaccin ADN.

Dans ce projet, nous envisageons de développer un nouveau candidat vaccin contre les infections de virus de l'hépatite E en utilisant l'adeno-associated virus (AAV) comme un vecteur exprimant in vivo le gène de la protéine tronquée de la capsid du HEV, en utilisant la plateforme baculovirus/cellules d'insectes.

Cette technologie est basée sur l'infection des cellules d'insectes Sf9 par trois baculovirus : deux baculovirus (BacCap et BacRep) qui vont coder pour les protéines Rep et Cap de l'AAV et le Bac-ITR-transgène contenant le gène d'intérêt. Ainsi l'infection simultanée des cellules d'insectes par ces trois baculovirus, va aboutir à un AAV recombinant, c'est-à-dire un AAV contenant le transgène.

Pour cela, nous avons commencé par la construction des aav recombinants de sérotype 2, 5 et 6. Les gènes Rep et Cap sont supprimés et remplacés par une insertion du transgène de l'hépatite E tout en gardant les deux extrémités ITRs. Comme le vecteur résultant ne code plus pour les protéines Rep et Cap, nous avons construit soit deux autres baculovirus recombinants qui codent pour la production de ces deux protéines, soit un seul baculovirus qui contient le deux gènes Rep et Cap. Tous les vecteurs Bac correspondant aux sérotypes 2, 5 & 6 ont été construits. Les virus recombinants ont été produits par infection des cellules d'insectes Sf-9. Le titre viral maximal de BacHEVORF2 a été obtenu au 2^{ème} passage, il était de 5.58×10^9 pfu/ml.

Pour vérifier la qualité de nos constructions, des tests de transduction des cellules HEK 293 EBNA ont été faits réalisés. Les analyses par Western Blot ont confirmé l'expression de la protéine d'intérêt. Les travaux qui sont actuellement en cours, ont pour objectif d'optimiser la production d'AAV par les cellules Sf-9 cultivées en erlenmeyer et en bioréacteur, de mettre au point un procédé de purification et d'évaluer l'immunogénicité des différentes constructions chez la souris.

5. Développement d'un vaccin sous unitaire contre le virus de la fièvre aphteuse et étude de son immunogénicité chez le cobaye (Lassoued R, Gasmi N, Trabelsi K, Kallel H)

La fièvre aphteuse est une maladie éruptive et très contagieuse. Elle affecte les animaux à sabots fendus, dit bi-ongulés (ovins, bovins, caprins, porcins). L'agent qui en est à l'origine, a été découvert en 1987. Il s'agit d'un virus à ARN de la famille des picornaviridae. La fièvre aphteuse était à l'origine d'incidences économiques graves. La lutte contre cette épizootie passe par une vaccination régulière. Le vaccin conventionnel est basé sur l'amplification du virus par culture cellulaire qui est par la suite inactivé chimiquement. Cependant ce type de vaccin présente plusieurs inconvénients. Plusieurs stratégies ont été alors adoptées pour la production de nouveaux types de vaccin.

Au cours de ce travail, nous envisageons de développer un nouveau vaccin contre les souches de fièvre aphteuse qui ont été isolées en Tunisie. Pour cela nous nous sommes intéressés à produire les protéines VP1 et 2B du virus de la fièvre aphteuse en utilisant le système cellules d'insectes/baculovirus. Ainsi à partir du virus que nous avons amplifié sur cellules BHK-21, nous avons extrait l'ARN de la souche virale O1 Manisia (présente dans les vaccins commerciaux utilisés en Tunisie). Les gènes VP1 et 2B ont été isolés à l'aide d'une RT-PCR et les plasmides de transfert ont été construits et amplifiés. La construction des baculovirus recombinants est en cours, par la suite nous envisageons d'optimiser la production et d'étudier l'immunogénicité du produit.

6. Etude de l'expression hétérologue de protéines chez *Yarrowia lipolytica* (Gasmi N, Ben Azouna S, Ayed A, Sahli E et Kallel H)

L'objectif de ce travail est d'étudier les potentialités d'utilisation de *Yarrowia lipolytica* comme plate forme technologique industrielle pour la production de protéines hétérologues d'intérêt médical et de la comparer à la levure *Pichia pastoris*. Pour cela, nous nous sommes intéressés à l'expression de deux cytokines humaines : l'interféron alpha 2b et le GM-CSF. Dans une première partie du travail, nous avons étudié l'expression de l'IFN α 2b humain chez *Yarrowia lipolytica* ainsi que l'optimisation de sa production en fermenteur. Pour cela, nous avons mis au point un milieu synthétique favorable à la production de protéines hétérologues par *Yarrowia lipolytica*. Nous avons également défini une stratégie de culture à haute densité cellulaire en fermenteur de laboratoire. En plus, nous avons identifié un inhibiteur de la protéase responsable de la dégradation de l'interféron α 2b produit en cours de culture. Le gène codant pour le hGM-CSF a été exprimé chez la levure *Y. lipolytica* sous le contrôle du promoteur du gène *POX2*, codant pour l'acyl-Coenzyme A oxydase 2, inductible par les acides gras. Le peptide signal (pre) de la lipase extracellulaire lip2p d'*Y. lipolytica* a été utilisé comme signal de sécrétion. Après 72h d'induction, l'analyse par Western blot a révélé la présence d'une forme à 14 kDa, non glycosylée, ainsi qu'une trainée d'hyperglycosylation allant de 23 kDa à plus que 70 kDa.

La N-glycosylation ainsi que le degré d'occupation des sites de glycosylation du hGM-CSF sécrété (Asn 27 et Asn 37) ont été étudiés par mutagenèse dirigée et analysés à l'aide de méthodes biochimiques. Nos résultats montrent que les deux sites de glycosylation sont occupés par des hydrates de carbone. La mutation introduite au niveau du premier site ne modifie pas de façon significative la glycosylation du GM-CSF. Par contre, la mutation introduite au niveau du deuxième site résulte en une augmentation de la forme non glycosylée et l'apparition d'une forme majoritaire de 17 kDa, ainsi qu'une diminution de la trainée d'hyperglycosylation. La mutation simultanée des deux sites permet de produire une seule forme de 14 kDa. Ceci suggère que le site de N-glycosylation situé à l'extrémité C-terminal est préférentiellement utilisé pour l'ajout de glycanes tandis que le site N-Ter n'est que partiellement glycosylé. L'activité biologique du hGM-CSF produit par les souches exprimant le gène sauvage et les gènes mutés pour les sites de glycosylation a été confirmée par la stimulation de la prolifération de la lignée cellulaire TF1. D'autre part, nous avons également optimisé les conditions de production en fermenteur par le clone de *Yarrowia lipolytica* modifié au niveau du 2^{ème} site de N-glycosylation. La concentration la plus élevée qui a été obtenue, était de l'ordre de 25 mg/l. Afin d'améliorer encore le niveau d'expression, nous sommes entrain d'appliquer d'autres approches (suivi de la mortalité cellulaire par cytométrie de flux, suivi de l'accumulation et de la dégradation de l'acide oléique) afin de mieux comprendre le métabolisme de la levure lorsqu'elle est cultivée en présence d'acide oléique (jouant le rôle d'inducteur) dans différentes conditions.

7. *Etude de la régulation de la production de lipase extracellulaire (Lip2p) chez Yarrowia lipolytica (Akricchi Y, Turki S, Haj Abdallah N, Kallel H)*

Yarrowia lipolytica est une levure non pathogène qui sécrète dans le milieu une lipase extracellulaire d'environ 38 kDa codée par le gène *LIP2*. Cette lipase est une candidate potentiellement intéressante pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine. Ceci a été démontré par les travaux de Sawssen Turki, réalisés dans le laboratoire dans le cadre de la préparation de sa thèse. Ces travaux portant entre autres, sur l'optimisation de la production de la lipase extracellulaire chez un mutant chimique hyperproducteur *Yarrowia lipolytica* LgX64.81 ont mis en évidence le rôle de la tryptone comme source d'azote inductrice de la production de lipase. La sécrétion de protéase particulièrement la protéase acide AXP jouerait également un rôle de la sécrétion de l'enzyme dans le milieu. Cependant le mécanisme par lequel interviennent ces deux facteurs reste non encore clarifié. Afin d'élucider le mécanisme de régulation de la production de lipase chez le mutant hyperproducteur LgX64.81, nous avons étudié le niveau d'expression du gène de la lipase extracellulaire *LIP2* mais aussi celui des lipases membranaires *LIP7* et *LIP8* ainsi que les gènes *AXP* et *AEP* codant respectivement la protéase acide et alcaline de *Yarrowia lipolytica*, dans différentes conditions de culture.

Les chiffres clés de l'unité en 2011

6 publications internationales

4 communications nationales et 2 communications internationales (orales et affichées)

3 projets de recherche nationaux et internationaux en cours

5 diplômes soutenus

4 diplômes en cours

7 services réalisés (groupe de biofermentation)

UNITE D'ÉCOLOGIE DES SYSTEMES VECTORIELS

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Elyes Zhioua	Biologiste Principal/Chef de l'Unité
Ifhem Chelbi	Biologiste Adjoint contractuel / Chargée de Recherche/Physiologie sensorielles des phlébotomes
Safedine Cherni	Technicien Supérieur/Elevage des phlébotomes
Ayed Ben Fraj	Ouvrier/Maintenance des chiens
Wael Fraihi	Etudiant en Mastère
Slim Zriba	Etudiant en thèse Vétérinaire
Walil Barhoumi	Etudiant en thèse es Sciences
Malek Trimèche	Etudiant en thèse es Sciences
Sonia Sakhria	Etudiant en thèse es Sciences
Dacharoui Khalil	Etudiant en thèse es Sciences
Mohamed Derbali	Etudiant en thèse es Sciences

Présentation générale des activités de recherches

L'étude d'écologie des phlébotomes qui sont responsables des maladies vectorielles les plus fréquentes en Tunisie tels que la leishmaniose cutanée, la leishmaniose viscérale et récemment des arboviroses causées par des phlébovirus est l'activité de recherche principale au sein de ce groupe. Il en résulte plusieurs recherches qui sont entreprises au sein de cette unité tel que l'étude de la biologie du vecteur, la relation vecteur-parasite, les glandes salivaires comme antigène dans des enquêtes épidémiologiques et comme candidat vaccin, le xénodiagnostic, l'infection naturelle des réservoirs naturelles des leishmanies, et l'élaboration de stratégie de lutte anti-vectorielle.

Réalisations en 2011

1-Plusieurs études ont montré que la pré-immunisation avec des glandes salivaires (GS) de *P. papatasi* protège contre *L. major* chez le modèle murin. Ces études ont été entreprises avec des colonies de *P. papatasi* maintenues longtemps au laboratoire ; ce qui engendre une perte de toute variation antigénique. L'hypothèse émise est que le développement de la lésion cutanée diffère de manière significative entre des souches sauvages et d'élevage de *P. papatasi*. La pré-immunisation avec des GS de *P. papatasi* d'élevage protège contre *L. major* chez le modèle murin alors que la pré-immunisation avec des GS sauvages de *P. papatasi* ne confère aucune protection. Il en résulte que le choix d'un candidat vaccin à base de protéines de GS de *P. papatasi* doit tenir en considération de la population sauvage de *P. papatasi*.

2-Les phlébotomes sont d'important vecteurs de phlébovirus tels que le virus Toscana et le virus Sicilien agent étiologiques respectivement de méningo-encéphalite et de symptômes fébriles en Italie, en France, en Espagne, au Portugal et plus récemment en Algérie. Cependant, très peu d'études ont été entreprises sur les phlébovirus en Tunisie. Durant l'été 2010, une enquête entomologique a été entreprise dans la zone septentrionale de la Tunisie sur les phlébovirus. Sur un total 249 pools représentant 5788 phlébotomes analysés pour la présence de phlébovirus, 2 pools sont positifs. Le taux d'infection des phlébotomes par les phlébovirus est de 0.03% (3/529). Un virus a été isolé à partir de *Phlebotomus perniciosus*. La caractérisation de ce phlébovirus a montré qu'il s'agit du Punique virus. Ce dernier a été isolé à partir de *P. perniciosus* en 2008 et en 2009. Ces résultats montrent le caractère endémique de ce phlébovirus. Pour la première fois en Tunisie, des phlébovirus ont été isolés à partir de phlébotomes. Le fait que ce phlébovirus est très proche du virus Toscana (agent étiologique de méningites d'été au sud de l'Europe) et qu'il a été isolé à partir de *P. perniciosus* (vecteur principal de la leishmaniose viscérale en Tunisie) suggère fortement que ce phlébovirus pourrait avoir un impact sur la santé publique en Tunisie. Une enquête séro-épidémiologique en été entreprise chez une population à risque du gouvernorat de Bizerte concernant le virus Punique a montré une séroprévalence de 47%. Ces résultats suggèrent fortement que le virus Punique infecte l'homme.

3- Une nouvelle approche de lutte contre les phlébotomes en utilisant l'imidaclopride comme insecticide systémique pour traiter le réservoir naturel de *Leishmania major* à savoir *Meriones shawi* a été développée en collaboration avec une firme américaine (Geneisis Laboratories Inc.) Les essais au laboratoire ainsi que sur le terrain ont montré un taux de mortalité des phlébotomes se gorgeant sur les méridiens variant entre 90 et 100%. Par conséquent, cette approche peut être incorporée dans un programme de lutte contre la leishmaniose cutanée zoonotique.

4- L'étude de la physiologie sensorielle de *Phlebotomus papatasi* est entreprise dans notre unité. Nous avons montré pour la première fois en évidence que l'attractivité des femelles par les mâles est sous l'effet de phéromones sexuelles.

Les chiffres clés de l'unité en 2011

2 publications internationales

4 communications internationales (orales et affichées)

3 projets de recherche internationaux en cours

1 projets de recherche internationaux obtenus

1 diplôme soutenu

7 diplômes en cours

SERVICE D'EPIDEMIOLOGIE MEDICALE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Afif Ben Salah	Professeur hospitalo-universitaire/chef du service
Jihène Bettaieb	Assistante hospitalo-universitaire
Mohamed Fethi Diouani	Vétérinaire Principal
Nathalie Ben Messaoud	Medecin Généraliste
Eveline Guedri	Medecin Généraliste
Amor Zâatour	Technicien Sup Majeur/Surveillant
Mr Nebil Bel Haj Hmida	Technicien Sup Principal
Aicha Boukthir	Technicien Sup Principal/Secrétaire
Adel Gharbi	Technicien
Mongi Dellagi	Technicien
Sadok Chlif	Ingénieur Général
Amine Toumi	ingénieur
Wisseem Zid	Ingénieur
Ferdaous Wertani	Ingénieur
Salwa Khaled	Ingénieur
Sana Chaâbène	Ingénieur
Awatef Ltifi	Technicien supérieur
Rabiâa Harrabi	Infirmière
Chadha Dawahi	Aide Soignante
Hayet Mhenni	Gestionnaire
Afef Mahmoud	Informaticienne (Maîtrise)
Amine Toumi	Etudiant en Master
Ferdaous Wertani	Etudiante en Mastère
Sadok Jarraya	Etudiant en Mastère
Sadok Jarraya	Etudiant en Mastère
Wisseem Ghawar	Etudiant en thèses Sciences
Sadok Chlif	Etudiant en thèse de Sciences
Bilel Chalghaf	Etudiant en thèse de Sciences
Myriam Harrabi	Etudiant en thèse de Sciences
Sadok Salem	Projet de fin d'Etude
Rihab Yazidi	Projet de fin d'Etude
Ben jomaa Ali	Projet de fin d'Etude
Kawther Ben Salem	Projet de fin d'Etude
Islem Amari	Projet de fin d'Etude
Mohamed Ali Snoussi	Technicien Vétérinaire Principal
Kamel Belgacem	Technicien Principal

Présentation générale des activités de recherche

Le service d'Epidémiologie Médicale à l'Institut Pasteur de Tunis est une structure hospitalo-universitaire qui assure les activités suivantes :

- 1- Participation à l'amélioration des connaissances sur le profil épidémiologique des maladies transmissibles prioritaires en Tunisie par la réalisation d'études épidémiologiques populationnelles dans le but de proposer des mesures de contrôle et de prévention efficaces et appropriées.
- 2- Renforcement du dispositif national de surveillance épidémiologique par le développement et la mise en place des systèmes d'alerte précoce pour la gestion des maladies transmissibles à potentiel épidémique.

3- *Contribution à l'avancement de la recherche biopharmaceutique pour le développement de nouveaux médicaments anti-leishmaniens plus sûrs sous forme de pommade pour application cutanée.*

Nos axes de recherche concernent plus spécifiquement :

Les systèmes de surveillance épidémiologiques

L'équipe d'Epidémiologie participe à l'élaboration et la mise en place des nouveaux systèmes de surveillance et de veille sanitaire qui incorpore en plus des données temporelles sur les maladies (essentiellement celles à déclaration obligatoire, les maladies émergentes et ré-émergentes et les maladies à potentiel épidémique), des informations démographiques, écologiques et géographiques superposées dans des cartes électroniques à plusieurs couches. Pour enrichir son expérience dans cette nouvelle thématique, l'équipe travaille actuellement sur la leishmaniose cutanée zoonotique dans une zone pilote à Sidi Bouzid comme démonstrateur. Ces outils permettraient la modernisation et l'amélioration de la performance des systèmes d'informations sanitaires actuels pour une meilleure gestion des risques sanitaires. Cette activité se déroulera désormais en collaboration avec la Direction des soins de santé de Base.

La Recherche clinique selon les standards internationaux des Bonnes Pratiques Cliniques pour l'essai de médicaments anti-leishmaniens sous forme topique

La recherche clinique représente un volet très actif au sein du service. En effet, notre équipe en collaboration avec des organismes de recherche nationaux et internationaux contribue au développement et à l'enregistrement, en Tunisie et aux Etats Unis d'Amérique, d'un nouveau médicament anti-leishmanien sous forme de pommade. Il s'agit d'un produit composé de paromomycine 15%, gentamycine 0,5% dans un véhicule hydrophile.

Pour la première fois en Tunisie, un centre de recherche clinique opérant selon les normes internationales de bonnes pratiques cliniques a été implémenté dans le gouvernorat de Sidi Bouzid, en pleine zone d'endémie leishmanienne.

Ce centre est totalement intégré aux soins de santé de base, et *comporte* par ailleurs un local pour la logistique, un laboratoire et une unité mobile (2 médecins, 2 infirmiers, 2 véhicules tout terrain avec 2 chauffeurs) pour la mise en œuvre des essais sur le terrain. Il se base sur le système des soins de santé primaires pour le recrutement des sujets volontaires.

Sous la direction du Pr. Afif Ben Salah (Principal Investigateur), une série d'essais thérapeutiques (deux études en phase II et une étude en phase III) pour tester un nouveau médicament anti-leishmanien sous forme de pommade (WR279396) ont été réalisées. Ces essais ont conclu à l'efficacité du nouveau produit testé (80 à 94%) et à sa très bonne tolérance (absence de toxicité systémique). Il s'agit d'essais cliniques multi-centriques regroupant trois institutions internationales (l'Institut Pasteur de Tunis, L'Institut Pasteur à Paris et l'Institut Walter Reed, USA).

Conception et réalisation d'une banque de souches pour l'épidémiologie moléculaire des parasites

Le groupe d'Epidémiologie a réussi à bâtir dans le cadre de différentes enquêtes sur le terrain une banque de souches de parasites couplée à une base de données cliniques et écologiques. Ces souches proviennent des différents éléments de la chaîne de transmission (homme, rongeurs : *Psammomys obesus* et *Meriones shawi* et autres: *Mustela nivalis*). Actuellement, 340 souches sont conservées dans la souche-thèque. Ces souches ont été collectées durant la période allant de Septembre 2007 à Décembre 2011 dans le cadre de plusieurs projets de recherche (TMRC, Essai thérapeutique..) et à partir de différentes zones endémiques (Chrarda, Ouled Haffouz, Ghomrassen..). Une étude écologique longitudinale sur terrain a permis de capturer 472 *Psammomys obesus* et 176 *Meriones shawi*. On a pu isoler 9 autres souches de *Leishmania* pour atteindre un total de 39 souches issues de ces rongeurs. Le taux d'infection était de 7% contre 5% par la culture (incluant les résultats des souris inoculées, P=NS), de 19% contre 16% par l'examen direct (p=NS) et de 20% contre 33% par le test IFI (p=NS) pour *P. obesus* et *M. shawi*, respectivement. Cette prévalence de l'infection était de 34% pour *P. obesus* et de 41% pour *M. shawi* (p=NS) en combinant toutes ces méthodes de diagnostic. Le pic de cette infection avait lieu en hiver et automne augmente continuellement avec l'âge chez les deux espèces de rongeurs. L'examen clinique a prouvé que la dépilation, l'hyperpigmentation et l'oedème grave du bord supérieur des oreilles étaient les signes fréquents observés dans l'échantillon d'étude (tous les signes combinés : 47% chez *P. obesus* contre 43% chez *M. shawi*; p=NS). Cependant, les lésions étaient bilatérales et semblent être plus destructives chez *M. shawi* comparé au *P. obesus*. L'infection asymptomatique était de l'ordre de 40% chez les deux espèces de rongeurs. Ce travail a confirmé que *M. shawi* joue un rôle très important dans la transmission de *L.*

major en Tunisie. Sa prévalence d'infection élevée montre que ce réservoir, en plus de sa mobilité, sa longévité aussi bien que sa relation étroite avec les habitations pourrait favoriser la dispersion des parasites *Leishmania* menant à l'apparition de nouveaux foyers d'épidémies parmi des populations naïves. D'autre part, nous avons pu publier un article démontrant pour la première fois dans le monde l'infection du carnivore *Mustela nivalis* par les parasites *Leishmania major* MON-25.

Eco-épidémiologie des zoonoses (groupe vétérinaire)

Au cours de l'année 2011 nos activités de recherche ont comporté des activités de terrain, des activités de laboratoires, des essais cliniques de laboratoire et l'encadrement de stagiaires. Les activités de terrain ont englobé la surveillance des rongeurs réservoirs de la leishmaniose cutanée dans la région de Sidi Bouzid. D'autre part, 20 Gondi ont été capturés dans la zone endémique de Guermessa, Tataouine (foyer endémique de *Leishmania tropica*). L'identification de l'agent pathogène à l'aide d'un outil moléculaire : la PCR-RFLP est en cours de réalisation.

Les activités de laboratoire ont ciblé le développement d'une nouvelle génération d'outils de diagnostic des maladies zoonoses par des méthodes électrochimiques. Dans ce cadre, des résultats intéressants ont été obtenus concernant le développement d'un biocapteur électrochimique pour le diagnostic de l'influenza aviaire et la leishmaniose canine.

Un essai clinique de Laboratoire a été réalisé en collaboration avec Dr Héla Kallel, responsable du Laboratoire de développement de vaccin de l'IPT. Cet essai vise l'évaluation de la toxicité chez le rat d'une lipase recombinante administrée par la voie orale.

Chiffres clés du service en 2011

2 publications internationales

7 communications internationales (orales et affichées)

3 projets de recherche internationaux en cours

11 diplômes soutenus

Les 9 nouveaux laboratoires de recherche de l'Institut Pasteur de Tunis

Depuis le 1er janvier 2012, l'Institut Pasteur de Tunis a remplacé ses 7 laboratoires et 4 unités de recherche, par **9 laboratoires**.

Dans le cadre du contrat-programme signé avec le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, chaque laboratoire a partagé ses activités en **programmes de recherche**, eux-mêmes divisés en **projets de recherche**. Pour les découvrir, n'hésitez pas à consulter notre site web www.pasteur.tn

Laboratoire de recherche	Responsable
Microbiologie moléculaire, vaccinologie et développement biotechnologique (LR 11 IPT 01)	Helmi Mardassi helmi.merdassi@pasteur.rns.tn
Transmission, contrôle et immunobiologie des infections (LR 11 IPT 02)	Ridha Barbouche ridha.barbouche@pasteur.rns.tn
Epidémiologie et microbiologie vétérinaire (LR 11 IPT 03)	Abdejelil Ghram abdejelil.ghram@pasteur.rns.tn
Epidémiologie moléculaire et pathologie expérimentale appliquée aux maladies infectieuses (LR 11 IPT 04)	Ikram Guizani ikram.guizani@pasteur.rns.tn
Génomique biomédicale et oncogénétique (LR 11 IPT 05)	Sonia Abdelhak sonia.abdelhak@pasteur.rns.tn
Parasitologie médicale, biotechnologies et biomolécules (LR 11 IPT 06)	Aïda Bouratbine aida.bouratbine@pasteur.rns.tn
Hématologie moléculaire et cellulaire (LR 11 IPT 07)	Salem Abbes salem.abbes@pasteur.rns.tn
Venins et biomolécules thérapeutiques (LR 11 IPT 08)	Mohamed El Ayeb mohamed.elayeb@pasteur.rns.tn
Epidémiologie et diversité génétique des virus hépatiques et entériques humains (LR 11 IPT 09)	Henda Triki henda.triki@pasteur.rns.tn

Services d'investigation clinique et de santé publique

LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE MEDICALE.....	56
LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE.....	58
LABORATOIRE DE CYTO-IMMUNOLOGIE.....	59
LABORATOIRE DE CONTROLE DES EAUX ET DENREES ALIMENTAIRES.....	61
LABORATOIRE D'HORMONOLOGIE ET DE RADIOIMMUNOLOGIE.....	64
LABORATOIRE DE VIROLOGIE CLINIQUE.....	65
LABORATOIRE DES MYCOBACTERIES.....	68
LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	69
LABORATOIRE DE LA RAGE.....	71
LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE.....	73
LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE.....	75
UNITE SPECIALISEE DES MYCOPLASMES.....	77
HISTOLOGIE ET DE CYTOGENETIQUE MEDICALE.....	78
LABORATOIRE DE PATHOLOGIE ANIMALE.....	79
LABORATOIRE DES TOXINES ALIMENTAIRES.....	80
SERVICE DES VACCINATIONS ANTIRABIQUES ET INTERNATIONALES.....	83
SERVICE DES CONSULTANTS EXTERNES.....	84

LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE MEDICALE

Responsable du laboratoire : Pr Slim Ben Ammar

Surveillant du laboratoire : Hammadi Mejri, infirmier major

Le laboratoire central de biologie médicale comprend trois laboratoires. Un laboratoire de biochimie clinique et un laboratoire de bactériologie dirigés par le Pr Slim Ben Ammar, ainsi qu'un laboratoire d'hématologie dirigée par Imen Kraiem

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE CLINIQUE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Ben Ammar Slim	Professeur hospitalo-universitaire/ Chef de Service de Biochimie clinique - Responsable du Laboratoire central de biologie médicale
Zorgati Mohamed Majdi	Assistant hospitalo-Universitaire
Bahri Sonia	Médecin spécialiste principal en Biologie
Bayoudh Amel	Technicienne Supérieur Major
Trabelsi Awatef	Technicienne Supérieur
Labbène Nejla	Technicienne Supérieur
Lamouchi Hanen	Technicienne
Daghrach Imen	Technicienne
Behija Ben Cheikh	Infirmière
Benzarti Ahmed	Ouvrier
Oueslati Hajer	Etudiante en Mastère
Bachali Asma	Etudiante en thèse de Médecine
Limam Mohamed	Etudiant en thèse de Médecine

Présentation des activités du laboratoire

Le laboratoire de biochimie clinique médicale pratique des analyses effectuées à la demande :

- du public, des hôpitaux et instituts de la santé publique
- des laboratoires d'analyses médicales et cliniques privées
- de certaines sociétés pour leur personnel (bilan biochimique et hématologique)
- des laboratoires de diagnostic et de recherche de l'Institut Pasteur de Tunis
- du laboratoire de contrôle de l'Institut Pasteur de Tunis
- du laboratoire de production de l'Institut Pasteur de Tunis

Le laboratoire effectue des examens de routine et des analyses spécialisées.

Par ailleurs le laboratoire de biochimie clinique accueille comme chaque année de nombreux étudiants stagiaires et assure l'encadrement de certains étudiants pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine, d'un mastère ou d'un projet de fin d'étude.

Présentation en anglais

The biochemistry laboratory practice medical analyzes for :

- The public, hospitals and institutes of public health
- medical laboratories and private clinics
- Some companies for their staff (biochemical and haematological analysis)
- Diagnostic laboratories and research of the Institut Pasteur of Tunis
- Control Laboratory of the Institut Pasteur of Tunis.
- The production laboratory of the Institut Pasteur of Tunis.

The laboratory carries out routine examinations and expert analysis

Moreover, the biochemistry laboratory hosts each year many students and supervise some students for graduation from medical degree, a Masters or a final project study.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

2 communications nationales (orales et affichées)

1 projet de recherche national obtenu

30937 analyses réalisées

LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE

Nom et Prénom	Position/Fonction
Ben Ammar Slim	Professeur hospitalo-Universitaire/Responsable du laboratoire
A. Zarrouk	Technicienne supérieure principale/surveillante
S.Ben Hadj Ali	Technicienne Supérieure Major
S. Bouras	Technicienne Supérieure
Benzarti Ahmed	Ouvrier

Présentation des activités du laboratoire

Le laboratoire de bactériologie générale assure quatre types d'activités :

- Les analyses de bactériologie médicale : diagnostic bactériologique et sérologie bactérienne.
- L'analyse du sperme (spermogramme)
- Les analyses de bactériologie de l'environnement (pour les services de production de l'IPT et les centres hospitaliers externes)
- Les tests de contrôles des milieux de culture (pour les services de l'IPT et le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments)

Par ailleurs ce laboratoire assure la formation chaque année de nombreux stagiaires . On attend toujours l'arrivée d'un biologiste spécialisé en bactériologie pour prendre en main et développer les activités de recherche.

Présentation en anglais

The bacteriology laboratory provides four general types of activities:

- Analyses of medical bacteriology : bacterial serology and bacteriology.
- Semen analysis (sperm)
- Analyzes of bacteriology of the environment (for production services of IPT and external hospitals)
- Tests of controls culture media (for services of IPT and the National Laboratory of Drug Control)

This laboratory also provides training every year many students . We are still waiting for the arrival of a biologist specializing in bacteriology to learn and develop research activities.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

2 communications nationales (orales et affichées)

3835 analyses réalisées

LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE

Nom et Prénom	Position/Fonction
KRAIEM Imen	Maître de Conférence Agrégé en Médecine/ Biologiste responsable
DHAHAK Amina	Technicien Supérieur Principal/Surveillante
RHAIEM Rym	Technicien Supérieur
FARES Nadia	Technicien Supérieur

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

2 diplômes soutenus

9551 analyses réalisées

LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Composition de l'équipe

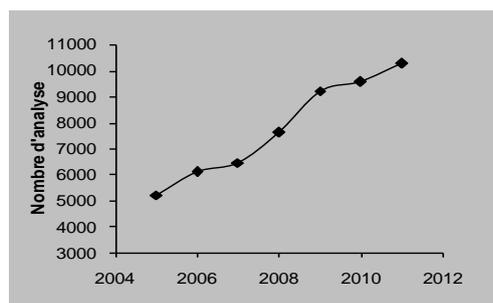
Prénom Nom	Position et Fonction
Hechmi Louzir	Professeur hospitalo-Universitaire/Chef de service
Mélika Ben Ahmed	Maitre de conférences hospitalo-Universitaire/ Chef de Service par Intérim
Yousr Galai	Maitre de conférences hospitalo-Universitaire
Hayet Kébaier	Technicien Supérieur Principal/ Surveillante
Soumaya Marzouki	Technicien Supérieur Principal
Amira Lassoued	Technicien Supérieur
Walid Hamdi	Technicien Supérieur
Mouldi Hidri	Technicien Supérieur
Rahma Sakkouhi	Technicien Supérieur
Abderrazek Jaafri	Ouvrier
Ahlem Ben Hmid	Etudiant en thèse de Médecine
Alia Fezaa	Etudiant en thèse de Médecine
Nadia Belhadj Hmida	Etudiant en thèse de Sciences
Maha Abdeladhim	Etudiant en thèse de Sciences
Walid Ibn Essayed	Résident en médecine
Alia Fazaa	Résident en médecine
Mariem Gdoura	Interne en Pharmacie

Présentation des activités du service

L'activité du laboratoire d'immunologie clinique est orientée principalement vers le diagnostic immunologique de deux grands groupes de pathologies, d'une part, les gammopathies monoclonales et d'autre part, les maladies auto-immunes systémiques et certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organes telles que les hépatopathies auto-immunes, le diabète auto-immun ou la maladie cœliaque. Le laboratoire d'immunologie clinique assure également le suivi des patients infectés par le VIH par la détermination du taux des lymphocytes T CD4+ ainsi que le contrôle de qualité de certains vaccins et sérums thérapeutiques

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

- 1 publication nationale et 6 publications internationales
- 12 communications nationales et 2 communications internationales (orales et affichées)
- 2 diplômes soutenus
- 4 diplômes en cours
- 10310 analyses réalisées
- 5 analyses nouvellement introduites



LABORATOIRE DE CYTO-IMMUNOLOGIE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Mohamed Ridha BARBOUCHE	Professeur hospitalo-Universitaire/ Chef de Service
Imen BEN MUSTAPHA	Assistant hospitalo-Universitaire
Beya LARGUECHE	Technicien Supérieur Principal/ Surveillante
Rachid RIAHI	Technicien Supérieur
Ali GHOUILI	Ouvrier
Najla MEKKI	Etudiants en thèse de Médecine
Aymen TAZEGHDENTI	
Hanen OUADHANI	
Khaoula BEN FARHAT	Etudiants en thèse es Sciences
Nourchane AGREBI	Etudiants en Master
Leïla BEN KHEMISS	
Selma BAYOUDH	
Jouda GAMARA	

Présentation des activités du service

Le Laboratoire de Cyto-Immunologie a poursuivi au cours de l'année 2011, en étroite collaboration avec les Pédiatres de tous les CHU de Tunis, Sousse, Sfax, Kairouan, Mahdia, Bizerte, Nabeul et Monastir, son activité de biologie clinique spécialisée orientée notamment vers l'exploration immunologique cellulaire et moléculaire des enfants suspects de déficits immunitaires primitifs (DIPs). Par ailleurs, des patients venant de Libye, Algérie et Mauritanie sont régulièrement explorés au laboratoire. L'exploration de ces patients est particulièrement intéressante dans notre population Maghrébine caractérisée par une forte endogamie. En effet, l'incidence de ces déficits immunitaires est beaucoup plus élevée que dans d'autres régions du monde, en raison de la fréquence des formes à transmission autosomale récessive favorisées par la consanguinité. L'exploration immuno-génétique de ces déficits permet de porter un diagnostic précis nécessaire à la prise en charge appropriée de ces patients à la fois curative (greffe de moelle osseuse, IVIg, IFNg...) et préventive (conseil génétique et diagnostic prénatal). En effet, à côté de la greffe de moelle osseuse lancée depuis quelques années au Centre National de Greffe de Moelle Osseuse (Pr M . Béjaoui) pour des enfants atteints de DIPs, nous avons commencé à proposer aux familles affectées un diagnostic prénatal avec déjà pour le déficit en LFA1 trois enfants indemnes, cette même approche a été introduite pour les familles atteintes de déficit HLA de Classe II avec un enfant indemne et un malheureusement affecté, ces pathologies sont caractérisées par l'existence d'un effet fondateur dans notre population avec une mutation unique responsable de la majorité des cas observés.

En chiffres, l'activité du laboratoire continue de progresser avec un chiffre total en équivalents B de 294250. Nous avons ainsi effectué près de 240 explorations d'enfants suspects de DIPs incluant l'étude des sous populations lymphocytaires après immunomarquage et lecture au cytomètre en flux [sur PBMCs avec plusieurs marqueurs étudiés (CD3, CD4, CD8, CD19 et éventuellement DR, LFA1/CD18, NK, RIFNg, Fas...) et sur lymphoblastes après stimulation PHA (DR, RIL12) ou PMA-IONO (Ligand du CD40), les tests de prolifération aux mitogènes et aux antigènes vaccinaux et l'étude des fonctions des cellules phagocytaires (test semi-quantitatif NBT au LPS et au PMA et test quantitatif avec lecture en cytométrie en flux maintenant instauré en routine). Le dosage pondéral des immunoglobulines a été demandé pour tous les patients et effectué en sous-traitance à l'Institut. Nous avons également renforcé l'activité de suivi de greffe de moelle osseuse avec l'introduction de nouveaux marqueurs de reconstitution immunologique et en l'élargissant à côté des DIPs aux greffes de moelle de l'adulte.

Les activités de recherche (investigation cellulaire et moléculaire des DIPs dans le cadre du LIVGM) et de service (dans le cadre de l'Unité de cytométrie en flux) du Laboratoire sont dans les rapports respectifs.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

3 publications internationales

7 communications nationales et **5** communications internationales (orales et affichées)

2 diplômes soutenus

8 diplômes en cours

1 événement national

245 patients explorés

2938 analyses réalisées

1 analyse nouvellement introduite

LABORATOIRE DE CONTROLE DES EAUX ET DENREES ALIMENTAIRES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/ Fonction
Ben Aissa Ridha	Professeur hospitalo-universitaire/ Chef de Service
Al-Gallas Nazek	Biologiste Adjoint contractuel
Mannai Naima Gharbi Becher Mannai Molka Jedidi Ines Ben omran Hela Ben ghourbel Ghoufrane Frayou Imen	Technicien Supérieur
Moknassi Faouzia	Technicien Supérieur major
Troudi Hinda HAJ ALI Abdelwaheb	Infirmière Infirmière/ Surveillant
Ghouila Amel	Secrétaire
CHAALIA Samir OUNI Khaled	Ouvrier
ALAYA Azza BEN FAYALA Mohamed Nadhir	Etudiant en Master

Présentation des activités du service

Le Laboratoire de Contrôle des Eaux et Denrées Alimentaires est spécialisé dans l'analyse Bactériologique des Eaux, des Aliments et dans l'étude des Bactéries entéropathogènes.

Le Laboratoire de Contrôle des Eaux et Denrées Alimentaires contribue aux activités de Santé Publique suivantes :

-Diagnostic de l'étiologie et Prévention des maladies diarrhéiques par la recherche et l'étude des entéropathogènes.

-Epidémiosurveillance des entéropathogènes par l'identification des marqueurs épidémiques des *Salmonella*, *Shigella* et *Vibrio Cholerae*, (Centre de Référence).

-Surveillance de la qualité sanitaire des eaux de boisson, de baignade et de l'environnement dans les gouvernorats de Tunis, Ben Arous, Ariana et Manouba par l'analyse bactériologique des eaux.

-Surveillance de la qualité sanitaire des produits alimentaires et Prévention des Toxi-infections alimentaire par l'analyse bactériologique des produits alimentaires desservis et commercialisés dans les gouvernorats de Tunis, Ben Arous, Ariana et Manouba et/ou destinés à l'exportation.

Au cours de l'année 2011, le laboratoire de Contrôle des Eaux et Denrées Alimentaires, a poursuivi sa mission de Santé Publique regroupant les activités suivantes :

Recherche des Bactéries entéropathogènes

Centre National des *Salmonella*, *Shigella* et *Vibrio Cholerae*

Contrôle de la Qualité Bactériologique des Eaux et Denrées Alimentaires

Dans le cadre de ces activités, le Laboratoire a été répertorié en qualité de Centre National des *Salmonella*, *Shigella* et *Vibrio Cholerae* :

1519 souches de *Salmonella* et 18 souches de *Shigella*.

L'étude des marqueurs épidémiologiques démontre que *Salmonella enterica* serovar Entéritidis et *Salmonella enterica* serovar Kentucky représentent les serovars les plus fréquents pour les souches d'origine humaine. *Salmonella enterica* serovar Entéritidis et *Salmonella enterica* serovar Kentucky pour les souches d'origine animale. *Salmonella enterica* serovar Zanzibar et serovar Entéritidis pour les souches d'origine alimentaire, *Salmonella enterica* serovar Entéritidis et serovar Zanzibar pour les souches de l'environnement.

Shigella Sonnei représente le sérotype le plus fréquent des *Shigella* répertoriées.

10 Souches de *Vibrio Cholerae* O1 ont été répertoriées, ces souches ont été isolées à partir d'eaux usées (8 souches) et eaux de mer (2 souches).

Au niveau du Contrôle de la qualité bactériologique des Eaux et Denrées Alimentaires, le Laboratoire a poursuivi sa collaboration aux programmes du Ministère de la Santé Publique de Surveillance Sanitaire des Eaux et Consommation (eaux de distribution publique, eaux de puits) des eaux de baignade (eaux de mer, piscine ...) et des denrées alimentaires (desservies dans les régions de Tunis, Ben Arous, Manouba et Ariana).

Le Laboratoire répond aussi aux besoins du secteur privé (industrie agroalimentaire, importateurs et exportateurs de produits alimentaires, producteurs d'eaux minérales et bureaux d'études ...).

Mission du Centre National des Salmonella, Shigella et Vibrio spp.:

I. Contribution aux Réseaux de Surveillance Internationaux :

Le Laboratoire et le Centre National il est membre du :

Programme international Global Foodborne Infections Network (GFN)- depuis l'année 2000.

Programme E.Q.A.S (External Quality Assurance System) de l'OMS et ce depuis l'année 2000.

Programme PulseNet de l'OMS EMRO depuis l'année 2006.

II. Contribution aux Réseaux de Surveillance National :

1. Epidémiologie des enteropathogènes par l'identification des marqueurs épidémiques des *Salmonella*, *Shigella* et *Vibrio* spp. 2. Le sérotypage complet de l'ensemble des souches adressées au Centre. Ces souches sont envoyées au Centre National (accompagnées des renseignements épidémiologiques essentiels) sur une base volontaire par près de 45-50 laboratoires / année s d'analyses de biologie médicale, vétérinaire et agro-alimentaire (Publics et privés- Tunisie). Environ 1500-2000 souches/ année de *Salmonella* d'origine humaine, animale, alimentaire et environnementale sont répertoriées. Identifiées et serotypées par an (avec 100 sérums). Le sérotypage est réalisé selon la technique de séro-agglutination sur lame.

3. La détection des gènes de virulence de différents pathovars d' *E.coli*.

4. Typage moléculaire par Technique l'électrophorèse en champs pulsé (P.F.G.E) dans le cadre de travaux de recherche.

5. Etude de la sensibilité aux antibiotiques suivant les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (par le système OSIRIS Software version 3x- Bio-Rad/France).

Présentation en anglais

The Laboratory of Water and Food Control specializes in the Bacteriological analysis of Water, Food and the study of enteropathogens. It contributes to the following activities of Public Health:

-Diagnosis the etiology and prevention of diarrheal diseases through research and study of enteropathogens.

-Epidemiological surveillance of enteric pathogens by identifying markers epidemic of *Salmonella*, *Shigella* and *Vibrio cholerae* (Reference Center).

-Monitoring the sanitary quality of drinking water, bathing and the environment in the governorates of Tunis, Ben Arous, Ariana and Manouba through the bacteriological analysis of water.

-Monitoring the quality of food products and prevention of food poisoning by the bacteriological analysis of food preserved, commercially distributed and sold in the governorates of Tunis, Ben Arous, Ariana and Manouba and / or for export.

During 2011, the laboratory of Water and Food Control, continued its Public Health mission involving the following activities:

- Search for enteric bacteria
- National Center for *Salmonella*, *Shigella* and *Vibrio cholerae*
- Bacteriological Quality Control of Water and Food

As part of the activities, the Laboratory is identified as a National Center of *Salmonella*, *Shigella* and *Vibrio cholerae*:

During the year 2011; 1519 *Salmonella* strains and 18 strains of *Shigella* have been identified and confirmed. The Genotyping and phenotyping study showed that molecular typing of *Salmonella* enterica serovar Enteritidis and *Salmonella* enterica serovar Kentucky represented the most frequent strains of human origin; *Salmonella* enterica serovar Enteritidis and *Salmonella* enterica serovar Kentucky represented the most frequent strains of animal origin. *Salmonella* enterica serovar Zanzibar and serovar Enteritidis represented the most frequent strains for food-borne; *Salmonella* enterica serovar Enteritidis and serovar Zanzibar represented the most frequent strains of the environment. *Shigella sonnei* is the most frequent serotype of *Shigella* listed. 10 strains of *Vibrio cholerae* O1 have been identified; these strains were isolated from wastewater (8 strains) and seawater (2 strains). On the level of the bacteriological quality control of water and Foodstuffs, the Laboratory has continued its

collaboration programs of the Ministry of Health Public Health Surveillance and Water Consumption (public water supply, well water) bathing water (seawater, swimming ...) and food (served in regions of Tunis, Ben Arous, Ariana and Manouba). The laboratory also meets the needs of the private sector (food industry, importers and exporters of food products, mineral water producers and consulting firms ...).

Mission of the National Center of Salmonella, Shigella & Vibrio spp

I. Contribution to the International Surveillance Networks:

The Laboratory and the National Centre are member of:

Global Foodborne Infections Network (GFN) - International Program - since the year 2000.

E.Q.A.S Program (External Quality Assurance System) of the W.H.O. since the year 2000.

PulseNet Program of the W.H.O., EMRO since the year 2006.

II. Contribution to the National Surveillance Networks:

1. Surveillance-epidemiologic for the enteropathogens by the identification of epidemiological markers of Salmonella, Shigella & Vibrio spp.

2. Complete serotyping for all the strains received by the Centre for identification or confirmation. These strains were sent to the National Center (accompanied with essential epidemiological information) on a voluntary basis by 45-50 laboratory / year of bio-medical analysis, veterinary and food laboratories (public and private-Tunisia).

Approximately 1500-2000 Salmonella strains / year were received by the National Center from different sources (humans, animals, food and environment). These strains were Identified and serotyped with 100 sera. Serotyping is performed by I slide agglutination test.

3. Detection of virulence genes of different pathotypes of Escherichia coli.

4. Molecular typing by the technique of pulse-Field gel electrophoresis (P.F.G.E) in the context of research works.

5. Studying the sensitivity of the Salmonella strains to the antibiotics according to the guidelines of the Antibigram Committee of the French Society for Microbiology. The characterization of the strains.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

10 diplômes soutenus

15043 analyses réalisées

LABORATOIRE D'HORMONOLOGIE ET DE RADIOIMMUNOLOGIE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Bchir Fatouma	Pharmacien Biologiste Major/Chef de Service
Feki Salma	Professeur en Immunologie
Hmida Amel	Technicien Supérieur Principal/ Surveillante
Rassaa Henda	Technicien Supérieur Principal
Mabrouk Ilhem	Technicien Supérieur Principal
Sayadi Mounira	Technicien Supérieur Principal/ Secrétaire
Meddeb Nedja	Technicien Supérieur
Sekri Naïma	Technicien Supérieur
Welha Selma	Technicien Supérieur

Présentation des activités du service

En 2011, nous avons continué nos activités de diagnostic. Malheureusement, nous n'avons pas pu démarrer le dosage de l'IgF1 et de la AMH comme nous l'avions planifié afin d'étoffer les bilans d'exploration de la croissance et de l'infertilité. En septembre, Madame Salma Feki, Professeur en Immunologie à la faculté de Pharmacie de Monastir a rejoint notre équipe. Elle est en train de se familiariser avec les tests d'exploration in vitro en Hormonologie, Allergologie et Oncologie. Par la suite elle, s'intéressera au dépistage des trisomies et ainsi elle sera prête pour prendre en charge le service à mon départ à la retraite.

Nos recettes ont un peu augmenté, mais le nombre d'analyses gratuites aussi, puisque nous avons réalisé 313 600 B soit 50 176 DT surtout du fait du personnel de la santé publique. Nos dépenses ont concerné, comme d'habitude, environ 85% pour l'acquisition de réactifs, le reste pour les équipements et le consommable.

Dès que Madame Feki maîtrisera toutes les activités de diagnostic, nous pourrons reprendre nos collaborations avec les équipes cliniques pour les travaux et thèses.

Présentation en anglais

During 2011, we continued our in vitro investigations in Allergology, Endocrinology, Oncology and Down's syndrom screening. We were too busy to begin IgF1 and AMH in our lab. Since September, Mrs Salma Feki, lecturer in the "faculté de Pharmacie in Monastir" joined us and is learning daily practice of our diagnostic activities. When she will be skillful, we will start again research activities.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

1 publication internationale

19739 analyses réalisées

LABORATOIRE DE VIROLOGIE CLINIQUE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Henda TRIKI	Professeur hospitalo-universitaire/Chef de Service
Olfa Bahri	Maître de conférence hospitalo-universitaire
Anissa Chouikha	Maître Assistant
Ahlem Ben Yahia	Technicien Supérieur Principal/Surveillant
Nahed Hogga	Technicien Supérieur Major
Walid Hammami	Technicien Supérieur
Amel Abderrahmen	Technicien Supérieur Principal
Henda Touzi	Technicien Supérieur
Zina Meddeb	Technicien Supérieur
Sana Rajhi	Secrétaire
Khaled Hamlaoui	Ouvrier

Présentation des activités du laboratoire

Le Laboratoire de Virologie Clinique assure des activités de diagnostic de routine en virologie clinique et des activités de santé publique.

- Diagnostic

Les activités de diagnostic comportent des analyses de biologie médicale réalisées pour des patients, à la demande de leur médecin traitant. Les techniques utilisées sont sérologiques et moléculaires (recherche, dosage et/ou caractérisation des génomes viraux).

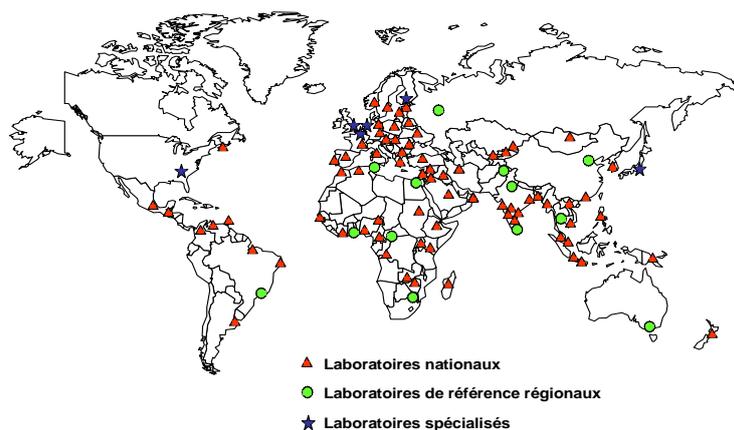
- Santé Publique

Les activités de santé publique rentrent essentiellement dans le cadre des programmes internationaux d'éradication de la poliomyélite et d'élimination de la rougeole, le laboratoire étant laboratoire de référence OMS dans la région de la Méditerranée orientale pour la surveillance des poliovirus depuis 1991 et la surveillance de la rougeole depuis 2002. Il répond aussi à la demande du ministère de la santé et des directions régionales de la santé pour l'investigation virologique de maladies à allure épidémique notamment méningites virales, fièvres inexplicables et conjonctivites virales.

→ Activités dans le cadre du programme mondial de l'éradication de la poliomyélite
En tant que Laboratoire de Référence Régional OMS pour la poliomyélite, nous sommes chargés de l'investigation des cas paralytiques notifiés en Tunisie et en Libye; nous assistons également les autres pays de la région EMR dans la caractérisation génétique des isolats de poliovirus et, en cas de difficultés techniques, dans l'isolement et l'identification primaire de souches d'entérovirus ; en plus des activités de formation.

L'investigation primaire des cas paralytiques repose sur la recherche d'entérovirus par isolement viral sur culture de cellules. Dans tous les pays du monde et depuis le démarrage du programme d'éradication de la poliomyélite, ce diagnostic est centralisé dans un seul laboratoire désigné « Laboratoire National ». Nous assurons ce rôle pour la Tunisie, mais aussi la Libye (qui ne dispose pas de Laboratoire National). Le typage des virus isolés sur cellules et leur caractérisation génétique se fait dans les laboratoires de référence régionaux (environ 15 de part le monde). Nous assumons ce rôle pour les 23 pays de la région de la Méditerranée orientale, avec les deux autres laboratoires de référence dans la région (Pakistan et Egypte).

Réseau mondial OMS des laboratoires de la poliomyélite

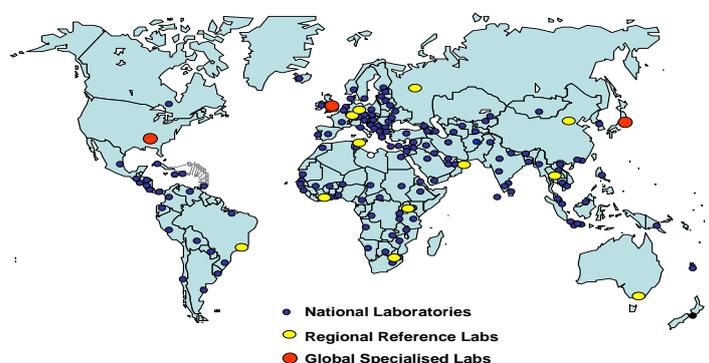


Le typage et la caractérisation génétique des virus isolés se fait en plusieurs étapes. La première permet de déterminer si le virus isolé est un poliovirus ou un entérovirus non poliomyélique. Les isolats de poliovirus, sont ensuite analysés afin de déterminer s'il s'agit de souches sauvages ou d'origine vaccinales (Différenciation intra-typique). Pour les souches sauvages on déterminera leur origine autochtone ou importée. Pour les souches d'origine vaccinales, on étudiera le degré de dérive génétique par rapport aux souches d'origine et s'il s'agit ou non de souches recombinantes. Tout ce diagnostic repose sur une panoplie de tests moléculaires, du type PCR en temps réel et séquençage partiel du génome pour la plupart. Il est standardisé pour tous les laboratoires qui le font et est soumis à un processus de contrôle de qualité et d'accréditation annuelle de la part de l'OMS.

→Activités dans le cadre du programme mondial de l'élimination de la rougeole

Comme pour les poliovirus et depuis le lancement du programme d'élimination de la rougeole de part le monde, la confirmation des cas suspect de rougeole est centralisée dans un seul laboratoire dans chaque pays et c'est le Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Charles Nicolle assure les activités de Laboratoire National en Tunisie. Les analyses génétiques plus poussées sont conduites dans les laboratoires régionaux et c'est notre laboratoire avec le Laboratoire national de Oman qui se partagent cette tâche pour les pays de la région de la Méditerranée Orientale. Dans ce cadre, nous assistons les laboratoires nationaux des autres pays de la région dans l'isolement des souches épidémiques de rougeole et leur caractérisation génétique ; nous validons les résultats sérologiques obtenus par ces laboratoires en analysant en double quelques sérums sélectionnés.

Réseau mondial OMS des laboratoires de la rougeole



La caractérisation génétique des souches de rougeole et de rubéole repose sur leur détection par PCR en temps réel et isolement viral sur cellules. En cas de positivité, des régions génomiques variables sont amplifiées par PCR classique et séquencées. Les souches sont ensuite comparées aux souches de référence OMS et aux autres souches isolées de part le monde pour en déterminer le génotype et l'origine géographique. Comme pour les poliovirus, ce diagnostic est standardisé pour

tous les laboratoires qui le pratiquent et est soumis à un processus de contrôle de qualité et d'accréditation annuelle de la part de l'OMS.

- Activités d'encadrement et de formation

Nous servons aussi de centre de formation sur la surveillance virologique de la poliomyélite et des éruptions fébriles. En novembre 2011, nous avons accueilli au laboratoire deux biologistes travaillant au laboratoire national de la rougeole d'Egypte, pour un stage de formation sur les techniques moléculaires appliquées à la surveillance des virus de la rougeole et de la rubéole et aux procédures standards d'investigations virologiques et de gestion d'un laboratoire de référence.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

2 projets internationaux en cours

1 projet international obtenu

2 diplômes soutenus

8850 analyses réalisées

1710 services réalisés (dans le cadre des activités de référence OMS pour la surveillance des poliovirus, rougeole, rubéole, arboviroses)

1 service nouvellement introduit

LABORATOIRE DES MYCOBACTERIES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Helmi Mardassi	Biologiste Principal/Chef de Service
Besma Mhenni	Technicienne supérieure principal /Surveillante
Neila Khabouchi	Technicienne supérieure
Maherzia Lahmar	Ouvrière

Présentation des activités du laboratoire

Le laboratoire des mycobactéries assure une activité de biologie clinique qui consiste à identifier les cas d'infections aux mycobactéries et tester leur susceptibilité aux anti-tuberculeux. Le laboratoire reçoit des échantillons de la part de différents hôpitaux et instituts de la capitale ainsi que certains hôpitaux régionaux. Le laboratoire traite aussi les demandes d'analyse du secteur privé qui sont soit acheminées par différents laboratoires et cliniques privés, soit suite à la présentation du patient au centre de prélèvement de l'Institut Pasteur.

Hormis les tests de diagnostic classiques (examen direct, culture, identification et antibiogramme), nous avons introduit depuis 2002 plusieurs tests moléculaires dont :

- La technique PCR en complément à l'examen direct. Il s'agit d'une PCR « in house » qui cible l'élément IS6110
- La technique PCR ciblant le gène RecA pour la confirmation des mycobactéries atypiques
- La technique PRA pour l'identification des mycobactéries atypiques
- Le séquençage du gène rpoB (à la demande des cliniciens) lors d'une forte suspicion d'une transmission d'une souche MDR (multirésistante)

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

3321 analyses réalisées

LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Samir Boubaker	Professeur Hospitalo-Universitaire /Chef de Service
Emna Ennaïfer	Maitre de conférences Agrégé Hospitalo-universitaire
Selma Karray	Technicienne supérieure /Surveillante
Haïfa Tounsi-Kettiti	Assistant Hospitalo-Universitaire
Afifa Maaloul	Technicienne
Thalja Assili	Technicienne
Chayma Ben Fayala	Technicienne
Ichraf Ben Mohamed	Technicienne
Ferida Amri Tabboubi	Secrétaire
Hanene Bouaziz	Résidents
Sana Aboukacem	Résidents
Abir Chaabane	Résidents
Monia Kacem	Etudiants Thèses de Science
Faouzia Ajili	Etudiants Thèses de Science
Chokri Smaali	Entretien

Présentation des activités du laboratoire

Le laboratoire réalise des examens anatomopathologiques en particulier les domaines de la dermatopathologie, la pathologie gynécologique, les pneumopathies interstitielles, les complications post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et la pathologie infectieuse. Les demandes d'analyses proviennent d'établissements hospitalo-universitaires, d'hôpitaux régionaux et du secteur privé.

Les activités de diagnostic au sein du laboratoire reposent sur les examens histopathologiques et cytologiques conventionnels et sur les explorations spécialisées d'immunomarquages et de pathologie moléculaire, appliquées dans le domaine de l'anatomie pathologique.

Le laboratoire fait partie du Réseau International de l'OMS des laboratoires HPV

(<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/845.pdf>) en qualité de Laboratoire de Référence pour la région Méditerranée Sud.

Ses principales missions dans le cadre de ce réseau HPV sont :

- contribuer à une surveillance effective de l'infection à HPV, par la détection de l'ADN viral à partir de spécimens biologiques
- offrir un support d'information, des stages de formation, des supports techniques et des conseils pour les laboratoires de faibles ressources de la région Méditerranée sud.

- Réalisations dans le cadre des activités de diagnostic

L'activité de diagnostic du laboratoire a connu un renforcement de la demande en pathologie gynécologique et de détection et de typage HPV dans le cadre du diagnostic ainsi qu'une consolidation des analyses de lavages bronchoalvéolaires et des examens par IFD cutanée et rénale. Le test Collagène VII sur biopsie cutanée est systématiquement pratiqué dans le cadre de l'exploration des épidermolyses bulleuses dystrophiques. La recherche des mutations du gène K-ras dans le cadre des cancers colo-rectaux métastatiques a été standardisée.

- Réalisations dans le cadre des activités de santé publique :

→ Laboratoire de référence OMS/EMRO

- Poursuite de l'étude épidémiologique de l'infection à HPV dans le district de Tunis par la détection et le typage moléculaires des HPV couplés à un examen cytologique.

Une étude de prévalence à l'échelle nationale est en cours de préparation en collaboration avec l'Observatoire National des Maladies Emergentes.

- Participation à la validation des résultats du Laboratoire par le contrôle qualité effectué dans le cadre du Proficiency test du Réseau International des Laboratoires de Référence HPV (voir Rapport d'activités de l'UR. Papillomavirus humains)

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

4 publications internationales

3 communications nationales et **14** communications internationales (orales et affichées)

2 projets internationaux en cours

6 diplômes soutenus

3 diplômes en cours

1801 analyses réalisées

LABORATOIRE DE LA RAGE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Kharmachi Habib	Médecin Vétérinaire Spécialiste Principal/ Chef de Service
Ben Maïz Samia	Ingénieur Principal
Basdouri Nourhène	Technicien supérieur
Ben Salem Jihène	Infirmière (Technicienne)
Hassen Badrouni	Ouvrier

Présentation des activités du laboratoire

1. Activités de Biologie Clinique et de Santé Publique, où sont assurées les analyses de *diagnostic spécialisé de la rage animale et humaine* ; cette activité constitue une des composantes essentielles du Programme National de Lutte contre la Rage, où le Laboratoire de la Rage de l'Institut Pasteur de Tunis constitue actuellement le seul laboratoire de diagnostic de la rage fonctionnel dans notre pays.
2. Activités de *recherche* sur la rage. Ce chapitre qui décrit les activités de recherche entreprises dans le cadre du Laboratoire de Recherche financé par le Ministère de la Recherche Scientifique, figure dans le rapport des activités du Laboratoire de Microbiologie Vétérinaire.
3. Activités d'encadrement et de formation.

- Activités de diagnostic et de santé publique

Le Laboratoire de la Rage de l'Institut Pasteur de Tunis est le Laboratoire de référence pour le diagnostic de cette maladie dans notre pays :

- Le diagnostic biologique de la rage chez l'Homme est exclusivement effectué dans notre Laboratoire.

- Durant l'année 2011 la totalité des analyses pour diagnostic de la rage animale ont été effectués au Laboratoire de la la Rage de l'IPT ; par conséquent tous les cas de rage animale confirmés ont été diagnostiqués dans notre Laboratoire. De ce fait, l'analyse des résultats de diagnostic de la rage à l'IPT permet d'évaluer la situation épidémiologique de cette enzootie et le suivi de son évolution dans le temps et dans l'espace chez les différentes espèces animales.

Les techniques utilisées sont les techniques de référence, recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Office International des Epizooties, à savoir l'immunofluorescence directe (IF) et l'isolement viral par inoculation aux cultures cellulaires (neuroblastomes murins N2a.).

→ Résultats du diagnostic de la rage animale à l'I.P.T.

Tous les prélèvements d'animaux (têtes ou cadavres entiers) envoyés à notre Laboratoire pour diagnostic de rage suite à une suspicion clinique, subissent en premier lieu, après autopsie et prélèvement des échantillons appropriés, le test d'IF et s'ils se révèlent négatifs en IF ils font l'objet d'une épreuve d'isolement viral sur culture cellulaire (IVCC) par recours à l'inoculation aux cultures de neuroblastomes murins N2a.

Au total 282 prélèvements, en 2011, ont subi le test d'IF sur empreintes de matière cérébrale (corne d'Ammon et bulbe rachidien) ; 88 se sont révélés positifs. Les prélèvements négatifs en IF (183) et les prélèvements reçus en état de putréfaction avancée (11, non interprétables au test d'IF), ont fait l'objet de diagnostic par le test IVCC. Sur ces prélèvements, les résultats étaient concordants avec ceux de l'IF.

Une nette baisse du nombre d'analyse a été notée durant l'année 2011 par rapport à l'année 2010 (où le nombre d'analyses était de 423). Cette baisse de 56,7% est due aux difficultés rencontrées par les services vétérinaires régionaux pour assurer les activités de surveillance épidémiologique et d'acheminement des prélèvements des différentes régions du pays vers Tunis (certaines situations d'instabilité sécuritaires apparues à la période post-révolution auraient constitué un handicap à la réalisation de ces activités dans des conditions normales).

→ *Résultats du diagnostic de la rage chez l'Homme à l'I.P.T.*

Le diagnostic de la rage chez l'Homme en Tunisie étant exclusivement réalisé dans notre Laboratoire, toutes les suspicions de rage établies par les différents services hospitaliers sont suivies d'envoi d'échantillons appropriés (matière cérébrale pour le diagnostic en post-mortem et LCR et salive pour le diagnostic en anté-mortem). Les autopsies sont réalisées par les services de Médecine Légale régionaux et les prélèvements de salive et de LCR sont réalisés par les services médicaux des hôpitaux où ont été hospitalisés les patients ayant fait l'objet d'une suspicion de rage. Les échantillons biologiques sont adressés à l'Institut Pasteur de Tunis et sont analysés pour confirmer ou infirmer l'étiologie rabique.

Les techniques utilisées sont les techniques de référence, recommandées par l'OMS, à savoir l'immunofluorescence directe et l'isolement viral sur culture cellulaire de neuroblastomes murins. Durant l'année 2011, un prélèvement de matière cérébrale a été envoyé le 10/01/2011 après autopsie effectuée au service de Médecine Légale de l'Hôpital Régional Ibn El Jazzar de Kairouan. Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 47 ans ayant présenté des signes d'encéphalopathie (troubles de comportement avec agitation psychomotrice, hydrophobie, hyperesthésie cutanée, ...) et hospitalisé le 09/01/2011. Ce patient a été mordu par un chien inconnu depuis 1 mois et demi. Le décès est survenu le 10/01/2011 à 06h du matin, l'autopsie a été effectuée le même jour. Le prélèvement reçu le même jour, a été analysé au Laboratoire de la Rage : le test d'immunofluorescence directe s'est révélé positif et a permis de confirmer l'étiologie rabique.

Durant toute l'année 2011 un seul cas de rage Humaine a été enregistré en Tunisie.

→ *Activités de contrôle:*

Dans le cadre de la collaboration avec le Service de Production des Vaccins et Sérums de l'IPT, le Laboratoire de la Rage a fourni les stocks de virus rabique de la souche CVS produite sur cerveaux de souris ; 33 cryotubes de CVS ont été fournis pour assurer les titrages des sérums antirabiques par le service de Contrôle Qualité.

En outre, est effectué un contrôle systématique de la réponse en anticorps neutralisants chez les personnes vaccinées en préventif (personnel des laboratoires de l'IPT exposées à la rage et qui sont pris en charge par le Service des Vaccinations antirabique et internationale de l'IPT. Ces contrôles sont effectués par des titrages des anticorps neutralisant en utilisant la technique de séro-neutralisation sur cellules (RFFIT). Au total 23 sérums ont été titrés par la technique RFFIT.

Activités d'encadrement et de formation

L'encadrement d'une étudiante, en cours de préparation d'une thèse au Laboratoire de la Rage, est dans une phase terminale (6^{ème} année).

Deux étudiantes ont suivi des stages au Laboratoire de la Rage en 2011. Une étudiante de l'Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire a suivi un stage d'initiation aux techniques de diagnostic de la rage pendant deux semaines et une étudiante de l'Institut Supérieur de Biotechnologie de Sidi Thabet, a suivi un stage de trois semaines, pour initiation aux différentes techniques de diagnostic de la rage.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

- 1 publication internationale
- 1 communication nationale (orale ou affichée)
- 1 diplôme en cours
- 500 analyses réalisées
- 33 services réalisés

LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Bouratbine Aïda	Médecin biologiste, P.H.U. à la Faculté de médecine de Tunis/Chef de Service
Aoun Karim	Médecin biologiste, P.H.U. à la Faculté de médecine de Tunis
Siala Emna	Médecin biologiste, M.C.A. à la Faculté de médecine de Tunis
Ben Abdallah Rym	Médecin biologiste, A.H.U. à la Faculté de médecine de Tunis
Ben Abda Imène	Médecin biologiste, A.H.U. à la Faculté de médecine de Tunis
Zallaga Imène	Infirmière principale de la Santé
Souissi Olfa	Technicienne principale
Maatoug Rania	Technicienne principale
Ghazouani Habib	Ouvrier
Foudhaili Héla	Résidents
Kallel Aïcha	
Fakhfakh Nejla	
Aouinet Amira	
Dridi Kalthoum	
Abid Zied	
Ben Amor Amine	
Aïssa Ines	

Présentation des activités du laboratoire

Le Service de Parasitologie-Mycologie est un laboratoire hospitalo-universitaire spécialisé en Parasitologie-Mycologie qui a des activités de diagnostic biologique et d'encadrement. Il est également laboratoire de référence national pour le paludisme et travaille en étroite collaboration avec certaines directions du ministère de la santé publique (DSSB, DHMPE, DMSU) dans le cadre de programmes nationaux de contrôle des maladies parasitaires en Tunisie (Paludisme, bilharziose et leishmaniose). Il reçoit des prélèvements du secteur privé (médecins de libre pratique) mais également du secteur public (hôpitaux universitaires et régionaux, CRDA). A côté de l'activité de diagnostic biologique, l'encadrement est l'une des missions principales du service. Elle consiste en l'initiation à la parasitologie, l'acquisition de techniques parasitologiques et au perfectionnement en biologie de stagiaires originaires de diverses structures universitaires.

Il est organisé en 5 sous unités

1- *Unité de diagnostic parasitologique direct* : Cette unité assure dans son activité routinière la recherche de parasite dans les selles (coprologie parasitaire), dans les urines, le sang (hématozoaires), la peau et la moelle osseuse (leishmanies), le placenta et le liquide amniotique (toxoplasme). Il s'agit essentiellement d'examens microscopiques (directs ou après concentration et/ou coloration) et de cultures de parasites (sur milieux spécifiques in vitro ou par inoculation à la souris).

2- *Unité de Mycologie* : Cette unité assure dans son activité routinière les prélèvements de peau et phanères à la recherche de levures ou de champignons filamenteux.

3- *Unité de Sérologie* : Cette unité assure dans son activité routinière les examens de sérologie parasitaire. Il s'agit essentiellement de sérologies toxoplasmiques mais également de sérologies à la recherche d'anticorps anti-hydatique, anti-leishmaniens, anti-plasmodium, anti-aspergillaires, anti *Toxocara canis* ou anti-amibiens.

4- *Unité de Biologie moléculaire* : La PCR quantitative est actuellement pratiquée dans le diagnostic anténatal de la toxoplasmose congénitale et le diagnostic et le suivi thérapeutique des leishmanioses viscérales. Les techniques moléculaires de diagnostic d'espèce d'*Entamoeba histolytica/E. dispar* et des 3 espèces de leishmanies présentes en Tunisie sont également entreprises en pratique courante

5- Unité de recherche de parasites dans l'eau : Cette unité est fonctionnelle depuis 2008. Elle assure la recherche des oocystes de *Cryptosporidium* et des kystes de *Giardia* dans l'eau potable et des œufs d'helminthes et les eaux usées.

Parmi les différents tests, certains ne sont pratiqués en Tunisie qu'à l'IPT. Tel est le cas des PCR quantitatives réalisées pour le diagnostic de la toxoplasmose et de la leishmaniose viscérale. Le diagnostic de la toxoplasmose materno-fœtale est l'un des points forts du laboratoire. En effet, le laboratoire propose de nombreux tests sérologiques et moléculaires permettant de suspecter une toxoplasmose maternelle (ELISA IgG, ELISA IgM, Avidité IgG), de la confirmer en période anténatale (PCR) et/ou en période néonatale (ISAGA IgM, profils comparés mère-enfant en WB)

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

1 publication internationale

10 communications nationales et **5** communications internationales (orales et affichées)

1 diplôme en cours

3993 analyses réalisées

33 services réalisés

LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE

Composition de l'équipe

Prénom, Nom	Position	
Samia Menif	Maitre de conférences agrégé en médecine/Chef de Service	
Salem Abbes	Professeur universitaire	
Imen Kraiem	Maitre de conférences agrégé en médecine	
Ines Saфра	Assistante hospitalo-universitaire	
Hmida Houda	Pharmacien biologiste	
Amina Dhahak	Technicien Supérieur Principal/Surveillante	
Rym El Eij	Technicien Supérieur	
Nadia Fares		
Dorra Chaouachi		
Imen Boudgriga		
Teber Mouheb		
Ahlem Farrah		
Hind Ben Othmen		
Amouri Hassiba		
Chaker Fouzai		
Mbarka Barnett		
Gharbi Hanen		Etudiante en these de sciences
Mouna Ben Sassi		
Douzi Kais		
Mahfoudhi Emna		
Kalai Miniar		
Jaouani Mouna		
Bahri Ikbel		
Rezgui Ichraf		
Chaouech Leila		
Mosbahi Ikbel		
Meryem Guizani	Etudiant en Master	
Gouider Houda		
Islem Ben Hassinre		
Dorra Gallela		
Haddad Fatem		
Mechaal Amel		
Soltani Bayrem		
Laaouiti Farah	Etudiante en thèse de Médecine	
Imen Boukhalfa		
Chaker Farah		

Présentation des activités du laboratoire

Le diagnostic moléculaire des leucémies consiste à la recherche par **RT-PCR** des transcrits chimériques générés par les translocations chromosomiques acquises au cours des hémopathies malignes. Ces analyses ont un intérêt diagnostique et pronostique d'une part et constitue un moyen fiable de suivi de la maladie résiduelle après traitement.

Notre laboratoire est le premier en Afrique du nord et draine de ce fait tout le territoire national et une partie de malades d'Algérie et de Libye.

En 2011 notre laboratoire fait partie des laboratoires agréés pour la quantification du bcr-abl sur l'échelle internationale, après échanges d'échantillons entre notre laboratoire et celui d'ADELALDE en australie , un facteur de conversion a été attribué a notre laboratoire autorisant ainsi la quantification du bcr-abl sur l'échelle internationale.

En 2011 nous avons introduit une nouvelle analyse dans l'exploration des hemopathies malignes : La recherche du transcrit *MLL-AF4* généré par la translocation *t(4 ;11)* pour le diagnostic et le suivi des leucemies aigues lymphoblastiques .

Chiffres clés du laboratoire en 2011

5 publications internationales

3 communications nationales et 5 communications internationales (orales et affichées)

1 projet international en cours

14 diplômes soutenus

9 diplômes en cours

13003 analyses réalisées

5 analyses nouvellement introduites

UNITE SPECIALISEE DES MYCOPLASMES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Mardassi Boutheina	Médecin vétérinaire, biologiste/ Chef de service
Mlik Béhija	Technicien supérieur
Alaya Amina	Technicien
Belhaj Nabihha	Technicie supérieur Principal
Mejri, Housseem	Ouvrier

Présentation des activités du laboratoire

Au cours de l'année 2011, l'Unité spécialisée des Mycoplasmes de l'Institut Pasteur de Tunis a poursuivi son activité diagnostique relative aux mycoplasmes animales (aviaires), humaines et de contrôle (sérum thérapeutiques, milieux de culture, cultures cellulaires, vaccins...) par les tests bactériologique (isolement et clonage des isolats après mise en culture en milieu liquide et solide), sérologique (séroagglutination rapide sur lame (SARL), ELISA « à double anticorps » simple et triplex, IFI et moléculaire (PCR simple et duplex).

Le bilan des analyses bactériologiques, sérologiques et moléculaires présenté ici ne concerne que les prélèvements d'origine animale, humaine, ou de contrôle reçus dans le cadre d'une démarche diagnostique, qu'il s'agisse d'individus isolés (humains) ou de groupes d'animaux (aviaires).

Les prélèvements proviennent en général, dans le cas des animaux, d'élevages pour lesquelles les performances de production et de reproduction ne sont pas satisfaisantes. Dans les cas humains, les individus à troubles respiratoires, ou de reproduction (stérilité, avortement,...), ou qui doivent subir un contrôle avant d'effectuer une fécondation in vitro, constituent l'origine des prélèvements sérologiques ou bactériologiques.

Apparaissent dans ce bilan les résultats obtenus sur les poules à partir desquelles on a isolé une espèce de mycoplasme, *Mycoplasma meleagridis*, habituellement hébergée par la dinde. De plus, pour les cas humains, les travaux d'isolement d'*Ureaplasma* spp. et de *Mycoplasma hominis* démontrent grâce à l'amplification par PCR du gène Tet (M), déterminant de la résistance aux tétracyclines, que la résistance à cette famille d'antibiotique est très présente chez les souches locales. Chez *Ureaplasma parvum*, biotype dominant en Tunisie, l'antibiorésistance à la tétracycline est associée au séovar 3.

Les chiffres clés du laboratoire en 2011

1056 analyses réalisées

HISTOLOGIE ET DE CYTOGENETIQUE MEDICALE

Composition de l'équipe

Prénom et Nom	Position/Fonction
Ahlem Amouri	Professeur Agrégé Hospitalo-Universitaire/Chef de service
Oifa KILANI	Assistante hospitalo-Universitaire
Imen EL KAMEL	Assistante hospitalo-Universitaire
Sofien HENTATI	Technicien Supérieur
Helmi GUERMANI	Technicien Supérieur contractuel
Nabila ABIDLI	Technicienne supérieure contractuelle depuis Avril 2011
Imen CHEMKHI	Technicienne supérieure contractuelle sur l'UR26/04
Faten TALMOUDI	Etudiant en thèse es Sciences
Mariem BEN KHALIFA	Etudiant en thèse es Sciences
Wajih HAMMAMI	Etudiant en thèse es Sciences

Présentation des activités du laboratoire

Le laboratoire répond aux demandes de caryotypes provenant d'établissements hospitalo-universitaires, d'hôpitaux régionaux et du secteur privé.

Ces demandes concernent la Pédiatrie, la Gynécologie-Obstétrique et l'Hématologie pour la cytogénétique constitutionnelle post natale et l'hémato-oncologie pour le diagnostic et le suivi des hémopathies malignes.

Les activités du diagnostic cytogénétique du laboratoire reposent sur des caryotypes conventionnels appuyés dans certains cas de cytogénétique moléculaire.

Chiffres clés du laboratoire en 2011

1 publication internationale

5 communications nationales et 13 communications internationales (orales et affichées)

1 diplôme soutenu

3 diplômes en cours

786 analyses réalisées

LABORATOIRE DE PATHOLOGIE ANIMALE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Ghram Abdeljelil	Biologiste Principal/CheF de Service
Larbi Imen	Vétérinaire Principal
Nsiri Jihène	Vétérinaire
Gribâa Latifa	Infirmière Principale/Surveillante
Ei Béhi Imen	Technicienne Supérieure
Triki Souad	Technicienne Supérieure Principale
Ammouna Faten	Technicienne Supérieure
Frihi Faouzi	Ouvrier
Larbi Imen	Etudiants en Mastère
Fathallah Imen	
Haj Ammar Héni	
Guerchi Sana	
Mâazaoui Fatma	MS Spécialisé/Professionnel
Hamdana Asma	
Mabrouk Intissar	Etudiant vétérinaire
Kort Hellal Ymen	Etudiants en thèse es Sciences
Tombari Wafa	
Hassen Jihène	

Présentation des activités du laboratoire

Le laboratoire de pathologie animale s'intéresse au diagnostic des principales maladies animales d'importance économique et sociale, en particulier les maladies aviaires.

Il participe, en collaboration avec le Ministère de l'Agriculture, à la surveillance de certaines pathologies graves touchant aussi bien le secteur avicole (grippe aviaire et maladie de Newcastle) que les ruminants (clavelée ovine).

Il est appelé aussi, en collaboration avec le Ministère de l'Agriculture, à réaliser des enquêtes ponctuelles sur certaines maladies à impact sanitaire et économique important, dans le but de déterminer leur prévalence et d'isoler et identifier les agents en circulation : Bluetongue, West Nile (Centre National Zoo Sanitaire) ; la fièvre de la Vallée du Rift, la peste des petits ruminants, l'entérotoxémie des ovins....

Le laboratoire participe à la réalisation d'étude d'innocuité et d'efficacité de vaccins vétérinaires nouvellement introduits sur le terrain pour la prévention d'une pathologie donnée (Vectormune HVT-NDV)...

Il contribue à l'encadrement d'étudiants stagiaires de différentes institutions de l'enseignement supérieur, dont l'Ecole de Médecine Vétérinaire, ISSBAT, INSAT....

Le laboratoire a aussi participé à des tests inter laboratoires (Ring Tests), dans le cadre de la mise à niveau du laboratoire en vue de son accréditation.

Chiffres clés du laboratoire en 2011

1 publication nationale et 2 publications internationales

2 communications nationales (orales et affichées)

1 projet national obtenu

1 diplôme soutenu

1 diplôme en cours

15739 analyses réalisées

1 analyse nouvellement introduite

LABORATOIRE DES TOXINES ALIMENTAIRES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Kharrat Riadh	Biologiste Principal/Responsable du laboratoire
Mohamed Kamel Ferchichi	Technicien Supérieur
Dziri Faten	Technicien Supérieur Principal/Surveillant
Marrouchi Riadh	Etudiant en thèse es Sciences
Chater Rym	Etudiant en thèse es Sciences
Houki Hassen Houki Hasse	Ouvrier
Bou Ali Mohamed Bechir	Ouvrier
Nawel Belayouni	Etudiant en thèse es Sciences

Présentation des activités du laboratoire

→ Diagnostic et santé publique

C'est une activité de diagnostic qui concerne le dosage et l'identification des biotoxines marines. Ces biotoxines sont des substances toxiques qui s'accumulent dans certaines espèces marines dans des conditions particulières. En effet, l'alimentation des coquillages, bien que très variée, se compose essentiellement de phytoplanctons. Ces coquillages se nourrissent par filtration d'eau de mer en retenant les dinoflagellés qui peuvent dans certains cas être toxiques pour l'homme. Depuis 1996 des proliférations phytoplanctoniques toxiques ont été observées. C'est pour cela un laboratoire fonctionnel pour le dosage de ces biotoxines a été installé pour la réalisation de ce programme qui se développe actuellement en deux axes : surveillance et laboratoire de service.

La surveillance de toxines marines est effectuée dans un cadre réglementaire strict, dicté par la réglementation européenne (en particulier une directive de 1992 modifiée en 1997, et deux décisions de la Commission européenne datant de 2002).

→ Activité de Service

Permettre aux conchyliculteurs l'écoulement de leurs marchandises sur le marché tunisien avec une garantie d'absence de biotoxines dans leurs coquillages.

→ Réseau de Surveillance de Biotoxines

Un réseau territorial s'est mis en place et regroupe l'I.P.T, l'INSTM et le C.R.D.A pour une surveillance

régulière et routinière du littoral tunisien d'une éventuelle contamination des bivalves par les biotoxines

marines. Ces contrôles portent sur des échantillons prélevés dans les zones de cueillette et des centres de purification.

→ Recherche

Les thèmes de recherche peuvent être regroupés sous deux thématiques : Biotoxines et Molécules et cibles thérapeutiques extraits à partir d'algues marines

Biotoxines

Le problème posé par ces biotoxines est complexe à la fois par la diversité des domaines scientifiques impliqués et par le fait que ces phénomènes soient encore, pour la plupart, mal connus. L'objectif de nos recherches vise à identifier les causes des toxicités observées chez la souris lorsqu'elles ne sont pas liées à des toxines connues, à étudier les pistes pour l'amélioration des outils de détection et de caractérisation des dangers sanitaires.

Les principaux objectifs sont

- ▲ déterminer la structure, l'origine et les voies de transformation des toxines microalgales présents dans les produits alimentaires marins.
- ▲ développement de méthodes d'analyses physico-chimiques et/ou biologiques suivant

les critères de spécificité, de rapidité et de fiabilité. Ceci nous permettra de les utiliser pour la détection des phycotoxines bioaccumulables dans les produits marins dans le cadre du réseau de surveillance côtier.

▲ évaluation du risque sanitaire.

▲ validé des techniques de purification et de détoxification des coquillages

Molécules et cibles thérapeutiques extraits à partir d'algues marines

Les algues marines constituent une source très riche et diversifiée de molécules biologiquement actives et de grande originalité structurale. De nombreux travaux ont porté sur les produits d'algues que ce soit comme modèle structural ou pour le développement d'analogues actifs utilisables en biotechnologies. Nous avons progressivement introduit et maîtrisé des méthodes modernes et performantes d'analyse chromatographique telle que l'HPLC, et entrepris la purification à partir d'algues marines des substances même minoritaires mais qui présentent des propriétés pharmacologiques originales. Pour atteindre ces objectifs, un bon nombre de tests pharmacologiques et de méthodologies ont été développés au laboratoire ou utilisées en collaboration avec d'autres laboratoires étrangers

Biomolécules d'intérêt thérapeutique, diagnostique et développement biotechnologique

- Activité curarisante de la Gymnodimine : Une nouvelle biotoxine isolée à partir des bivalves tunisiennes

Nos travaux de recherche ont abouti à l'identification des Gymnodimine A et B comme étant les agents responsables de la contamination des palourdes collectées de la région de Boughrara. (, Marrouchi et coll 2008) . Nous avons ensuite mis au point une méthode de détection quantitative rapide et spécifique de la Gymnodimine A par HPLC en développant un protocole sélectif d'extraction par répartition liquide-liquide et en adoptant un test de détection quantitatif de cette toxine dans les extraits toxiques de bivalves. A l'aide du test biologique sur souris et de ce test quantitatif, nous avons étudié la cinétique de décharge de la Gymnodimine séquestrée chez les palourdes..En continuité à ce travail, nous avons procédé à étudier l'activité pharmacologique de des Gymnodimines dans le but de déchiffrer leurs propriétés et de comprendre le mode d'action. Nous sommes les premiers à montrer que les Gymnodimines sont des molécules qui produisent une action curarisante par désensibilisation des récepteurs nicotiniques à la plaque motrice (Kharrat et coll 2008).

- Activité analgésique et anti-inflammatoire du Neorogioltriol : Un nouveau diterpénoïde bromé isolé à partir d'une algue rouge du genre *laurencia*

Les maladies inflammatoires représentent un facteur de réduction de la qualité de vie chez nombreux patients. Il apparaît donc urgent de trouver de nouvelles molécules thérapeutiques, dénuées des effets secondaires importants mais capables de cibler et d'inhiber efficacement l'effet inflammatoire.

Nous nous sommes intéressés dans notre travail de rechercher de nouvelles molécules à partir d'algues marines à potentiel analgésique et anti-inflammatoire.

La purification et l'identification des principes actifs ont été réalisées par des méthodes traditionnelles de chimie analytique. L'activité analgésique et anti inflammatoire des différentes molécules ont été évaluées. Ces différentes études ont permis d'identifier un nouveau diterpénoïde bromé Neorogioltriol doué d'une forte activité analgésique (Pourcentage d'inhibition des crampes de 92%) et anti-inflammatoire (pourcentage d'inhibition d'oedème : 60%). Au cours d'une collaboration au sein du laboratoire d'immunopathologie, vaccinologie et génétique moléculaire à l'Institut Pasteur de Tunis sous la direction de Dr Lamia Guizani nous avons pu montrer que l'effet anti-inflammatoire de la molécule est probablement dû à l'inhibition de la voie NFκB. (diminution de la phosphorylation des ERK intervenant dans l'activation de NFκB par phosphorylation de IκBα avec une diminution dose-dépendante de la libération de cytokines pro inflammatoires (TNFα).

Chiffres clés du laboratoire en 2011

2 publications internationales

1 communication nationale et 3 communications internationales (orales et affichées)

1 projet national en cours

3 brevets d'inventions acquis ou contrats de valorisation

6 diplômes soutenus

4 diplômes en cours

1 organisation ou participation à l'organisation d'un événement

SERVICE DES VACCINATIONS ANTIRABIQUES ET INTERNATIONALES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Samy KHOUFI	Médecin Principal/Chef de service
Sonia Belhadj Hassen	Infirmière/Surveillante
Karima Hachemi	Infirmière
Khaoula Ouchtati	Infirmière
Moez Rihani	Infirmier
Abdelhamid Khatib	Infirmier
Hanène Dabboussi	Infirmière
Anissa Khlifi	Infirmière
Nada Okkez	Infirmière
Imène Mannai	Technicienne de gestion contractuelle/secrétaire
Hajer Ben Ayed	Attachée contractuelle
Rym Tabbouri	Préparatrice de pharmacie contractuelle
Fatma Dakhli	Technicienne de gestion contractuelle

Présentation des activités du service

Dans le cadre du programme national de lutte antirabique, le service prend en charge le traitement antirabique spécifique des personnes résidentes dans les gouvernorats de Tunis, Ariana, Mannouba, Ben Arous et éventuellement ceux provenant d'une autre région ou d'un autre pays. Notre service constitue le service de référence pour les recommandations nationales en matière de vaccination et de lutte antirabique en collaboration avec le laboratoire de la rage.

Pour la vaccination internationale, le service est le seul centre agréé pour la vaccination contre la fièvre jaune, il assure les vaccinations obligatoires, nécessaires et recommandés pour les voyageurs, nous prodiguons en plus des conseils d'hygiène et de comportement, les mesures de protection du paludisme ainsi que la chimio-prophylaxie adaptée selon le pays impaludé de destination et sa situation épidémiologique.

Présentation en anglais

Under the national program for rabies control the service supports the post-exposure treatment for rabies specific to persons resident in the great district of Tunis and possibly those from another region or another country. Our service is the referral service to national recommendation for rabies vaccination and control in collaboration with rabies laboratory.

For traveler immunization, service is the only approved centre for vaccination against yellow fever, it provides mandatory, required and recommended vaccinations for travelers. We provide more advice on hygiene and behavior, protective measures and adapted malaria chemoprophylaxis according to the malaria-endemic country of destination and its epidemiology.

Les chiffres clés du service en 2011

1 communication nationale et 1 communication internationale (orale et affichée)

34399 actes de vaccination dont 9179 actes de vaccinations antirabiques (actes gratuits)

SERVICE DES CONSULTANTS EXTERNES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Radhia Ammi	Médecin de la santé publique/ Responsable du service
Saida Belhafnaoui	Infirmière Major/ Surveillante du service
Amira Ammar	Infirmière
Sonia Hedfi	Infirmière
Feiza Lajreb	Technicien supérieur
Khaled Ben Djeddou	Infirmier
Abderrazek Ben Abdallah	Infirmier
Nejja Ben Mohamed	Infirmière
Amor Beccouche	Aide-Soignant
Rim Ben Mansour	Attaché Administratif
Feten Abdrabbou	Attaché Administratif
Yosra Moknessi	Agent Administratif
Bechir Ben Saad	ouvrier

Présentation des activités du service

Le service des consultants externes assure l'activité pré et post diagnostique. Il centralise l'ensemble des prélèvements à destination des différents laboratoires d'analyses biomédicales concernant tant les analyses de routine que les analyses spécialisées.

Chiffres clés du service en 2011

13553 services réalisés (prélèvements)

Production de vaccins et de sérums thérapeutiques

LABORATOIRE DE PRODUCTION DU BCG.....	86
UNITE DE PRODUCTION DES SERUMS THERAPEUTIQUES	87
LABORATOIRE CONTROLE QUALITE.....	89
SERVICE ASSURANCE QUALITE	91

LABORATOIRE DE PRODUCTION DU BCG

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Nizar Laabidi	Pharmacien/ Responsable de production
Imen Ferchichi	Ingénieur Principal
Abir Agoubi	Maîtrisard/technicien
Mariem Lahyéni	Technicien Supérieur
Wajdi Khouja	Technicien Supérieur
Rachid Khzémi	Infirmier Principal/Surveillant du laboratoire
Saida Rouahi	Infirmière
Mahdi Maghraoui	Ouvrier
Sabeh Kacem	Ouvrier
Latifa Jlassi	Ouvrier

Présentation des activités du laboratoire

Le laboratoire de production du BCG fabrique deux types de produits avec le solvant pour reconstitution :

- *L'IMMUN BCG FRAIS* :

Boite de 1 flacon contenant 1 ml de suspension bactérienne fraîche qui correspond à 0.3 à 1.5 x 10⁹ unités formant colonie (UFC).

C'est une suspension bactérienne fraîche contenant 75 mg de BCG, utilisée en instillation intra-vésicale pour exalter la réaction immunitaire au niveau de la vessie dans le traitement curatif du carcinome urothélial in situ.

- *Le VACCIN BCG LYOPHILISÉ INTRADERMIQUE* :

Le VACCIN BCG. LYOPHILISÉ INTRADERMIQUE est présenté sous deux formes :

Présentation destinée aux programmes élargis de vaccination (PEV) : une boîte avec barquette pour flacons de lyophilisat associée à une boîte avec barquette pour 10 flacons de solvant

Présentation pour le secteur officinal : une boîte avec barquette pour 2 flacons contenant 1 flacon de lyophilisat et un flacon de solvant.

C'est une préparation obtenue à partir de la lyophilisation d'une suspension bactérienne de Bacilles de Calmette et Guérin, souche Pasteur 1173P2, utilisé comme vaccin à visée préventive pour la protection contre la tuberculose.

- *Le SOLVANT POUR VACCIN BCG* :

Solution spécifique indispensable à la reconstitution du vaccin BCG qui est sous forme lyophilisat (poudre).

Chiffre clé du laboratoire en 2011

30065 doses vendues

UNITE DE PRODUCTION DES SERUMS THERAPEUTIQUES

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Ines Kessentini	Pharmacien/Responsable de l'Unité
Rachida ben zakkour	Infirmier Principal/Surveillant
Thouraya Hamza	Technicien Supérieur Principal
Meherzia Mahjoub	Technicien Supérieur
Omrane Ben Mansour	Technicien Supérieur
Imen Hazemi	Technicien Supérieur Principal
Majdi Turki	Technicien Supérieur
Soufiene Dhiflaoui	Technicien Supérieur
Midani Bouheska	Infirmier
Mohamed Ezzine Elarbi	Ouvrier
Ahmed Taib	Ouvrier
Saida Hlel	Ouvrière
Mohamed Yaakoubi	Ouvrier

Présentation des activités de l'Unité

I / MISSION

Production des sérums thérapeutiques antirabiques (SAR), sérum antiscorpionique (SAS) et sérum antivipérin (SAV), conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF), de l'union Européenne et de l'Organisation Mondiale de la Santé, répondant aux spécifications et référentiels pharmacopée

II / LES PRODUITS ET LEUR PRESENTATION:

Nos sérums sont d'origine équine et à usage thérapeutique humain.

La voie d'administration : la voie parentérale

Sérum	Présentation
Sérum .Antirabique	<ul style="list-style-type: none">Boite de 10 ampoules de 10 ml
Sérum Antiscorpionique Anti -Androctonus australis garzonii Anti -Buthus occitanus tunetanus	<ul style="list-style-type: none">Boite de 1 ampoule de 10 ml en étui individuelBoite de 10 ampoules de 10 ml
Sérum.Antivipérin Anti-cerastis cerastas Anti-vipéra lebetina	<ul style="list-style-type: none">Boite de 1 ampoule de 10 ml en étui individuelBoite de 10 ampoules de 10 ml

III / PROCESS DE PURIFICATION

Le procédé de fabrication des sérums thérapeutiques est basé sur une purification des gammaglobulines hétérologues à partir du plasma des chevaux hyperimmunisés. Cette purification consiste à une précipitation des protéines sériques par le sulfate d'ammonium à différentes concentrations, une digestion pepsique par la pepsine et une thermocoagulation.

Ce processus est identique pour les trois types de sérums.

La production de matière première (plasma) est assurée par l'unité animale de la soukra. En fait, on utilise la technique de plasmaphérèse après l'hyperimmunisation des chevaux pour récupérer ce plasma brut.

Les locaux de purification des sérums sont des locaux GMP avec des zones à atmosphère contrôlée et différents niveaux de propreté allant de la classe A, B, C jusqu'à la classe D.

IV / OBJECTIFS

IV. 1 .A court terme :

Assurer une production continue des sérums thérapeutiques répondant aux besoins annuels de notre pays à savoir :

- 20000 ampoules Antirabique
- 8000 ampoules antiscorpionique
- 2000 ampoules antivipérin

Optimiser la production par un renfort en personnel et en matériel, par une meilleure organisation et une motivation du personnel afin de satisfaire, et les besoins nationaux, et les besoins de la Lybie.

IV.2. A moyen terme :

Filialisation de l'activité de production de l'Institut Pasteur de Tunis

Chiffre clé du laboratoire en 2011

48692 doses vendues

LABORATOIRE CONTROLE QUALITE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Houda Hmida	Pharmacienne/Chef de service
Saloua Mansali	Technicienne major/Surveillant
Safa Hamdi	Ingénieur principal
Safia Hamda	Technicienne supérieur
Emna Sioud	Technicienne supérieur
Emna Ghueribi	Technicienne supérieur
Asma Hammami	Technicienne supérieur
Olfa Sassi	Technicienne supérieur
Maroua Benkhedr	Technicienne supérieur
Issam Belghaoui	Technicien supérieur
Taher Taboubi	Ouvrier
Abdeljelil Laamari	Ouvrier
Ahmed Ayari	Ouvrier

Présentation des activités du laboratoire

Dossiers de lots libérés

Matières premières et articles de conditionnements

Produits BCG			Produits Sérums Thérapeutiques		
Immun BCG	BCG intradermique	Solvant BCG	PAS	PAR	PAV
3	4	11	2	7	1

	Nombre de test réalisés	Numérations des Unités viables
BCG	11	
Sérums Thérapeutiques	11	

	Nombre de test réalisés
BCG Intradermique	108
Immun BCG	10

Tests in vivo

Immun BCG	Nombre de Tests
Recherche de mycobactéries virulentes	3

BCG ID	Nombre de Tests
Recherche de mycobactéries virulentes	9
Contrôle de l'immunogénicité par HSR à la tuberculine	10
Contrôle de la réactivité dermique excessive	10

Sérum Thérapeutique	Nombre de Tests
Titrage par séroneutralisation sur souris	109
Contrôle de la Toxicité anormale	18

Contrôle de l'Eau

	Nombre de Tests
Eau pour préparations injectables	1820
Salle d'eau et eau purifié	154

Contrôle stérilité

	Nombre de Tests
Service BCG	130
Service ST	129

Contrôle de l'environnement

	Nombre de Tests	
Service BCG	Contrôle sédimentation	112
	Contrôle aérobicantamination	51
	Contrôle surface	36
	Nettoyage machine	21
	Contrôle Tenue	236
	Contrôle empreinte	135
Service ST	Contrôle sédimentation	94
	Contrôle aérobicantamination	58
	Contrôle surface	73
	Nettoyage machine	48
	Contrôle Tenue	122
	Contrôle empreinte	124

Chiffre clé du laboratoire en 2011

3670 tests

SERVICE ASSURANCE QUALITE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position	Fonction
Nadia Balti	Pharmacienne	Responsable de la gestion documentaire
Dorra Ben Abdessalem	Ingénieur	Responsable qualification
Soumaya Ben Amor	Secrétaire	Secrétaire de l'assurance qualité

Présentation des activités du services

Gestion Documentaire

1.1 Procédures et enregistrements

Procédures et enregistrements approuvés et mise en application 2011

-Service de Production du Vaccin BCG

Rédaction de 5 Procédures et 6 enregistrements

Rédaction de 2 Summary Protocol l'un pour Vaccin-BCG lyophilisé intradermique l'autre pour l'immun BCG

Révision de dossier de lot Vaccin BCG lyophilisé intradermique

-Laboratoire de contrôle Qualité

Rédaction de 2 procédures et 2 enregistrements

Révision de 10 procédures

-Service de Production des sérums thérapeutiques

Révision de dossier de conditionnement

-Service de Maintenance

Rédaction d'une procédure

Révision d'une procédure

-Service d'Assurance Qualité

Rédaction de 2 procédures

Révision d'une procédure

1.2 Fiches d'incidents :

Nombre total des fiches d'incidents reçues en 2011 : 282 fiches d'incidents

Service BCG : 39 fiches d'incidents

Service ST : 100 fiches d'incidents

Contrôle qualité : 131 fiches d'incidents

Production de plasma brut : 4 fiches d'incidents

Service de la maintenance : 4 fiches d'incidents

Assurance Qualité : 4 fiches d'incidents

I. Libération des lots en interne

Service de Production du vaccin BCG		Service de Production des Sérums Thérapeutiques		
Vaccin BCG	Immun BCG	PAR	PAS	PAV
20/11	47/09	100	70	
23/11	53/09	104	73	
24/11	55/11	108		
	56/11	95		
	57/11	96		

II. Formations/ Habilitation du personnel

III.1 Programme de formation aux Bonnes Pratiques de Fabrication

Des formations pour le personnel de production des Vaccins et Sérums de l'IPT ont été effectuées pendant l'année 2011 (voir liste des thèmes)

IV.2 Habilitation du personnel

Evaluation de l'habillage effectuée à : DBA pour les personnels du service de production de Vaccin BCG et le service de production des sérums Thérapeutiques

IV. Validation / Qualification/ Etalonnage

→ Les équipements du BCG qualifiés sur le plan métrologique en 2011 :
7 Etuves, 2 balance, 4 congélateur, 1 rouleur incubateur, 1 lyophilisateur, 1 thermohygromètre, 1 autoclave double porte, 1 four et le congélateur 1-26/080 est nouveau, il a été qualifié au niveau installation et opérationnel.

→ Les équipements du ST qualifiés sur le plan métrologique en 2011 :
1 balance, 4 Etuves, 1 chambre froide et 1 autoclave

→ Les équipements du CQ qualifiés sur le plan métrologique en 2011 :
1 Four, 1 autoclave, 2 balances, 2 bains maries, 1 Incubateur, 1 réfrigérateur, 1 congélateur, 2 enceintes et 4 Etuves

Soutien technique

UNITES ANIMALIERES	94
UNITE DE CYTOMETRIE EN FLUX	96
SERVICE COMMUN SEQUENÇAGE GENETIQUE	97
SERVICE DE TYPAGE GENETIQUE	98
PLATEFORME PROTEOMIQUE	99
DIRECTION TECHNIQUE	100
SERVICE DE PRODUCTION DE MILIEUX DE CULTURE ET REACTIFS	103

UNITES ANIMALIERES

Composition de l'équipe

Personnel Scientifique

Benlasfar Zakaria, Médecin Vétérinaire Principal
Bassoumi Imen, Ingénieur Principal

Personnel technique

Marouani Ammar, Technicien supérieur en Hygiène et Santé Animale,
Gacemi Kacem, Technicien supérieur chargé de l'élevage des animaux venimeux.

Personnel ouvrier

CHIHAI Adel, Catégorie V
BENSOLTANE Adel, Catégorie V
N'JAI Chokri, Catégorie III, Temporaire
RAMMEH Samy, Catégorie III, Temporaire
MEJRI Slim, depuis février 2010.
HOUKI Khémaies ouvrier Catégorie V.

Missions

Le Service des Unités Animalières a continué à assurer ses missions classiques :

- Elevage des animaux de laboratoire dans les conditions requises, en fonction des particularités de l'espèce et de la souche, dans la limite des moyens mis à la disposition.
- Fourniture aux utilisateurs internes des animaux de laboratoire (souris, rats, cobayes, lapins,...) dont ils ont besoin selon les caractéristiques d'espèce, de souche, de lignée, de sexe, d'âge ou de poids.
- Vente des animaux pour les institutions de recherche et d'enseignement (universités, lycées, laboratoires...).
- Hébergements et soins apportés aux animaux en cours d'expérimentation.
- Assistance technique aux utilisateurs internes pour ce qui est de la manipulation des animaux au cours de la réalisation de leurs protocoles expérimentaux.
- Assistance scientifique aux intervenants externes et internes pour la conception et la réalisation de certains protocoles expérimentaux.
- Formation des utilisateurs en vue de leur habilitation à la manipulation des animaux.
- Accueil de stagiaires dans le cadre de leur cursus universitaire (stages ouvriers, stages de fin d'études).
- Elevage des animaux venimeux et fournir les venins aux utilisateurs en recherche et en Production.

Fourniture d'animaux

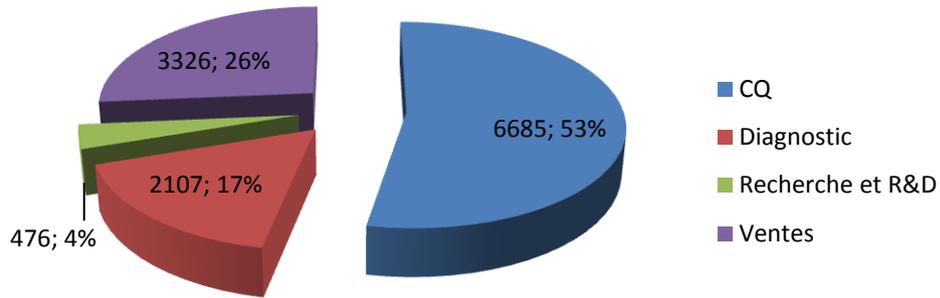
L'année 2011 a constitué une exception par rapport à toutes les années précédentes.

En effet, avec un total de 13 553 souris Swiss, 355 Balb/C et 871 rats, la consommation en animaux est plutôt comparable avec la moyenne d'utilisation au cours de la première quinquennie des années 1980.

Trois causes peuvent expliquer cette régression :

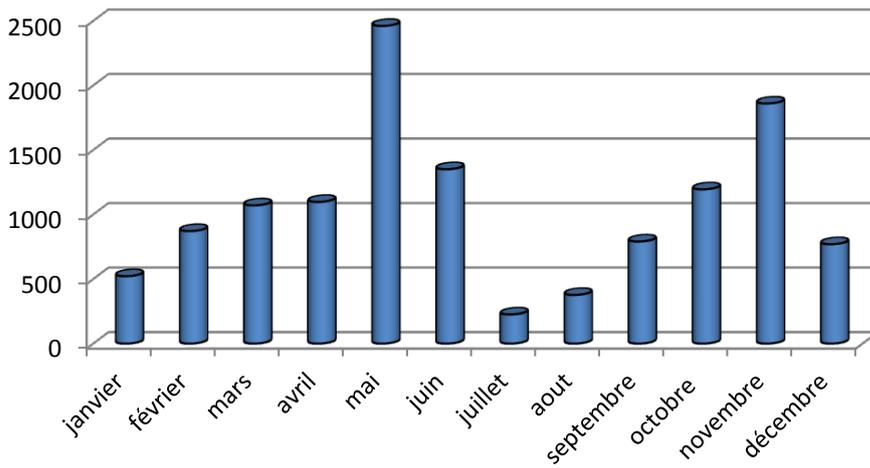
- La situation dans le pays suite à la révolution du 14 janvier et la préoccupation de tout le monde par la situation économique et politique ;
- La coupure structurelle avec l'ancienne organisation des Laboratoires/ Unités de Recherches et le retard de l'annonce des nouveaux laboratoires reconnus suite à la restructuration, et surtout le retard de la libération des fonds de budget,
- Pour l'Institut Pasteur, l'hésitation qui a eu lieu suite à la tentative de privatisation de la direction de production et les perturbations qui ont suivi.
- On peut également noter que, malgré la chute importante consommation du Laboratoire de Contrôle de la Qualité (passage de 7933 en 2010 à 6685 souris, soit – 16 % en 2012), cette consommation constitue 53 % de la consommation totale de l'année.

Consommation par activité



Graphique 1: consommation des souris Swiss en 2012.

Souris swiss: consommation mensuelle



UNITE DE CYTOMETRIE EN FLUX

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Ridha Barbouche	Professeur hospitalo-Universitaire/Chef de service
Beya Largueche	Technicien Supérieur Principal
Rachid Riahi	Technicien Supérieur

Présentation des activités de l'Unité

Depuis l'installation et la mise en fonctionnement -en renforcement de l'équipement BD FACS Vantage Cell sorter existant- du nouveau cytomètre 6 couleurs BD FACS Canto II en 2010, les capacités de l'Unité ont été significativement améliorées et remises à niveau. Le fonctionnement du nouveau matériel est optimal et la nouvelle organisation du travail sur ce matériel plus compact a facilité l'accès de plus en plus d'utilisateurs avec un choix de paramètres d'analyses plus large et un logiciel plus moderne.

Les analyses de cytométrie en flux sont effectuées au profit des différents laboratoires de l'Institut incluant:

- Tous les groupes du Laboratoire d'Immunologie pour les activités de diagnostic (DIPs, HIV...) et de recherche (DIPs, leishmaniose, adhésion leucocytaire...).
- Laboratoire d'Anatomie pathologique et de Cytologie (cycle cellulaire et cytologie des LBA).
- Laboratoire d'Hématologie (Phénotypage des leucémies, Etude de l'Hb foétale intra-erythrocytaire).

Plus de 7500 échantillons ont été analysés en 2011, cette augmentation s'est faite au dépend des analyses de diagnostic clinique mais de façon plus importante pour les besoins des activités de recherche.

Chiffres clés de l'Unité en 2011

7500 services réalisés

1 test nouvellement introduit

SERVICE COMMUN SEQUENÇAGE GENETIQUE

Composition de l'équipe

Prénom et Nom	Position/Fonction
Sonia ABDELHAK	Biologiste Principal/ Responsable du Service
Rym KEFI	Maitre Assistant
Meherzia BEN FADHEL	Ingénieur
Fatma HABACHI	Ouvrier

L'équipe est également composée d'étudiants du laboratoire LR11IPT05 (pour les séquences de recherche) assurent la continuité de cette activité en attendant l'attribution de personnel spécifique.

Présentation des activités du service

Suite à l'acquisition, en 1998, d'un séquenceur automatique d'ADN, ABI377, nous avons proposé l'utilisation de cette plateforme en commun à l'IPT, d'où la création de ce service. Ce service a donc été créé en 1998, sans personnel spécifique. Un technicien supérieur a été affecté à ce service en 2000, Mme BEN FADHEL qui a quitté le service fin 2011. Le service a pour mission de réaliser les réactions de séquences pour les membres de l'IPT et pour répondre à des demandes d'autres institutions universitaires et hospitalières.

Concernant l'équipement disponible dans ce service à l'exception d'un réfrigérateur combiné, et un thermocycleur (en panne), il n'y a aucun équipement spécifique à l'unité de séquençage génétique. Un séquenceur automatique à 4 capillaires ABI3130 est exploité en commun avec le service de typage génétique.

L'appareil de Q-RT-PCR, obsolète par rapport à l'équipement disponible actuellement sur le marché, est en panne, nous attendons encore son remplacement. La Société Roche a mis à la disposition de l'IPT d'une plateforme LightCycler 480II.

Il faut noter qu'en cas de non disponibilité du séquenceur du service commun, des séquences ont été injectées sur la nouvelle plateforme mise en place dans le Laboratoire de Microbiologie du Prof. Boudabbous. Des séquences urgentes ont également été effectuées par le Service de Virologie Clinique.

Il faut noter qu'en cas de non disponibilité du séquenceur du service commun, des séquences ont été injectées sur la nouvelle plateforme mise en place dans le Laboratoire de Microbiologie du Prof. Boudabbous. Des séquences urgentes ont également été effectuées par le Service de Virologie Clinique.

Notons également que pour une meilleure qualité de service et pour répondre à des demandes croissantes de détermination et de quantification de séquence, ainsi que de génotypages qui se font sur la même plateforme, une restructuration du service commun séquençage est réclamée depuis longtemps et reste sans réponse en attente de l'affectation d'une personne spécifiquement et exclusivement en charge de ce service.

Chiffres clés du service en 2011

6480 séquences

SERVICE DE TYPAGE GENETIQUE

Composition de l'équipe

Prénom et Nom	Position/Fonction
Sonia ABDELHAK	Biologiste Principal/ Responsable du Service
Rym KEFI	Maitre Assistant universitaire
Safa ROMDHANE	Technicien Supérieur
Sihem BEN FADHEL	Technicien Supérieur
Fatma HABACHI	Ouvrier

Présentation générale de l'activité du service

Le service de typage génétique a été créé en 1998, il a pour mission de vérifier la filiation par analyse de l'empreinte génétique. Ce service répond aux demandes de recherche de paternité dans le cadre de la loi n°98-75 du 28 octobre 1998, relative à l'attribution d'un nom patronymique aux enfants abandonnés ou de filiation inconnue. Cette loi institue pour la première fois en droit tunisien, la possibilité pour l'enfant naturel ou abandonné, d'intenter une action pour la recherche de paternité par le biais de l'analyse génétique.

Les laboratoires où sont exécutés les tests de paternités doivent répondre à des exigences très strictes, en infrastructure et équipement adaptés aux techniques de biologie moléculaire, une garantie d'absence de toute contamination, des locaux assurant une confidentialité absolue, un personnel compétent tels que défini dans la circulaire n° 52/99 relative à la réalisation de la recherche de paternité par analyse d'empreintes génétiques et justifiant de travaux ou d'expérience d'un niveau suffisant dans les activités d'application de la biologie moléculaire.

Concernant l'équipement disponible, à l'exception de deux congélateurs à -20°C, qui permettent de maintenir la banque de matériel biologique dans les conditions de confinement requise pour les tests de paternités, il n'y a aucun équipement spécifique à l'unité de typage génétique. Pour réaliser les traitements des échantillons, nous utilisons l'équipement de biologie moléculaire de l'Unité de recherche UR04/SP03 (Maladies Orphelines d'Origine Génétique) et un séquenceur automatique à 4 capillaires ABI3130 exploité en commun avec le service de séquençage génétique.

Chiffres clés de l'Unité en 2011

156 analyses réalisées

1271 services réalisés

PLATEFORME PROTEOMIQUE

Composition de l'équipe :

Dr Sayda Essghaier-Kamoun : responsable scientifique, technique et administrative du laboratoire d'Electrophorèse Bidimensionnelle (2D) à l'IPT.

Les échantillons reçus des différents laboratoires de recherche de l'Institut Pasteur de Tunis* sont traités et analysés par la responsable du laboratoire 2D à l'IPT. L'analyse par Spectrométrie de Masse (SM) se fera au LSMBO à Strasbourg selon la demande de nos collaborateurs.

Objectifs de la plate-forme 2D:

1/ La préparation de l'échantillon

Cette étape **est cruciale** dans l'approche protéomique : Analyse par 2D et par SM.

L'échantillon est souvent fourni par nos collaborateurs à l'état brut (insoluble), dans un tampon non approprié à l'analyse 2D ou dilué.

2/ L'analyse 2D

Elle consiste à l'analyse de l'extrait protéique ainsi préparé par :

- Isoélectrofocalisation : séparation selon la charge des protéines, suivi de
- L'analyse par SDS-PAGE c'est-à-dire séparation selon la taille de ces protéines déjà séparées selon leurs charges.

3/ L'Immunoblot

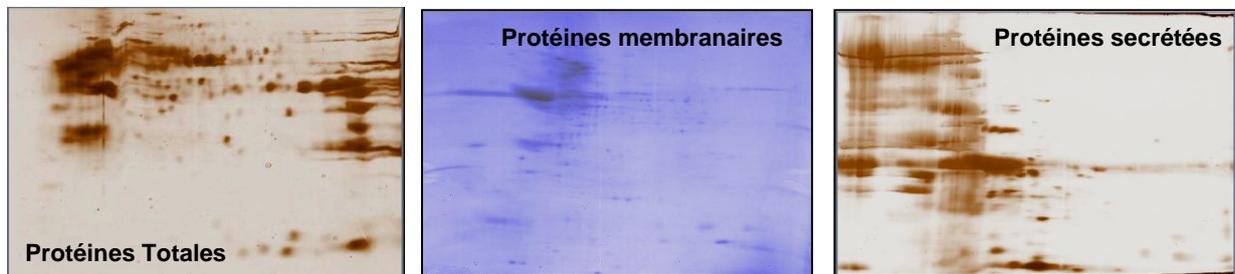
4/ L'acquisition et l'analyse de l'image des gels 2D par le Densitomètre G-800 (Bio-Rad) et le logiciel PDQuest Advanced 2-D Gel Analysis Software (Bio-Rad) respectivement

5/ L'excision des spots d'intérêt et

6/ L'envoi par la poste, des spots découpés au LSMBO

Exemples d'image de gels 2D réalisés dans notre plate-forme Protéomique

L'acquisition et l'analyse de l'image des gels 2D ont été réalisées respectivement par le Densitomètre G-800 (Bio-Rad) et le logiciel PDQuest Advanced 2-D Gel Analysis Software (Bio-Rad).



Coloration au Nitrate d'Argent
(NA)

Coloration au bleu de Coomassie
(BC)

Coloration au Nitrate d'Argent
NA

Chiffres clés de l'Unité en 2011

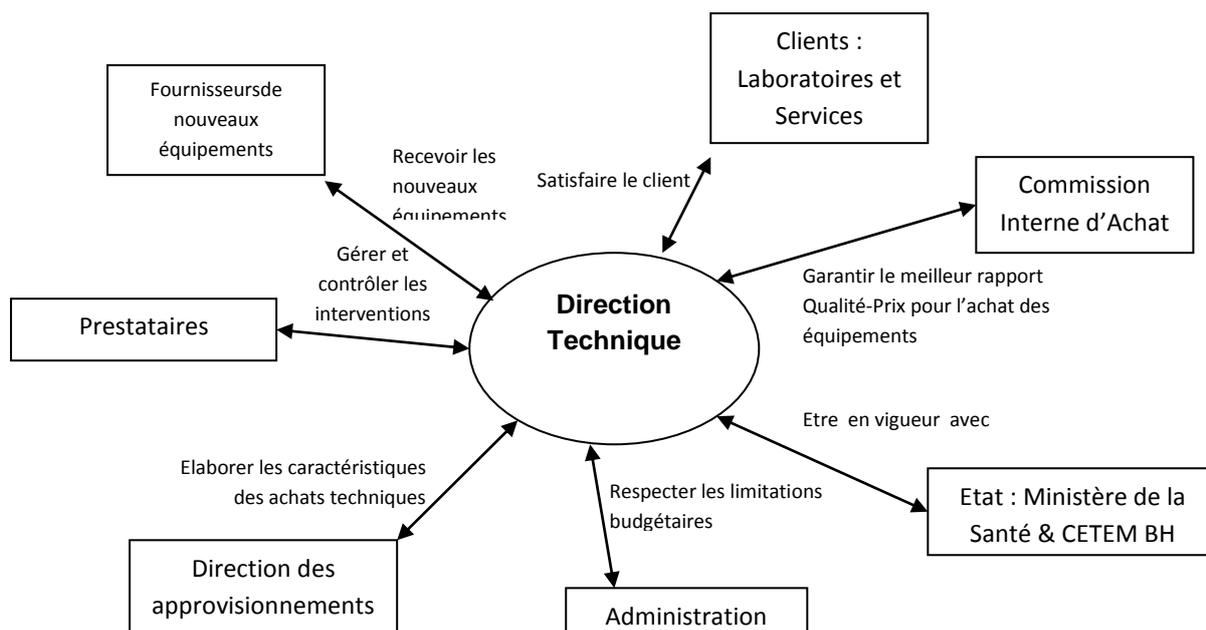
2066 services réalisés

DIRECTION TECHNIQUE

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position	Fonction
Sonia Khayat	Ingénieur Général	Directeur de la maintenance et des services communs
Naceur El Ouni	Ingénieur en Chef	Sous directeur des études / Nouvelle Unité de Production
Moncef Zaidi	Ingénieur Principal	Sous directeur de la maintenance générale
Badii Kamoun	Ingénieur Principal	Chef de service Hygiène et Sécurité
Akacha Ksouri	Technicien	Responsable unité d'électricité
Bechir Doufani	Technicien	Responsable unité entretien général
Med Ali Ben Amara	Technicien	Gestion de la maintenance / Responsable énergie
Ines Ben Moussa	Technicien	Unité de maintenance des équipements scientifiques
Faten Saalaoui	Technicien	Gestion de la maintenance
Hakim Ben Issa	Technicien	Nouvelle Unité de Production
Moez Bali	Technicien	Nouvelle Unité de Production
Wafa Agrebi	Technicien	Service Métrologie
Lassaad Ayadi	Technicien	Service Métrologie
Riadh Laajili	Technicien	Service Métrologie
Rakia Gouja	Technicien Supérieur de la santé publique	Hygiéniste
Ghaieth Mahmoudi	Secrétaire d'administration	Gestion des immobilisations
Arbi Rekaya	Agent Technique	Unité de maintenance des équipements scientifiques
Jalel Tiouiri	Ouvrier	Unité de maintenance des équipements scientifiques
Ezzedine Taghouti	Ouvrier	Plombier/ Chauffagiste
Fathi Ayari	Ouvrier	Plombier/ Chauffagiste
Imed Aloui	Ouvrier	Responsable unité frigorifique
Med Ben Zakkour	Ouvrier	Unité frigorifique
Abdelkarim Hechmi	Ouvrier	Unité électricité
Houcine Bejaoui	Ouvrier	Unité électricité
Med Ali Rajhi	Ouvrier	Unité entretien général (peinture)
Anis Hajri	Ouvrier	Unité entretien général (peinture / menuiserie)
Khaled El Elj	Ouvrier	Unité entretien général (menuiserie)
Mohamed Hechmi	Ouvrier	Nouvelle Unité de Production

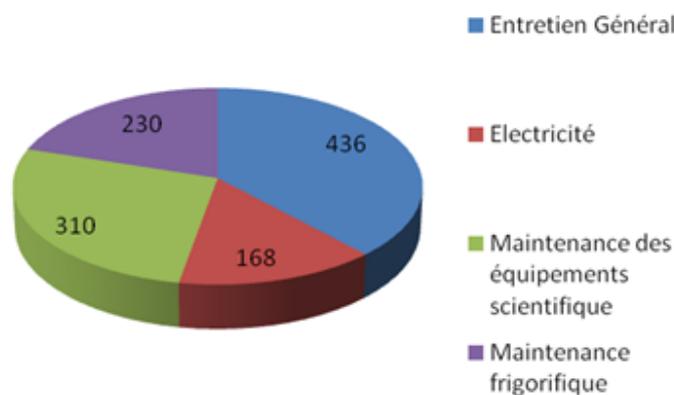
Environnement et missions



Activité de la direction de la maintenance et des services communs durant l'année 2011:

Plusieurs efforts ont été consentis afin d'améliorer différents aspects de la gestion, de l'entretien et de la réparation du matériel scientifique. En effet, plusieurs actions ont été entreprises axées sur la nécessité de sensibiliser davantage les parties concernées par ces questions. Il s'est agi notamment d'insister sur la nécessité d'élaborer des procédures spécifiques afin d'améliorer les capacités techniques de tous les intervenants concernés par la gestion et la maintenance des équipements scientifiques. Ceux-ci deviennent de plus en plus performants et fiables tant au niveau de l'acquisition que de l'exploitation en temps réel. L'inventaire physique des immobilisations a été placé parmi les priorités de la Direction et à cet effet, une action a été entreprise pour identifier un bureau d'experts pour nous assister dans cette opération.

Durant l'année 2011, le nombre de demandes de travaux reçu par la direction technique est de 1144 réparti par unité comme suit :



Unité	Nombre total des demandes de travaux	Nombre d'interventions réalisées	Taux de réalisation
Froid	230	197	85,65%
Maintenance des équip. scientifiques	310	257	82,90%
Electricité	168	121	72,02%
Entretien général	436	149	34,17%

Le taux moyen de réalisation des interventions est de près de 62%.

Par ailleurs, un grand nombre d'interventions a été confié aux représentants de matériel scientifique en raison de l'indisponibilité des pièces de rechange, l'absence de documentation ou de qualification du technicien biomédical ne lui permettant pas d'intervenir sur le type de matériel. En outre, certains équipements lourds et installations techniques de l'Institut sont sous contrat tels que le séquenceur d'ADN, le cytomètre en flux 6 couleurs, ...

Cette approche nous a permis d'améliorer la prise en charge du matériel et notamment par l'amélioration des délais de réponses aux réclamations des divers laboratoires et par une répercussion positive sur la qualité du service rendu.

Une enveloppe s'élevant à 323 mille sur le budget de fonctionnement de l'Institut dinars a été allouée à la maintenance des équipements et installations techniques au titre de l'année 2011.

Service d'Hygiène et Sécurité

Le service d'hygiène et sécurité a été renforcé en 2011 par le recrutement d'un ingénieur principal sanitaire pour assurer des missions en relation avec la prévention des risques sanitaires, l'hygiène générale au niveau des laboratoires, l'amélioration des conditions de travail du personnel et la protection de l'environnement.

Dans le cadre de ses missions et attributions, le service d'hygiène et sécurité a réalisé au cours de l'année 2011 les activités suivantes:

1. Visites d'inspection sanitaire des laboratoires et des lieux de travail
2. Supervision de la Gestion des déchets dont le traitement est fait soit par autoclavage soit par incinération
3. Supervision des actions de nettoyage et de désinfection des locaux de l'IPT
4. Réalisation d'une enquête sur terrain concernant le lavage des mains pour identifier les besoins en distributeurs dans les différents locaux de l'IPT.

Contraintes rencontrées

- La non actualisation de l'inventaire physique des immobilisations. Un effort reste à déployer quant à la codification des équipements pour rationaliser la mise en œuvre de l'application BIOMED, logiciel développé par le Centre d'Informatique du Ministère de la Santé.

- La rapidité dans l'exécution des interventions reste un souci pour la direction technique et ce, à cause de la charge de travail de l'équipe qui est importante.

- La difficulté pour la réalisation de la maintenance préventive et curative à cause de la non disponibilité d'outillage spécifique, de la non qualification nécessaire du technicien pour réaliser certains travaux et de l'absence de la documentation technique pour un grand nombre d'équipements.

- Le Service Après Vente de la plupart des sociétés n'est pas satisfaisant (retard dans l'intervention, prix excessifs,...) car la plupart de ces représentants n'ont pas donné l'importance voulue quant à la qualité de leur service après vente : non disponibilité des pièces de rechange et personnel non qualifié avec une lenteur dans l'intervention.

SERVICE DE PRODUCTION DE MILIEUX DE CULTURE ET REACTIFS

Composition de l'équipe

Nom et Prénom	Position/Fonction
Ridha Ben Aïssa	Professeur hospitalo-universitaire/ Chef de Service
Tawfik Jendoubi	Infirmier principal/ surveillant
Haifa Ben Sedrine	Technicien supérieur principal/ Surveillante en assurance qualité
Salhi Mohamed Ali	Technicien contractuel
Mayssa ben Naceur	Infirmière
Mohamed el Ksouri	Ouvrier
Hassen Jouini	Ouvrier
Houda Jraidi	Ouvrière contractuelle

Présentation des activités du service

Le laboratoire de préparation des milieux de culture et réactifs assure la production de milieux de cultures gélosés ou bouillons, réactifs et colorants et ce à partir de matières premières ou de bases déshydratées prêtes à l'emploi. Ainsi, il approvisionne les services de bactériologie, parasitologie, denrées alimentaires, contrôle des eaux, entérobactéries et le centre nationale des salmonelles, shiguelles et vibrio cholériques en ces milieux déjà cités. Le stockage de ces milieux se fait dans une chambre froide dont la température est prélevé quotidiennement. Les lots sont livrés selon la loi du "first in first out". Des logs book sont instaurés à tous les niveaux: stock des bases deshydratés, préparation de milieu, conditionnement secondaire et primaire, autoclavage, envoi pour le contrôle, gestion de stock au niveau de la chambre froide et de la verrerie.

Chiffres clés du service en 2011

282 lots analysés

Soutien logistique

CELLULE COMMUNICATION, VALORISATION ET TRANSFERT TECHNOLOGIQUE..... 105
METROLOGIE 109

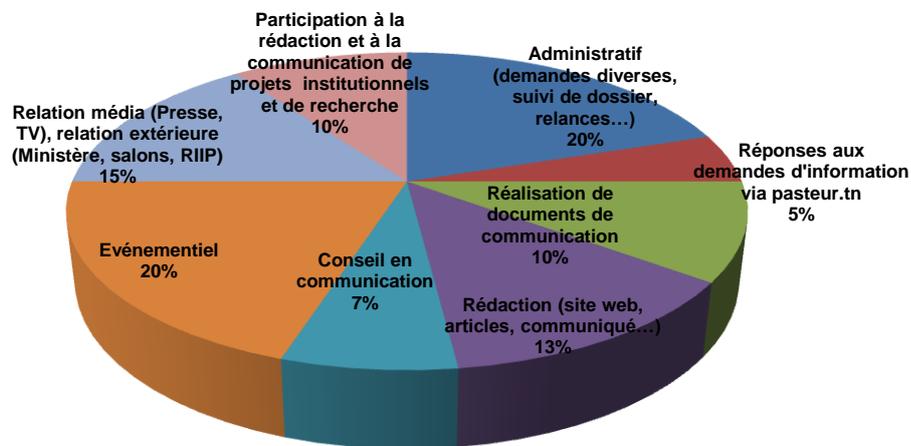
CELLULE COMMUNICATION, VALORISATION ET TRANSFERT TECHNOLOGIQUE (C²VT²)

- Communication

Hichem Ben Hassine : chargé de communication

Les missions du chargé de communication de l'Institut Pasteur de Tunis ont pour objectif de promouvoir l'image et les activités de l'IPT, en interne, au niveau national et international.

Répartition du temps moyen consacré à chaque tâche de l'activité globale du chargé de communication



Organisation ou contribution à l'organisation d'événements (cours, séminaires, congrès...)

En matière d'événements, l'année 2011 a été moins prolifique que l'année 2010 (42 événements), en raison de la situation de transition vécue par le pays, en particulier durant les 6 premiers mois. Cependant, elle reste relativement conséquente (au moins 25 événements organisés à l'IPT), avec notamment l'organisation de deux opérations de don de sang en collaboration avec le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS), plusieurs visites d'étudiants et de lycéens, la réunion du CSE avec la présentation des 9 nouveaux laboratoires, plusieurs conférences et cours internationaux et surtout le meeting de l' « American Association for Advancement in Science », durant lequel le chargé de communication a eu la responsabilité d'un budget de près de 70 000 USD.

Documents

Les documents réalisés par le chargé de communication sont souvent liés à des événements qui se déroulent à l'IPT (affiche, programmes, porte-documents, annonces...), mais on compte également plusieurs documents institutionnels réalisés en 2011, comme le rapport d'activité 2010, des posters en arabe et en anglais, une plaquette en arabe, des cartes pour les fêtes religieuses et la nouvelle année et plusieurs fiches d'information pour le Réseau International des Instituts Pasteur.



Médias et relations extérieures

Grâce à la révolution, la presse écrite et audiovisuelle s'est libérée, ce qui a entraîné un fort accroissement du nombre d'articles et d'émissions de radio et de télévision,

ayant pour objet les institutions publiques, dont l'Institut Pasteur de Tunis. On compte plus d'une quarantaine d'articles dans la presse écrite et en ligne, sans compter les reprises sur des sites Internet et sur les réseaux sociaux, plusieurs émissions de radio et une dizaine d'interventions télévisées de scientifiques de l'IPT. Les thématiques principales abordées dans cette couverture médiatique de l'année 2011 concernent en particulier, la révolution tunisienne et ses conséquences dans le domaine de la recherche et de la médecine, l'affaire IPT/MMbio, les lots de BCG retirés, le grand nombre de voyageurs venus se faire vacciner pour El Omra à l'IPT, la collaboration entre l'IPT et Mérieux pour le vaccin contre la rage, les leishmanioses et l'édition d'un ouvrage en arabe sur les leishmanioses en décembre 2011. Il a été parfois nécessaire, notamment pour l'affaire MMbio et pour les lots de BCG retirés, d'apporter certaines précisions à travers des communiqués officiels et des droits de réponse. Nos tutelles sont régulièrement informées de nos activités, via des envois réguliers d'information par le réseau tout RNS et le service presse du Ministère de la Santé, ainsi que par le biais de l'Université Tunis El Manar, avec laquelle l'échange d'information s'est fortement accentué depuis l'élection d'un nouveau Président et la désignation de vice-présidents, chargé de la recherche et de la formation.

Site web

Régulièrement actualisé en particulier pour annoncer les événements qui se déroulent à l'IPT, le site web de l'IPT a vu sa fréquentation plus que doubler en un an, avec une moyenne de 105 visites par jour, de la part de visiteurs venant pour la plupart de Tunisie, France, Algérie. La page qui reste la plus fréquentée, après la page d'accueil, est la page présentant nos laboratoires de recherche. Mais les pages contenant des informations pratiques sur nos activités de Santé Publique sont également assez fréquentées. Cette augmentation globale est due, entre autres, à l'ajout en septembre 2011, d'un module permettant de partager aisément les articles du site sur les réseaux sociaux. Les demandes d'information via le contact institutionnel du site web contact@pasteur.rns.tn sont également en augmentation, avec une moyenne de 5 demandes par jour. On note également une fidélisation dans la fréquentation du site, puisque 35% des visiteurs en moyenne ont déjà visité le site et que certains articles du site sont repris dans la presse écrite, les journaux en ligne et dans certains sites institutionnels.

- **Valorisation, veille aux appels à projets et publications**

Najet Hadhri : chargée de valorisation

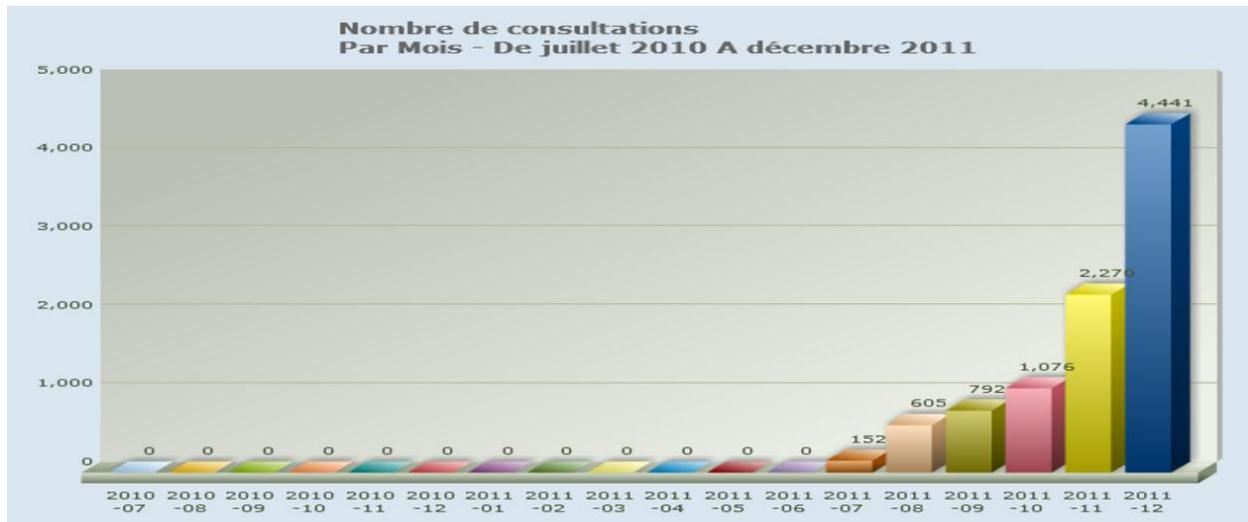
Il s'agit de mener une activité de veille afin de trouver les informations nécessaires et les conditions propices à la valorisation de la recherche, par ailleurs, améliorer la visibilité des résultats de recherche, multiplier les opportunités de collaborations pertinentes et les actions de levée de fonds.

Activités réalisées :

- Informer et sensibiliser sur les opportunités de financement adéquates (appels à propositions de recherche et institutionnel).
- Assister les porteurs de projets dans la préparation des dossiers de soumissions (renseignements, documentation, identification des partenaires), ainsi j'ai contribué à la participation aux programmes suivants :
 - Programme de coopération transfrontalière Italie-Tunisie
 - Septième programme cadre (FP7) : KBBE
 - Proposition de l'agence nationale française de la recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS).
 - Programme de coopération Tuniso-marocaine
 - Prix de la banque islamique de sciences et technologie.
- Contribuer à l'organisation de séminaire et manifestations de l'institut.
- Recueillir les données (ressources humaines, financières ,projets, Bibliométriques) nécessaires pour élaborer et alimenter les rapports de la direction, bailleurs de fonds et tutelles.
- Vérifier l'état et la disponibilité des accès aux ressources de documentations électroniques par la coordination entre les différentes parties concernées (CNUDST, scientifiques, service informatique, bibliothèque) : Désignée coordinatrice en information scientifique et technique.
- Actualiser la liste des publications de l'IPT sur le site web pour 2010-2011.

- Archiver les publications des chercheurs de l'IPT dans la base de données bibliographiques Hal-RIIP, susceptibles d'augmenter l'audience et la visibilité des travaux de recherche grâce à un large référencement sur le web et la notion d'Open Access.

D'ailleurs, les 143 notices en ligne ont reçues 4.441 consultations depuis la date d'insertion en juillet 2011, L'IPT est également troisième des membres du RIIP sur le Hal en terme de nombres de notices en ligne.



Fréquence de consultation des publications de l'IPT sur Hal-RIIP (Source : Statistique Hal-RIIP)

- **Transfert technologique et valorisation des résultats de recherche**

Oussama Ben Fadhel : chargé de projet en transfert technologique

Les missions du chargé de projet en transfert technologique ont pour objectif de :

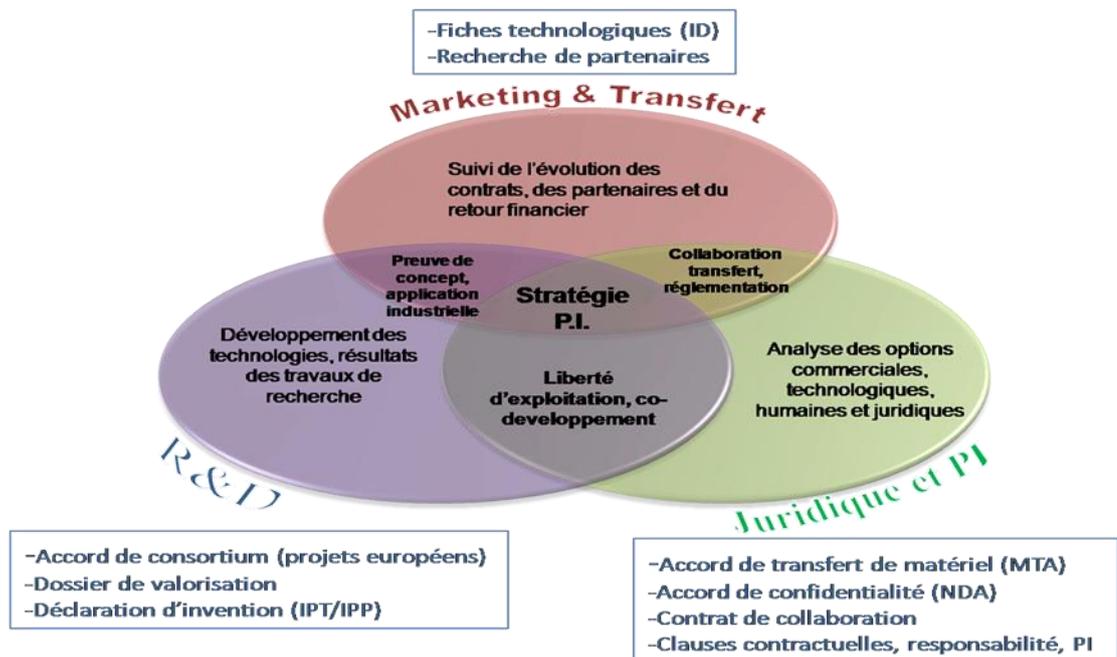
- ✓ Valoriser les innovations issues des laboratoires de recherche de l'IPT,
- ✓ Renforcer les partenariats public-privés
- ✓ Transférer des savoir-faire, des compétences et des technologies

Parmi les activités effectuées durant l'année 2011(date de recrutement : avril 2011) :

- Prise en charge et gestion du portefeuille de brevets de l'IPT en coordination avec le Service des Brevets et Inventions de l'Institut Pasteur Paris et le service financier de l'IPT.
- Elaboration de fiches descriptives des inventions, Fiches ID (Invention Disclosure)
- Participation à la mise en place d'une stratégie de valorisation des résultats de recherche de l'IPT.
- Participation à la rédaction et l'élaboration d'un projet dans le cadre de l'appel à propositions pour les projets stratégiques de Programme de Coopération transfrontalière Italie Tunisie 2007-2013 en collaboration avec l'Institut National des Sciences et Technologies de la Mer (INSTM), Biotech-Pole Sidi Thabet et Elgazala Technopark et des partenaires siciliens.
- Participation à une journée de formation sur les appels à projets FP7 : Aspects financements au Technopole Bordj Cedria (CERTE)
- Participation à deux sessions de formation organisées par l'INNORPI, Procédure et réglementation auprès de l'office américain des brevets (USPTO), Utilisation des outils mis à disposition par l'office européen des brevets (OEB) pour la recherche d'antériorité et réglementation européenne des marques et brevets auprès de l'OEB.
- Gestion et négociation de contrats de recherche dans le cadre de collaborations internationales avec des industriels et des académiques.

- Gestion des aspects de propriété intellectuelle dans le cadre du consortium européen LEISHDNAVAX (projet FP7) :
 - ✓ Participation à la gestion de la copropriété et aspects scientifiques dans le cadre d'un projet de dépôt de brevet
 - ✓ Recherche d'antériorité et analyse juridique.
- Gestion contractuel et de la propriété intellectuelle dans le cadre du projet « Rage : Développement d'un vaccin antirabique à usage humain produit ».
- Participation au Meeting co-organisé par l'Institut Pasteur de Tunis et l'AAAS (USA).
- Coordination avec l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) et l'ANPR (Agence Nationale de Promotion de la Recherche) pour l'identification des besoins institutionnels pour l'amélioration de la valorisation de la recherche et la gestion de la propriété intellectuelle de l'Institut.

Activités et schéma de la valorisation



METROLOGIE

Sonia Khayat, directrice du service technique

Le service Métrologie a été créé pour répondre aux exigences de différents référentiels de différentes activités de recherche, de production, de contrôle et de diagnostic des laboratoires de l'Institut. Chacun de ces référentiels (BPF, BPL, GBEA, ISO 17025,...) possède nombre d'exigences en matière de caractérisation des équipements et équipements et de l'étalonnage des instruments de mesures, de contrôle et d'essai ayant un caractère critique.

L'équipe se compose de deux techniciens supérieurs en instrumentation et mesures industrielles travaillant sous la responsabilité du directeur de la maintenance et des services communs.

Nom et Prénom	Position	Fonction	Autres structures pasteurienne d'affiliation
Sonia KHAYAT	Ingénieur général	Directrice de la maintenance et des services communs	Direction de la maintenance et des services communs
Wafa AGREBI	Technicien Supérieur	Technicien Supérieur	Direction de la maintenance et des services communs
Lassaad AYADI	Technicien Supérieur	Technicien Supérieur	Direction de la maintenance et des services communs

Réalisations en 2011

La grandeur Température

1. Raccordement des étalons de référence (chaîne de référence de température et masses étalons). Ce raccordement a été réalisé à l'LNIE (Laboratoire National de métrologie et essai français).
2. Raccordement en température de la chaîne de travail par rapport à la chaîne de référence
3. Vérification métrologique des équipements sur site des différents laboratoires de l'IPT: cette vérification se fait en se basant sur la norme NFX 15 140 pour les « Enceintes thermiques et climatiques », la EN 285 pour la « validations de routine » des stérilisateurs et la EN 554 « grands stérilisateurs ».
4. Etalonnages des thermomètres et des enregistreurs de températures des différents laboratoires de l'IPT.
5. Pour les équipements caractérisés, des rapports de vérification métrologique et des certificats d'étalonnages ont été établis et ils sont transmis aux responsables des laboratoires.

La grandeur Masse

Dans le cadre de ses activités métrologiques au sein de l'IPT, l'équipe continue à élaborer, en collaboration avec tous les laboratoires, un programme d'étalonnage annuel pour toutes les balances et à définir l'organisation de son intervention dans ce cadre. 13 balances ont été caractérisées et ce selon un planning, une périodicité de réétalonnage systématiquement a été fixée à une fois par an.

La grandeur volume

La micropipette est l'instrument volumétrique à piston le plus utilisé dans les laboratoires de l'IPT. Pour répondre aux exigences normatives telles celle de la norme EN ISO 8655, et afin de garantir la fiabilité des résultats des mesures volumétrique, la solution actuellement adoptée, consiste à intervenir nous même sur les pipettes pour les vérifier, les calibrer, les entretenir et les réparer.

En utilisant la méthode gravimétrique : La vérification et l'intervention de réparation, si nécessaire, s'effectue systématiquement chaque année selon un planning.

Autres activités

- La gestion de la qualité au sein du service.
- Révision de quelques étapes du travail qui a entraîné l'élaboration d'une procédure de travail.

Réalisations à entreprendre en 2012

- Réétalonnage de la chaîne de travail par rapport à la chaîne de référence.
- Etalonnage des thermomètres à dilatation de liquide.
- Etalonnage des sondes de température installées sur quelques équipements de production (lyophilisateur, autoclave, la chaîne de purification RHEO-MIX,...).
- Recaractérisation des enceintes thermiques selon les dates préétablis : périodicité 1 année.
- Intercomparaison des résultats de nos étalonnages avec un autre laboratoire pour valider notre méthode.
- Etude des autres grandeurs.
- Amélioration des pratiques.
- Etablissement d'un système documentaire qui assure la traçabilité de nos résultats de mesures.

Annexes

Publications de L'Institut Pasteur de Tunis par domaines de recherche.....	112
Projets de recherche	117
Brevets d'invention acquis et contrats de valorisation en 2011	121

Publications de L'Institut Pasteur de Tunis par domaines de recherche

Épidémiologie des maladies infectieuses

1. Leishmania major infection among psammomys obesus and meriones shawi: Reservoirs of zoonotic cutaneous leishmaniasis in sidi bouzid (Central Tunisia) Ghawar, W., Toumi, A., Snoussi, M.A., Chlif, S., Zg̃atour, A., Boukthir, A., Bel Haj Hamida, N., Chemkhi, J., Diouani, M.F., Ben, S.A. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 11 (12) pp. 1561-1568.
2. Case of fatal congenital toxoplasmosis associated with I/III recombinant genotype Boughattas, S., Ben-Abdallah, R., Siala, E., Souissi, O., Maatoug, R., Aoun, K., Bouratbine, A. *Tropical Biomedicine*, 28 (3) pp. 615-619.
3. First report of natural infection of least weasel (*Mustela nivalis* Linnaeus, 1776) with leishmania major in Tunisia Ghawar, W., Snoussi, M.A., Hamida, N.B.H., Boukthir, A., Yazidi, R., Chaâbane, S., Chemkhi, J., (...), Salah, A.B. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 11 (11), pp. 1507-1509
4. Restriction mapping of β S locus among tunisian sickle-cell patients Imen, M., Ikbel, B.M.M., Leila, C., Fethi, M., Amine, Z., Mohamed, B., Salem, A. *American Journal of Human Biology* 23 (6), pp. 815-819
5. Detection of circulation of West Nile virus in equine in the north-west of Tunisia | [Détection de la circulation de virus West Nile chez les Équidés dans le nord-ouest de la Tunisie] Hassine, T.B., Hammami, S., Elghoul, H., Ghram, A. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* 104 (4), pp. 266-271
6. Short report: First report on natural infection of *Phlebotomus sergenti* with *Leishmania promastigotes* in the cutaneous leishmaniasis focus in southeastern Tunisia Tabbabi, A., Bouslimi, N., Rhim, A., Aoun, K., Bouratbine, A. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 85 (4), pp. 646-647
7. Sero-epidemiological study of West Nile virus circulation in human in Tunisia | [Étude séroépidémiologique de la circulation du virus West Nile chez l'Homme en Tunisie] Bahri, O., Dhifallah, I., Alaya-Bouafif, N.B., Fekih, H., Gargouri, J., Triki, H. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* 104 (4), pp. 272-276
8. Assessment of the risk of introduction to Tunisia of the Rift Valley fever virus by the mosquito *Culex pipiens* | [Estimation du risque d'introduction du virus de la fièvre de la vallée du Rift en Tunisie par le moustique *Culex pipiens*] Krida, G., Diancourt, L., Bouattour, A., Rhim, A., Chermiti, B., Failloux, A.-B. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* 104 (4), pp. 250-259
9. *Phlebotomus sergenti* (Parrot, 1917) identified as *Leishmania killicki* host in Ghardaïa, south Algeria Boubidi, S.C., Benallal, K., Boudrissa, A., Bouiba, L., Bouchareb, B., Garni, R., Bouratbine, A., (...), Harrat, Z. *Microbes and Infection* 13 (7), pp. 691-696
10. Tunisian *Toxoplasma gondii* strains genotyping by the use of AK69 marker Boughattas, S., Ben-Abdallah, R., Siala, E., Ben-Abda, I., Souissi, O., Aoun, K., Bouratbine, A. *Parasites and Vectors* 4 (1), art. no. 167
11. Habitats of the sandfly vectors of *Leishmania tropica* and *L. major* in a mixed focus of cutaneous leishmaniasis in southeast Tunisia Tabbabi, A., Ghrab, J., Aoun, K., Ready, P.D., Bouratbine, A. *Acta Tropica* 119 (2-3), pp. 131-137
12. Leishmaniasis: Middle east and north africa research and development priorities McDowell, M.A., Rafati, S., Ramalho-Ortigao, M., Salah, A. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 5 (7), art. no. e1219
13. Phylogenetic analysis of complete VP1 sequences of echoviruses 11 and 6: High genetic diversity and circulation of genotypes with a wide geographical and temporal range Fares, W., Rezig, D., Seghier, M., Yahia, A.B., Touzi, H., Triki, H. *Journal of Medical Microbiology* 60 (7), pp. 1017-1025
14. Update on molecular characterization of coxsackievirus B5 strains Rezig, D., Fares, W., Seghier, M., Yahia, A.B., Touzi, H., Triki, H. *Journal of Medical Virology* 83 (7), pp. 1247-1254
15. EuPathDomains: The divergent domain database for eukaryotic pathogens Ghouila, A., Terrapon, N., Gascuel, O., Guerfali, F.Z., Laouini, D., Maréchal, E., Bréhélin, L. *Infection, Genetics and Evolution* 11 (4), pp. 698-707
16. Molecular characterization of rabies virus isolated from dogs in Tunisia: Evidence of two phylogenetic variants Amouri, I.K., Kharmachi, H., Djebbi, A., Saadi, M., Hogga, N., Zakour, L.B., Ghram, A. *Virus Research* 158 (1-2), pp. 246-250
17. Behavioral evidence for the presence of a sex pheromone in male *Phlebotomus papatasi* Scopoli (Diptera: Psychodidae) Mounni, I., Yalaoui, S., Ghrairi, N., Hamzaoui, A., Zoraï, A., Abbes, S. *Journal of Medical Entomology* 48 (3), pp. 518-525
18. Evaluation and modeling of synergy to pheromone and plant kairomone in American palm weevil Saïd, I., Kaabi, B., Rochat, D. *Chemistry Central Journal* 5 (1), art. no. 14
19. Developments in the management of Rhesus alloimmunization in the center of maternity and neonatology of Tunis during the period 1981-2006 | [Évolution de l'incompatibilité Rhesus de 1981 2006 au CMNT (Tunisie)] Guellouz, N., Youssef, A., Zghal, D., Ben Alaya, I., Kacem, S., Mokrani, C., Ben Amara, F., (...), Khrouf, N. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture* 24 (2), pp. 51-56

20. First serological investigation of peste-des-petits-ruminants and Rift Valley fever in Tunisia Ayari-Fakhfakh, E., Ghram, A., Bouattour, A., Larbi, I., Gribâa-Dridi, L., Kwiatek, O., Bouloy, M., (...), Cêtre-Sossah, C. *Veterinary Journal* 187 (3), pp. 402-404
21. Evaluation of Mass Vaccination Campaign Coverage Against Rabies in Dogs in Tunisia Touihri, L., Zaouia, I., Elhili, K., Dellagi, K., Bahloul, C. *Zoonoses and Public Health* 58 (2), pp. 110-118
22. First serological investigation of peste-des-petits-ruminants and Rift Valley fever in Tunisia Ayari-Fakhfakh, E., Ghram, A., Bouattour, A., Larbi, I., Gribâa-Dridi, L., Kwiatek, O., Bouloy, M., (...), Cêtre-Sossah, C. *Veterinary Journal* 187 (3), pp. 402-404
23. Functional integrative levels in the human interactome recapitulate organ organization Ben Hadj Ahmed, S., Kaabi, B., Chelbi, I., Cherni, S., Derbali, M., Laouini, D., Zhioua, E. *Parasites and Vectors* 4 (1), art. no. 126

Immunologie des maladies infectieuses de l'homme et de l'animal

1. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among horses in Tunisia Boughattas, S., Bergaoui, R., Essid, R., Aoun, K., Bouratbine, A. *Parasites and Vectors*, 4 (1), art. no. 218
2. Role of Toscana virus in meningo-encephalitis in Tunisia | [Rôle du virus Toscana dans les infections neuroméningées en Tunisie] Bahri, O., Fazaa, O., Ben Alaya-Bouafif, N., Bouloy, M., Triki, H., Bouattour, A. *Pathologie Biologie* 59 (6) pp. e125-e127
3. Histology of cutaneous leishmaniasis Mokni, M ; Mebazaa, A ; Boubaker, S *Annales de dermatologie et de venerologie* Volume: 138 Issue: 4 Pages: 354-356
4. Virulence gene expression, proteins secreted and morphological alterations of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio alginolyticus* in response to long-term starvation in seawater Ben Abdallah Fethi; Ellafi Ali; Lagha Rihab; et al. *African journal of microbiology research* Volume: 5 Issue: 7 Pages: 792-801
5. An atypical strain associated with congenital toxoplasmosis in Tunisia Boughattas, S., Abdallah, R.B., Siala, E., Aoun, K., Bouratbine, A. *New Microbiologica* 34 (4), pp. 413-416
6. Genetic evolution of low pathogenicity H9N2 Avian influenza viruses in Tunisia: Acquisition of new mutations Tombari, W., Nsiri, J., Larbi, I., Guerin, J., Ghram, A. *Virology Journal* 8, art. no. 467
7. *Leishmania infantum* LelF and its recombinant polypeptides modulate interleukin IL-12p70, IL-10 and tumour necrosis factor- α production by human monocytes Barhoumi, M., Garnaoui, A., Kaabi, B., Tanner, N.K., Guizani, I. *Parasite Immunology* 33 (10), pp. 583-588
8. Keratinocyte sensitization to tumour necrosis factor-induced nuclear factor kappa B activation by the E2 regulatory protein of human papillomaviruses Boulabiar, M., Boubaker, S., Favre, M., Demeret, C. *Journal of General Virology* 92 (10), pp. 2422-2427
9. Cryptosporidium infection in patients with major histocompatibility complex class II deficiency syndrome in Tunisia: Description of five cases | [La cryptosporidiose chez les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs par défaut d'expression de protéines du complexe majeur d'histocompatibilité classe II en Tunisie: à propos de 5 observations] Ben Abda, I., Essid, R., Mellouli, F., Aoun, K., Bejaoui, M., Bouratbine, A. *Archives de Pédiatrie* 18 (9), pp. 939-944
10. Human cellular immune response to the saliva of *Phlebotomus papatasi* is mediated by IL-10-producing CD8+ T cells and TH1-Polarized CD4+ lymphocytes Abdeladhim, M., Ahmed, M., Marzouki, S., Hmida, N.B., Boussoffara, T., Hamida, N.B., Salah, A., Louzir, H. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 5 (10), art. no. e1345
11. Recurrent staphylococcal infection of the face associated with the development of anti-Dsg3 antibody response | [Récidive d'une staphylococcie de la face associée à l'apparition d'une réponse anticorps anti-Dsg3] Ayari, H. *Annales de Biologie Clinique* 69 (5), pp. 577-57
12. Diagnosis of Mediterranean visceral Leishmaniasis by detection of *Leishmania* antibodies and *Leishmania* DNA in oral fluid samples collected using an oracol device Galai, Y., Chabchoub, N., Ben-Abid, M., Ben-Abda, I., Ben-Alaya-Bouafif, N., Amri, F., Aoun, K., Bouratbine, A. *Journal of Clinical Microbiology* 49 (9), pp. 3150-3153
13. Antimicrobial resistance and molecular analysis of non-typhoidal *Salmonella* isolates from human in Tunisia Abbassi-Ghozzi, I., Jaouani, A., Aissa, R.B., Martinez-Urtaza, J., Boudabous, A., Gtari, M. *Pathologie Biologie* 59 (4), pp. 207-212
14. Colonization of *Phlebotomus papatasi* changes the effect of pre-immunization with saliva from lack of protection towards protection against experimental challenge with *Leishmania major* and saliva Ben Hadj Ahmed, S., Kaabi, B., Chelbi, I., Cherni, S., Derbali, M., Laouini, D., Zhioua, E. *Parasites and Vectors* 4 (1), art. no. 126
15. Congenital toxoplasmosis following infection occurring late in pregnancy | [Toxoplasmose congénitale faisant suite à une primo-infection maternelle en fin de grossesse] Ben Abdallah, R., Siala, E., Maatoug, R., Souissi, O., Aoun, K., Bouratbine, A. *Archives de Pédiatrie* 18 (7), pp. 758-760

16. Evaluation of antileishmanial, cytotoxic and antioxidant activities of essential oils extracted from plants issued from the leishmaniasis-endemic region of Sned (Tunisia) Ben Hadj Ahmed, S., Sghaier, R.M., Guesmi, F., Kaabi, B., Mejri, M., Attia, H., Laouini, D., Smaali, I. *Natural Product Research* 25 (12), pp. 1195-1201
17. A high-throughput turbidometric assay for screening inhibitors of leishmania major protein disulfide isomerase Khalaf, N.B., De Muylder, G., Ratnam, J., Kean-Hooi Ang, K., Arkin, M., McKerrow, J., Chenik, M. *Journal of Biomolecular Screening* 16 (5), pp. 545-551
18. Combined effect of pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms on susceptibility to liver cirrhosis in Tunisian HCV-infected patients Bouzgarrou, N., Hassen, E., Bahri, O., Gabbouj, S., Mami, N.B., Triki, H., Chouchane, L. *Hepatology International* 5 (2), pp. 681-687
19. Identification of key mechanisms controlling gene expression in Leishmania infected macrophages using genome-wide promoter analysis Ghedira, K., Hornischer, K., Konovalova, T., Jenhani, A.-Z., Benkahla, A., Kel, A. *Infection, Genetics and Evolution* 11 (4), pp. 769-777
20. Characterization of the antibody response to the saliva of Phlebotomus papatasi in people living in endemic areas of cutaneous leishmaniasis Marzouki, S., Ben Ahmed, M., Boussoffara, T., Abdeladhim, M., Ben Aleya-Bouafif, N., Namane, A., Hamida, N.B., (...), Louzir, H. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 84 (5), pp. 653-661
21. Microsporidia and cryptosporidia coinfection in an HIV-infected newborn | [Co-infection par des microsporidies et des cryptosporidies chez un nouveau-né infecté par le VIH] Abdelmalek, R., Anane, S., Chabchoub, N., Essid, R., Aoun, K., Chaabéne, T.B., Bouratbine, A. *Archives de Pédiatrie* 18 (5), pp. 562-564
22. Immunoregulatory role for a public IgM idotype in the induction of autoimmune diseases in Mycoplasma pneumoniae infection Ben Aissa-Fennira, F., Sassi, A., Bouguerra, A., Benammar-Elgaaied, A. *Immunology Letters* 136 (2), pp. 130-137
23. Isolation of Mycoplasma meleagridis from chickens Khiari, A.B., Landoulsi, A., Aissa, H., Mlik, B., Amouna, F., Ejlassi, A., Mardassi, B.B.A. *Avian Diseases* 55 (1), pp. 8-12
24. Listeriosis in Tunis: Seven cases reports | [Les infections à Listeria monocytogenes à Tunis : à propos de sept cas] Elbeldi, A., Smaoui, H., Hamouda, S., Helel, S., Hmaied, F., Ben Mustapha, I., Barsaoui, S., (...), Kechrid, A. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* 104 (1), pp. 58-61
25. Advantages and limits of real-time PCR assay and PCR-restriction fragment length polymorphism for the identification of cutaneous Leishmania species in Tunisia Ben Abda, I., De Monbrison, F., Bousslimi, N., Aoun, K., Bouratbine, A., Picot, S. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 105 (1), pp. 17-22
26. First detection of Babesia occultans in Hyalomma ticks from Tunisia ROS-GARCÍA, A., M'GHIRBI, Y., BOUATTOUR, A., HURTADO, A. *Parasitology*, pp. 1-5 Article in Press
27. Les parasites intestinaux chez les manipulateurs de denrées alimentaires de la région de Tunis : étude de 8502 prélèvements de selles (1998-2008) (77-84). E. Siala, R. Guidara, R. Ben Abdallah, S. Ben Ayed, N. Ben Alaya, N. Zallaga, A. Bouratbine et K. Aoun *Archs.Inst.Pasteur Tunis*, 2011, 88(1-4)

Maladies non transmissibles, d'origines génétique et immunitaire

1. Influence of genetic polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes on the risk of developing leukemia in a Tunisian population Ouerhani, S., Nefzi, M.A., Menif, S., Safra, I., Douzi, K., Fouzai, C., Ghorbel, G.B., Bahria, I.B., Elgaaied, A.B.A., Abbes, S. *Bulletin du Cancer*, 98 (12) pp. E95-E106.
2. Contributions of cytogenetic and ultrastructural exploration in fertility prognosis for subjects with globozoospermia Zhioua, A., Merdassi, G., Bhouiri, R., Ferfour, F., Ammar, A.B., Amouri, A., Vialard, F., Zhioua, F. *Andrologie*, 21 (4) pp. 240-246.
3. Primary immunodeficiencies in highly consanguineous North African populations Barbouche, M.-R., Galal, N., Ben-Mustapha, I., Jeddane, L., Mellouli, F., Ailal, F., Bejaoui, M., Boutros, J., Marsafy, A., Bousfiha, A.A. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1238 (1) pp. 42-52.
4. A synonymous polymorphism of the tristetrin (TTP) gene, an AU-rich mRNA-binding protein, affects translation efficiency and response to herceptin treatment in breast cancer patients Griseri, P., Bourcier, C., Hieblot, C., Essafi-Benkhadir, K., Chamorey, E., Touriol, C., Paës, G. *Human Molecular Genetics* 20 (23), art. no. ddr390, pp. 4556-4568
5. Maternal effect and familial aggregation in a type 2 diabetic moroccan population Benrahma, H., Arfa, I., Charif, M., Bounaceur, S., Eloualid, A., Boulouiz, R., Nahili, H., (...), Barakat, A. *Journal of Community Health* 36 (6), pp. 943-948
6. 14. A new AURKC mutation causing macrozoospermia: Implications for human spermatogenesis and clinical diagnosis Ben khelifa, M., Zouari, R., Harbuz, R., Halouani, L., Arnoult, C., Lunardi, J., Ray, P.F. ? *Molecular Human Reproduction* 17 (12), art. no. gar050, pp. 762-768

7. 15. Severe phenotypes in two Tunisian families with novel XPA mutations: evidence for a correlation between mutation location and disease severity Messaoud, O., Ben Rekaya, M., Ouragini, H., Benfadhel, S., Azaiez, H., Kefi, R., Gouider-Khouja, N., (...), Abdelhak, S. *Archives of Dermatological Research* , pp. 1-6
8. Homogénéité mutationnelle de la glycogénose de type Ia en Tunisie Cherif, W., Ben Rhouma, F., Ben Chehida, A., Azzouz, H., Monastiri, K., Amri, F., Chemli, J., (...), Ben Dridi, M.-F. *Pathologie Biologie* 59 (4), pp. e93-e96
9. Evaluation of serum VEGF levels in untreated erythrocytosis patients traitées Maktouf, C., Bounemra, A., Mahjoub, S., Msadek, F., Khlif, A., Karoui, M., Hdjij, S., (...), Elloumi, M. *Pathologie Biologie* 59 (4), pp. 240-242
10. Resistance to exogenous TGF- β effects in patients with systemic lupus erythematosus Elbeldi-Ferchiou, A., Ahmed, M.B., Smiti-Khanfir, M., Houman, M.H., Abdeladhim, M., Hmida, N.B., Cerf-Bensussan, N., Louzir, H. *Journal of Clinical Immunology* 31 (4), pp. 574-583
11. Biochemical and molecular diagnosis of primary hyperoxaluria type 1: Tunisian study about 15 cases | [Diagnostic biochimique et moléculaire de l'hyperoxalurie primaire de type 1: étude tunisienne à propos de 15 cas] Belhaj, R., Hayder, N., Gargueh, T., Zorquati, M., Marrakchi, O., Abdelhak, S., Lakhoua, R., Abdelmoula, J. *Pathologie Biologie* 59 (4), pp. e97-e102
12. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases Anto, J.M., Sterk, P.J., Adcock, I.M., Chung, F., Roca, J., Agustí, A., (...), Auffray, C. *Genome Medicine* 3 (7), art. no. 43
13. C677t polymorphism of MTHFR and G80A polymorphism of RFC genes and their relation with homocysteine levels in obese tunisian children | [Les polymorphismes c677t du gène de la MTHFR et g80a du gene RFC et leur relation avec la concentration en homocysteine chez les enfants tunisiens obèses] Gara, S., Ochi, H., Chango, A., Najjar, L., Feki, M., B'chir, F., Kaabachi, N., (...), Abdennebi, M. *Tunisie Medicale* 89 (6), pp. 565-568
14. Molecular characterization of a discrete hemoglobinopathy upon investigation for a lung hydatid cyst in an old Tunisian patient Moumni, I., Yalaoui, S., Ghrairi, N., Hamzaoui, A., Zorai, A., Abbes, S. *Annales de Biologie Clinique* 69 (3), pp. 353-356
15. Microvillous inclusion disease: Report of three familial cases | [Maladie des inclusions microvillositaires manifestation anténatale : propos de trois observations familiales] Guellouz Najjar, N., Zekri, S., Youssef, A., Zghal, D., Ben Hariz, M., Kefi, R., Ben Amara, F., (...), Khrouf, N. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture* 24 (2), pp. 72-76
16. The effect of tobacco, XPC, ERCC2 and ERCC5 genetic variants in bladder cancer developmen Rouissi, K., Bahria, I.B., Bougateg, K., Marrakchi, R., Stambouli, N., Hamdi, K., Cherif, M., (...), Ouerhani, S. *BMC Cancer* 11, art. no. 101
17. A typical presentation of a premature ovarian failure with deletion of X chromosome | [Présentation atypique d'une insuffisance ovarienne prématurée par délétion du chromosome X (à propos d'un cas)] Harzallah, F., Waghlan, R., Amouri, A. *Gynecologie Obstetrique Fertilité* 39 (2), pp. e34-e36
18. Genetic diseases in the Tunisian population Romdhane, L., Abdelhak, S. *American Journal of Medical Genetics, Part A* 155 (1), pp. 238-267
19. Clinical and genetic investigation of a large Tunisian family with complete achromatopsia: Identification of a new nonsense mutation in GNAT2 gene Ouechtati, F., Merdassi, A., Bouyacoub, Y., Lagueche, L., Derouiche, K., Ouragini, H., Nouria, S., (...), Matri, L.E. *Journal of Human Genetics* 56 (1), pp. 22-28
20. Gitelman syndrome: A case report and review of literature | [Le syndrome de Gitelman: propos d'une observation pédiatrique et revue de la littérature] Ben Abdallah Chabchoub, R., Maaloul, I., Gargouri, L., Ghanmi, O., Maalej, B., Elloumi, S., Turki, F., (...), Mahfoudh, A. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture* 24 (1), pp. 13-17
21. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF APOPTOTIC MARKER IN BLADDER CANCER TREATED BY BACILLUS CALMETTE GUERIN THERAPY Ajili F.; Kaabi B.; Tounsi H.; et al. CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE Volume: 49 Supplement: 1 Pages: S225-S225 Published: MAY 2011
22. A novel POLH gene mutation in a xeroderma pigmentosum-V Tunisian patient: phenotype-genotype correlation Rekaya, M.B., Messaoud, O., Mebazaa, A., Riahi, O., Azaiez, H., Kefi, R., Zghal, M., (...), Mokni, M. *Journal of Genetics* 90 (3) pp. 483-487.
23. Smoking and Polymorphisms in Xenobiotic Metabolism and DNA Repair Genes are Additive Risk Factors Affecting Bladder Cancer in Northern Tunisia Rouissi, K., Ouerhani, S., Hamrita, B., Bougateg, K., Marrakchi, R., Cherif, M., Ben Slama, M.R., (...), Ben Ammar Elgaaied, A. *Pathology and Oncology Research* 17 (4) , pp. 879-886
24. Restriction Mapping of beta(S) Locus Among Tunisian Sick-Cell Patients .Imen Moumni; Ikbel Ben Mansour Mosbeh; Leila Chaouch; et al. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN BIOLOGY Volume: 23 Issue: 6 Pages: 815-819 DOI: 10.1002/ajhb.21224 Published: NOV-DEC 2011
25. Human subcutaneous adipose tissue Glut 4 mRNA expression in obesity and type 2 diabetes Koudhi, S., Berrhouma, R., Rouissi, K., Jarboui, S., Clerget-Froidevaux, M.-S., Seugnet, I., Bchir, F., (...), Elgaaied, A.B. *Acta Diabetologica* , pp. 1-6 Article in Press
26. Hémoglobinopathie composite silencieuse caractérisée par séquençage d'ADN (67-70) A. Zorai , I. Moumni , I. Benmansour, D. Chaouachi , A. Ghanem and S. Abbes *Archs.Inst.Pasteur Tunis* , 2011, 88(1-4)
27. Polymorphismes alléliques du gène UDP-glucuronosyltransférase 1A1 dans une population Tunisienne (71-76) L. Chaouch, I. Mahjoubi, I. Louati, R. Mrad, K. Douzi, A. Ghanem et S. Abbes *Archs.Inst.Pasteur Tunis* , 2011, 88(1-4)

Biochimie/immunologie des venins et toxines

1. Heminecrolysin, a potential immunogen for monospecific antivenom production against *Hemiscorpius lepturus* scorpion Borchani, L., Sassi, A., Ben Yekhlif, R., Safra, I., El Ayeb, M. *Toxicon* 58 (8), pp. 681-688
2. Immunological aspects of scorpion toxins: Current status and perspectives Bouhaouala-Zahar, B., Abderrazek, R.B., Hmila, I., Abidi, N., Muyltermans, S., El Ayeb, M. *Inflammation and Allergy - Drug Targets* 10 (5), pp. 358-368
3. Development of Cys38 knock-out and humanized version of NbAahl110 nanobody with improved neutralization of Aahl11 Scorpion toxin Ben Abderrazek, R., Vincke, C., Hmila, I., Saerens, D., Abidi, N., El Ayeb, M., Muyltermans, S., Bouhaouala-Zahar, B. *Protein Engineering, Design and Selection* 24 (9), pp. 727-735
4. Heminecrolysin, the first hemolytic dermonecrotic toxin purified from scorpion venom Borchani, L., Sassi, A., Shahbazzadeh, D., Strub, J.-M., Tounsi-Guetteti, H., Boubaker, M.S., Akbari, A., (...), El Ayeb, M. *Toxicon* 58 (1), pp. 130-139
5. Purification, synthesis and characterization of AaCtx, the first chlorotoxin-like peptide from *Androctonus australis* scorpion venom Rjeibi, I., Mabrouk, K., Mosrati, H., Berenguer, C., Mejdoub, H., Villard, C., Laffitte, D., (...), Srairi-Abid, N. *Peptides* 32 (4), pp. 656-663
6. *Les sélectines: acteurs de l'adhérence cellulaire et potentiel cible thérapeutique* (3-18) . Jebali, Ch. Jeanneau, A. Bazaa, S. Mathieu, M. El Ayeb, J. Luis, A. El Battari et N. Marrakchi

Développement biotechnologique

1. Hydroalcoholic extract based ointment from *Punica granatum* L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds Hayouni, E.A., Miled, K., Boubaker, S., Bellasfar, Z., Abedrabba, M., Iwaski, H., Oku, H., (...), Hamdi, M. *Phytomedicine* 18 (11), pp. 976-984
2. Manganese induces oxidative stress, redox state unbalance and disrupts membrane bound ATPases on murine neuroblastoma cells in vitro: Protective role of silymarin Chtourou, Y., Trabelsi, K., Fetoui, H., Mkannez, G., Kallel, H., Zeghal, N. *Neurochemical Research* 36 (8), pp. 1546-1557
3. Characteristics and pathways of bioactive 4-desmethylsterols, triterpene alcohols and 4 α -monomethylsterols, from developing Tunisian cultivars and wild peanut (*Arachis hypogaea* L.) Cherif, A.O., Ben Messaouda, M., Kaabi, B., Pellerin, I., Boukhchina, S., Kallel, H., Pepe, C. *Plant Physiology and Biochemistry* 49 (7), pp. 774-781
4. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of neorigioltriol, a new diterpene extracted from the red algae *Laurencia glandulifera* Chatter, R., Othman, R.B., Rabhi, S., Kladi, M., Tarhouni, S., Vagias, C., Roussis, V., (...), Kharrat, R. *Marine Drugs* 9 (7), pp. 1293-1306
5. *Criblage de l'effet anti-inflammatoire et analgésique des algues marines de la mer méditerranée* (19-27) R. Chatter Riahi, S. Tarhouni et R. Kharrat *Archs.Inst.Pasteur Tunis*, 2011, 88(1-4)
6. Design of an efficient medium for heterologous protein production in *Yarrowia lipolytica*: Case of human interferon alpha 2b Gasmi, N., Ayed, A., Nicaud, J.-M., Kallel, H. *Microbial Cell Factories* 10, art. no. 38
7. *Sporosalibacterium faouarensis* gen. nov., sp. nov., a moderately halophilic bacterium isolated from oil-contaminated soil Rezgui, R., Gam, Z.B.A., Hamed, S.B., Fardeau, M.-L., Cayol, J.-L., Maaroufi, A., Labat, M. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 61 (1), pp. 99-10
8. A molecular approach to optimize hIFN- α 2b expression and secretion in *Yarrowia lipolytica* Gasmi, N., Fudalej, F., Kallel, H., Nicaud, J.-M. *Applied Microbiology and Biotechnology* 89 (1), pp. 109-11997.
9. Development of a cultivation process for the enhancement of human interferon alpha 2b production in the oleaginous yeast, *Yarrowia lipolytica* Gasmi Najla; Ayed Atef; Ammar Billel Bel Hadj; et al. MICROBIAL CELL FACTORIES Volume: 10 Article Number: 90 DOI: 10.1186/1475-2859-10-90 Published: NOV 2 2011

Autres

1. Recurrent differentiation syndrome or septic shock? Unresolved dilemma in a patient with acute promyelocytic leukemia Jeddi, R., Ghédira, H., Amor, R.B., Menif, S., Belhadjali, Z., Meddeb, B. *Medical Oncology* 28 (1), pp. 279-281

Projets de recherche

Projets financés par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Génération et caractérisation post-génomique de molécules pharmacologiquement actives par la technologie phage display (projet CMCU : 2007 n°09G 0806)

Investigateur principal : Mohamed El Ayeb

Durée du projet : 2009-2012

Evaluation du potentiel antitumoral de la lebectine et de la lebecétine, deux lectines de type C de venin de serpent (projet ARCUS)

Investigateur principal : Mohamed El Ayeb

Durée du projet : 2009-2012

Caractérisation d'un peptide de venin de scorpion activateur des canaux potassium : implication dans l'épilepsie (projet CMCU N° 09G0816)

Investigateur principal : Mohamed El Ayeb

Durée du projet : 2009-2012

Prédisposition génétique aux leucémies

Investigateur principal : Slah Ouerhani

Durée du projet : 2010-2011

Gènes modificateurs de la drépanocytose

Investigateur principal : Salem Abbes

Durée du projet : 2010-2011

Amélioration du procédé de production du sérum antirabique à usage thérapeutique et mise au point de kits de diagnostic de la rage et de dosage de la glycoprotéine rabique

Investigateur principal : Héla Kallel

Durée du projet : 2010-2012

Etude de nouvelles biotoxines marines accumulées dans les mollusques bivalves (Projet CMCU)

Investigateur principal : Riadh Kharat

Durée du projet : 2011-2013

Phenotypage et suivi clinique des hémoglobino-pathies et déficit enzymatiques

Investigateur principal : Slim Ben Ammar

Durée du projet : 2011-2014

Expression of foot and mouth disease virus VP-1 and 2B proteins in insect cells using the baculovirus expression system and evaluation of the immunogenicity of the subunit vaccine in a guinea pig model

Investigateur principal : Héla Kallel

Durée du projet : 2010-2012

Projets financés par la Commission Européenne

LEISHDNAVAX: Development of a DNA vaccine for visceral leishmaniasis (Health-2007-2.3.4-2)

Investigateur principal : Hechmi Louzir

Durée du projet : Jan 2009-Déc 2012

RAPSODI : Against Leishmaniasis

Investigateur principal : Mehdi Chenik

Durée du projet : 2008-2011

EUMEDNETvsTB "Building a cooperative strategy between Europe and Mediterranean Countries for upgrading tuberculosis research and control

Investigateur principal : Helmi Mardassi

Durée du projet : 2010-2013

SPHINX : Euro-Med scientific cooperation to fight Hepatitis in Egypt

Investigateur principal : Helmi Mardassi

Durée du projet : 2011-2013

GENOMEDIKA : GM NCD Inco

Investigateur principal : Sonia Abdelhak

Durée du projet : 2011-2013

Projets financés par l'OMS

Mycobacteria control of host macrophage survival: role of FOXO transcription factors

Investigateur principal : Makram Essafi

Durée du projet : 2010-2012

Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in middle and low-income countries – Tunisia

Investigateur principal : Henda Triki

Durée du projet : 2009-2011

Renouvellement du laboratoire de Référence Régional OMS pour la surveillance des poliovirus dans la région de la Méditerranée Orientale

Investigateur principal : Henda Triki

Durée du projet : Renouvelé tous les deux ans depuis 1992

Laboratoire de Référence Régional OMS pour la surveillance des poliovirus dans la région de la Méditerranée Orientale

Investigateur principal : Henda Triki

Durée du projet : Renouvelé tous les ans depuis 1994

Projets financés par le NIH

Intra-species diversity among *L. major* isolates as determinant of ZCL polymorphism

Investigateur principal : Dhafer Laouini

Durée du projet : 2007-2012

Key determinants of the natural history of leishmania major infection

Investigateur principal : Pr Afif Ben Salah

Durée du projet : 2007-2012

Salivary expression profile of natural populations of *Phlebotomus papatasi* sandflies in Tunisia and impact on zoonotic cutaneous leishmaniasis transmission

Investigateur principal : Elyes Zhioua

Durée du projet : 2010-2012

Projets financés par le Réseau International des Instituts Pasteur et l'Institut Pasteur, Paris

ACIP : La transmission des arbovirus entre les vertébrés : rôle et statut taxonomique d'un vecteur potentiel *Culex pipiens*

Investigateur principal : Ali Bouattour

Durée du projet : 2009-2012

ACIP : Circulation et variabilité génétique des entérovirus du groupe C en Afrique du Nord (Tunisie, Algérie)

Investigateur principal : Henda Triki

Durée du projet : 2009-2011

Projet ACIP (Actions Concertées Inter-Pasteuriennes) : Etude des bases moléculaires du déficit immunitaire primitif par agammaglobulinémie dans une population Maghrébine fortement
Investigateur principal : Ridha Barbouche
Durée du projet : 2011-2012

PTR:392: Systems-wide analysis of Leishmania virulence
Investigateur principal : Fatma Z Guerfali
Durée du projet : 2011-2013

Projets financés par le CRDF

Study of genetic exchange involving Leishmania parasites in th MENA region
Investigateur principal : Ikram Guizani
Durée du projet : 2010-2012

miRNA Modulation During Host-Vector-Pathogen Interaction In Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis
Investigateur principal : Laouini D
Durée du projet : 2011-2012

Projets financés par l'INSERM

Recherche de nouveaux ligands à effets analgésiques hautement sélectifs de canaux ioniques à partir d'animaux venimeux
Investigateur principal : Mohamed El Ayeb
Durée du projet : 2008-2011

Role de TET2 dans la leucémogénèse
Investigateur principal : Emna Mahfoudhi
Durée du projet : 2010-2011

Projets financés par d'autres bailleurs de fonds

Surveillance des myxoviroses aviaires
Financé par la Direction Générale des Services Vétérinaires
Investigateur principal : Abdeljelil Ghram
Durée du projet : 2011

Biologie et technologie moléculaire appliquées au diagnostic, à l'épidémiologie et à la pathogénie des leishmanioses
Financé par l'Agence universitaire de la francophonie
Investigateur principal : Ikram Guizani
Durée du projet : 2011-2013

Piroplasmoses transmises par les tiques aux bovins, chevaux et ovins
Financé par l'Agence de coopération espagnole (AECID)
Investigateur principal : Ali Bouattour
Durée du projet : 2009-2012

Surveillance and control of visceral leishmaniasis in the Middle East and North Africa (TA-MOU-08-M27-072)
Financé par le programme MERC
Investigateur principal : Aïda Bouratbine
Durée du projet : 2010-2013

Breast cancer in Middle Eastern/Northern African (MENA) populations : From cancer-oriented genomic and proteomic approaches towards preventive and predictive medicine.

Financé par Qatar National Research Foundation

Investigateur principal : Sonia Abdelhak

Durée du projet : 2010-2012

Development of a novel vectored vaccine against Hepatitis E using Adeno-Associated Virus expressing truncated HEV capsid protein

Financé par l'ICGEB

Investigateur principal : Héla Kallel

Durée du projet : 2010-2012

Open-label Treatment of Non-complicated, Non-severe, Cutaneous Leishmaniasis in Tunisia with WR 279,396 (Paromomycin + Gentamicin Topical Cream)

Financé par l'USAMMDA

Investigateur principal : Afif Ben Salah

Durée du projet : 2010-2012

Phlebovirus émergents autour de la Méditerranée

Financé par l'Agence Nationale de la Recherche/France

Investigateur principal : Elyes Zhioua

Durée du projet : 2009-2012

Brevets d'invention acquis et contrats de valorisation en 2011

Use of DEAD-Box RNA helicase for inducing cytokine production.

Auteurs : Guizani I, Barhoumi M, Garnaoui A, Tanner NK. 2011.

Partie contractante : WHO/2009/14331

Methods to identify leishmania virulence factors and use of such virulence factors as therapeutic, diagnostic and vaccine targets.

Auteurs : Guizani I, Kbaier-Hachemi H, Chakroun A, Kaabi B.2011

Partie contractante : EP214248, DI 2008-41

Evaluation de l'effet antifolant des macroalgues

Auteurs : Rym Chatter & Riadh Kharrat 2011

Partie contractante : ASTRAL

Evaluation de l'effet antifolant des sponges

Auteurs : Rym Chatter & Riadh Kharrat 2011

Partie contractante : ASTRAL

Evaluation des effets analgésiques d'un terpénoïde isolé à partir de maralgue marine

Auteurs : Rym Chatter & Riadh Kharrat 2011

Partie contractante : ASTRAL



Institut Pasteur de Tunis

13, Place Pasteur – B.P. 74 - 1002 TUNIS – BELVEDERE

Tél. : (+216 71) 843 755

Fax : (+216 71) 791 833

www.pasteur.tn