



HAL
open science

Towards 21st century microbiology in Africa

Philippe Parola, Didier Raoult

► **To cite this version:**

Philippe Parola, Didier Raoult. Towards 21st century microbiology in Africa. *Medecine et sante tropicales*, 2019, 29 (4), pp.340-342. 10.1684/mst.2019.09 . hal-02446243

HAL Id: hal-02446243

<https://amu.hal.science/hal-02446243>

Submitted on 3 Apr 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Vers la microbiologie du XXI^e siècle en Afrique

Towards 21st century microbiology in Africa

Parola Philippe^{1,2}, Raoult Didier^{1,3}

¹ IHU-Méditerranée Infection, 19-21 boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France

² Aix-Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, Vitrome, Marseille, France

³ Aix-Marseille Univ, IRD, AP-HM, Mephi, Marseille, France

Correspondance : Parola Philippe <philippe.parola@univ-amu.fr>

La microbiologie a émergé au XIX^e siècle grâce à la création et l'utilisation de nouveaux outils, notamment la vulgarisation du microscope, puis le développement des techniques de culture de micro-organismes. Il y a eu ensuite la découverte que certaines bactéries ne pouvaient pas être cultivées en présence d'oxygène, et enfin, le développement des techniques de coloration et de gélification des milieux de culture. La microbiologie était initialement destinée à comprendre les processus de fermentation de Pasteur, puis les maladies microbiennes chez l'homme, les animaux et les plantes [1].

L'augmentation considérable des connaissances en microbiologie et en maladies infectieuses au début du XX^e siècle s'explique en partie par la création de l'Institut Pasteur qui « sera à la fois un dispensaire pour le traitement de la rage, un centre de recherche pour les maladies infectieuses et un centre d'enseignement pour les études qui relèvent de la microbie » [2, 3]. Il regroupait en effet initialement des équipes multidisciplinaires travaillant dans le même objectif sur un même site, avec un hôpital et des services qui sont rapidement devenus indispensables pour développer les connaissances sur l'épidémiologie des maladies infectieuses en France et dans le monde, des départements de recherche qui s'intéressaient tout autant à la recherche fondamentale qu'à ses applications pratiques, pour le diagnostic, le soin et la prévention des maladies infectieuses avec la mise au point de vaccins. La création d'un site unique, qui a ensuite été mis en œuvre dans de nombreux pays francophones, a joué un rôle essentiel dans la lutte contre les maladies infectieuses et parasitaires au

Sud, en association avec le Service de santé des armées [4]. Cette explosion de nouveautés et de développement était associée à une grande liberté pour ces premiers chercheurs en microbiologie. Le succès de cette forme de recherche a été rendu possible par l'intégration de tous les éléments constituant une source importante de connaissances, allant de l'épidémiologie à la surveillance, en passant par la microbiologie de base, les soins cliniques et les stratégies novatrices de traitement et de prévention. Elle était stimulée par des questions reflétant la curiosité personnelle des chercheurs et qui conduit fréquemment à des découvertes inattendues.

Au cours de la seconde moitié du XX^e siècle, on a assisté à une surspécialisation progressive, à l'Institut Pasteur comme ailleurs, dans les sciences microbiologiques, et une domination progressive de l'immunologie, de la biochimie et de la génétique moléculaire. La « curiosité » pour comprendre les maladies infectieuses, découvrir les agents infectieux et étudier la biologie des microbes a été remplacée par une approche plus « déductive » axée sur l'étude de mécanismes et de processus moléculaires, le plus souvent à partir d'hypothèses. Le chercheur individuel bénéficiant d'un degré de liberté considérable a été remplacé par des équipes, puis par des réseaux d'équipes, réduisant nécessairement la fertilité de la créativité individuelle. Si cela a permis des avancées significatives dans la connaissance des facteurs influençant la physiologie et la pathogenèse des bactéries, quelque chose a été perdu pour découvrir et on a progressivement assisté à une déconnection d'une recherche fondamentale « *hypothesis-driven* », avec le

soin, la santé publique et l'épidémiologie qui sont associés à une recherche « *curiosity-driven* ».

La recherche microbiologique du dernier tiers du XX^e siècle a méconnu l'héritage épistémologique exemplaire de Pasteur, « de grandes découvertes sont faites par hasard », obligeant les chercheurs à maintenir le feu de la curiosité, mais aussi à se préparer à comprendre le sens de phénomènes complexes en microbiologie et en maladies infectieuses au sein d'écosystèmes. Paradoxalement, la découverte la plus célèbre de l'Institut Pasteur au cours des 40 dernières années, la découverte du virus de l'immunodéficience humaine, a été la conséquence d'une recherche qui n'aurait probablement jamais été financée par une subvention de recherche car elle ne semblait pas logique : rechercher le virus causant le sida dans les ganglions lymphatiques plutôt que le sang [5]. Au sud, la recherche des IPOM puis des laboratoires associés à l'Institut Pasteur s'est souvent enkystée, voire isolée des problématiques locales, et des structures hospitalo-universitaires, même émergentes.

Avec la création à Marseille de l'institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infection (www.mediterranee-infection.com), nous avons souhaité revenir aux fondamentaux de la recherche en microbiologie et maladies infectieuses en réunissant le soin, le diagnostic, et la recherche [6]. En janvier 2016, et après plusieurs années de préparation, ce projet a été matérialisé par la construction un bâtiment de 27 000 m² comprenant 75 lits d'hospitalisation en chambres individuelles, dont 25 permettant des soins en NSB3 (niveau sécurité biologique 3) pour prendre en

charge des maladies hautement contagieuses ; 5 grands laboratoires NSB3 pour une superficie totale de 1200 m² ; 4 étages de laboratoires de diagnostic, de plateformes de recherche et technologiques ; et un bâtiment permettant l'accueil institutionnel d'étudiants, principalement du sud, de chercheurs et de start-up (figure 1).

Nous pensons que les découvertes, qui sont une partie des plus excitantes de la recherche scientifique, proviennent essentiellement de deux mécanismes qui servent de support à notre stratégie [7]. Le premier consiste à utiliser des outils modernes, qui n'avaient jamais été utilisés auparavant dans le domaine étudié, pour nous la microbiologie. Notre groupe a toujours été à l'avant-garde de la course aux armements technologiques, avec l'utilisation dans les années 90 du premier séquenceur automatique en microbiologie clinique [8], du premier appareil NGS (*next generation sequencing*) en Europe, puis la première utilisation mondiale il y a 10 ans des appareils Maldi-TOF (*matrix assisted laser desorption ionisation/time of flight*) pour identifier les bactéries, et plus récemment les champignons, et même les arthropodes [9, 10]. Tous les autres équipements de laboratoire modernes disponibles pour la microscopie, la biologie moléculaire et la sécurité NSB3 (1200 m²) sont disponibles dans le bâtiment [6]. Le développement et l'utilisation de nouveaux outils permettent de décrire des aspects inconnus, chaque nouvel outil révélant une partie d'un monde qui nous est caché. C'est ce qu'on appelle la recherche *observation* ou *technology-driven*, qui peut bien sûr être à l'origine d'hypothèses à étudier [11]. La seconde grande source de

découverte qui nourrit notre recherche est la remise en question systématique des théories explicatives dominantes, à l'origine de l'affaiblissement d'un certain nombre de dogmes, de créativité et d'une grande productivité [7]. La présence de lits d'hôpital pour maladies infectieuses, dans les conditions les plus sûres pour éviter la contagion ; la mise en place d'une traçabilité complète de tous les soins, afin d'identifier d'autres circuits inconnus vers la transmission de maladies infectieuses intrahospitalières ; et la présence permanente de praticiens en infectiologie, au cœur même de la recherche, sont des éléments essentiels pour relier la réalité observée à la curiosité et la recherche.

Une des missions de l'IHU Méditerranée Infection, mais aussi un des piliers de sa productivité scientifique est liée à l'accueil et l'encadrement d'étudiants du Sud, principalement d'Afrique, avec le financement chaque année de 30 bourses de master, 15 bourses de doctorat, 10 pour des études postdoctorales. En interne, les projets sont financés de manière extrêmement rapide en fonction du potentiel des candidats. L'évaluation se fait a posteriori sur la production scientifique publiée. Chaque année, une douzaine de récompenses sont distribuées aux meilleures publications et à celles dont la production scientifique est la plus visible.

Au Sud, et particulièrement en Afrique, le développement de la recherche en microbiologie et maladies infectieuses doit se faire sur des modèles entièrement nouveaux basés, comme nous l'avons développé, sur la création de pôles technologiques, pourvus d'équipement de haut niveau. Les stra-

tégies qui vont se développer, vont abandonner ou n'auront plus besoin de passer par toutes les techniques du xx^e siècle pour aller directement vers la microbiologie du xxi^e siècle. Ainsi, l'IHU Méditerranée Infection souhaite partager au Sud cette stratégie scientifique, supportée par la protéomique, la métagénomique et la culturomique. Elle est appliquée à Marseille et a déjà été transférée au Sénégal dans une de nos équipes [12, 13], avec une priorité pour l'espace francophone [14].

La première étape scientifique constitue à établir le répertoire des agents d'infections en cause dans un lieu ou un écosystème donné, en déterminant notamment les agents responsables des « fièvres d'origine indéterminées », et ceux qui sont associés aux arthropodes vecteurs. Cette étape sera facilitée et supportée par le développement de plateformes de biologie moléculaire, sans besoin de formation technologique sophistiquée pour les utilisateurs.

Sur le modèle de l'IHU, des plateformes technologiques se sont déjà développées en Afrique francophone : l'Institut de recherche en santé de surveillance épidémiologique et de formation (Irresef) du professeur Mboup à Dakar [18], l'Institut congolais de recherche biomédicale du professeur Muyembe-Tamfum à Kinshasa [19], et le *Malaria Research and Training Centre* (MRTC) qu'a créé le regretté professeur Doumbo à Bamako [20]. La stratégie d'équipements de génomique pour la détection et l'analyse de l'ADN, et de protéomique avec les appareils MALDI-TOF doit se répandre en Afrique. L'IHU souhaite constituer un réseau des pôles technologiques africains, avec la présence, dans notre conseil scientifique, des représentants les plus dynamiques d'Afrique francophone. Un quatrième centre pourrait être créé en Algérie, où l'équipe de recherche dirigée par Idir Bitam est partenaire de l'IHU depuis des années, dans le domaine des maladies infectieuses vectorisées et des zoonoses [21]. Cette équipe est d'ailleurs emblématique du devenir des étudiants formés à l'IHU et qui, de retour dans leur pays, créent des équipes de recherche.

La demande actuelle de nos partenaires africains consiste essentiellement dans la formation des futurs chercheurs. Les collègues africains peuvent actuellement trouver les moyens de financer les



Figure 1. L'institut hospitalo-universitaire (IHU) Méditerranée Infection, Marseille France.
Figure 1. The University Hospital Institute for Mediterranean Infections, Marseille, France.

pôles technologiques, mais la formation des futurs investigateurs est une nécessité. L'IHU, dans ce sens, a reçu, pendant et depuis sa création, près de 500 étudiants étrangers (en master, en thèse ou en postdoc), qui, pour la plupart, souhaitent retourner dans leur pays, et y développer des équipes de recherche avec les technologies apprises au sein de l'IHU – les plus modernes au monde [15]. Ces étudiants étrangers, de par leur investissement et leur énergie, sont la force de la production scientifique de l'IHU, qui malgré le désengagement de l'Inserm et du CNRS, a encore progressé dans le courant de l'année 2018.

Ces pôles du ^{xxi} siècle ont besoin de quatre apports technologiques qui pourront fonctionner en réseau au Sud. Le premier consiste en l'achat de machines MALDI-TOF qui ont révolutionné la microbiologie clinique, ces dernières années et émergent en entomologie [16]. Ce type de machine peut servir en réseau et desservir toute une zone car les plaques sont réutilisables et peuvent être réalisées à distance et analysées sur place. Elles peuvent être partagées par différents domaines de recherche, de la microbiologie clinique ou environnementale à l'agro-alimentaire.

Par ailleurs l'étude des séquences génétiques des microorganismes émergents en urgence devient une clé aussi bien pour les bactéries que pour les virus. Le séquençage par Nanopore à travers les instruments de génomique du type Minion, réalisable en urgence permet d'obtenir des résultats en quelques heures et devrait pouvoir être développé dans tous les centres associés.

La 3^e avancée technologique sera la diffusion de microscope électronique nouvelle génération et de faible volume, qui sera destiné à remplacer les microscopes « classiques » qui n'ont jamais réellement trouvé leur place compte tenu du degré de spécificité de formation des techniciens. Ces microscopes sont auto-réglables, les images sont informatisées et sont susceptibles d'être transférées à distance.

Enfin, le 4^e axe est l'installation de laboratoire « *point of care* » permettant

des diagnostics rapides, et utilisant des hottes spécifiques comprenant la possibilité de faire des tests diagnostiques par immunochromatographie et par PCR pour faire le diagnostic des microorganismes identifiés dans le répertoire des agents pathogènes [16, 17]. Tous ces éléments sont susceptibles d'être transmis à distance par internet et de faire fonctionner en réseau l'IHU et ses centres de références partenaires.

Cette stratégie de partenariat franco-phonie au sud est l'évolution des projets Girafe (Groupement international de recherche en Afrique sur l'émergence), que nous avons créé avec le professeur Ogobara Doumbo), Remedier (recherche méditerranéenne dans les infections émergentes et réémergentes, créé avec Idir Bitam) sur lesquels nous travaillons depuis 5 ans. Il ne s'agit pas de créer un label.

Le Sénégal, le Mali, la République démocratique du Congo et l'Algérie sont les partenaires forts de ces réseaux qui pourront s'étendre à d'autres pays avec qui l'IHU collabore (Niger, Gabon par exemple). L'investissement dans la formation des chercheurs, qui est peu coûteux, associé au développement de clusters de hauts niveaux technologiques, permettra de conserver des liens entre la France et les pays francophones, qui sont indispensables à l'avenir [4].

Liens d'intérêt : Didier Raoult déclare être directeur de l'Institut hospitalo-universitaire Méditerranée Infection. Philippe Parola déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet éditorial.

Références

1. Raoult D, Baquero F. Rewiring Microbiology and Infection. *Clin Infect Dis* 2017 ; 65(suppl 1): S1-3.
2. Faure M. *Histoire des cours de l'institut Pasteur*. Institut Pasteur, n.d. p. 3.
3. Morange M. (dir.). *L'Institut Pasteur. Contributions à son histoire*. Paris : La Découverte, 1991. pp. 89-102.
4. Pradines B, Rogier C. Contribution of the French army health service in support of expertise and research in infectiology in Africa. *New Microbes New Infect* 2018 ; 26 : S78-82.
5. Montagnier L. Historical essay. A history of HIV discovery. *Science* 2002 ; 298 : 1727-8.

6. www.mediterranee-infection.com.
7. Inspiration for the future. *Nature* 2015 ; 527 : 9-15.
8. Drancourt M, Bollet C, Carlioz A, Martelin R, Gayral JP, Raoult D. 16S ribosomal DNA sequence analysis of a large collection of environmental and clinical unidentifiable bacterial isolates. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 3623-30.
9. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, *et al*. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 543-51.
10. Laroche M, Bérenger JM, Delaunay P, Charrel R, Pradines B, Berger F, *et al*. Medical Entomology: A Reemerging Field of Research to Better Understand Vector-Borne Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2017 ; 65(suppl 1):S30-8.
11. Raoult D. Technology-driven research will dominate hypothesis-driven research: the future of microbiology. *Future Microbiol* 2010 ; 5 : 135-7.
12. Sokhna C, Gaye O, Doumbo O. Developing Research in Infectious and Tropical Diseases in Africa: The Paradigm of Senegal. *Clin Infect Dis* 2017 ; 65(suppl 1):S64-9.
13. Sokhna C, Bassene H, Diatta G, Diagne N, Doucouré S, Diallo A, *et al*. L'Institut hospitalo-universitaire Méditerranée Infection de Marseille à Dakar. *Med Santé Trop* 2019 ; 29 : 354-61.
14. de Gaudemar JP. The IHUs: a stimulating perspective for development in French-speaking countries. *New Microbes New Infect* 2018 ; 26 : S1-3.
15. La Scola B, Fournier PE, Mege JL, Colson P. Higher education at the Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection. *New Microbes New Infect* 2018 ; 26 : S109-13.
16. Chabriere E, Bassène H, Drancourt M, Sokhna C. MALDI-TOF MS and point of care are disruptive diagnostic tools in Africa. *New Microbes New Infect* 2018 ; 26 : S83-8.
17. Sokhna C, Mediannikov O, Fenollar F, Bassene H, Diatta G, Tall A, Trape JF, Drancourt M, Raoult D. Point-of-care laboratory of pathogen diagnosis in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis* 2013 ; 7 : e1999.
18. Cisse B, Fall Cissé NA, Hane AA. L'Institut de Recherche en Santé, de Surveillance Épidémiologique et de Formations de Diamniadio (Iresséf) : la vision d'un homme et un pari sur l'avenir. *Med Santé Trop* 2019 ; 29 : 348-53.
19. Ayoub A, Mbala-Kingebeni P, Keita AK, Vidal N, Lacroix A, *et al*. Apport des nouvelles technologies pour le contrôle des maladies infectieuses émergentes en Guinée et République démocratique du Congo : l'exemple de la réponse à l'épidémie d'Ebola. *Med santé Trop* 2019 ; 29 : 362-5.
20. Djimde A, Ranque S, Thera MA. Bâtir un pôle d'excellence en recherche biomédicale dans un environnement défavorable : le cas du MRTC au Mali. *Med santé Trop* 2019 ; 29 : 343-7.
21. Charrel RN, Berenger JM, Laroche M, Ayhan N, Bitam I, Delaunay P, Parola P. Neglected vector-borne bacterial diseases and arboviruses in the Mediterranean area. *New Microbes New Infect* 2018 ; 26 : S31-6.