



HISTOIRE P.7

AMÉDÉE
BORREL,
L'INTUITIF



INTERNATIONAL P.10

L'INSTITUT
PASTEUR
D'HO CHI MINH
VILLE A 120 ANS



LE POINT SUR P.11

LA RÉSISTANCE
AUX
ANTIBIOTIQUES

LA LETTRE DE
L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations - Février 2012

76

FOCUS

» p. 9

LES CHERCHEURS EUROPÉENS UNIS CONTRE LES ZONOSSES

Grippe, hépatite E, virus de l'encéphalite japonaise, lyssavirus (rage) : ces virus émergents ont en commun d'avoir des animaux pour réservoirs. Ils font l'objet d'un vaste programme d'étude européen coordonné par l'Institut Pasteur.

BILLET

»»

ÉPÉES DE DAMOCLÈS



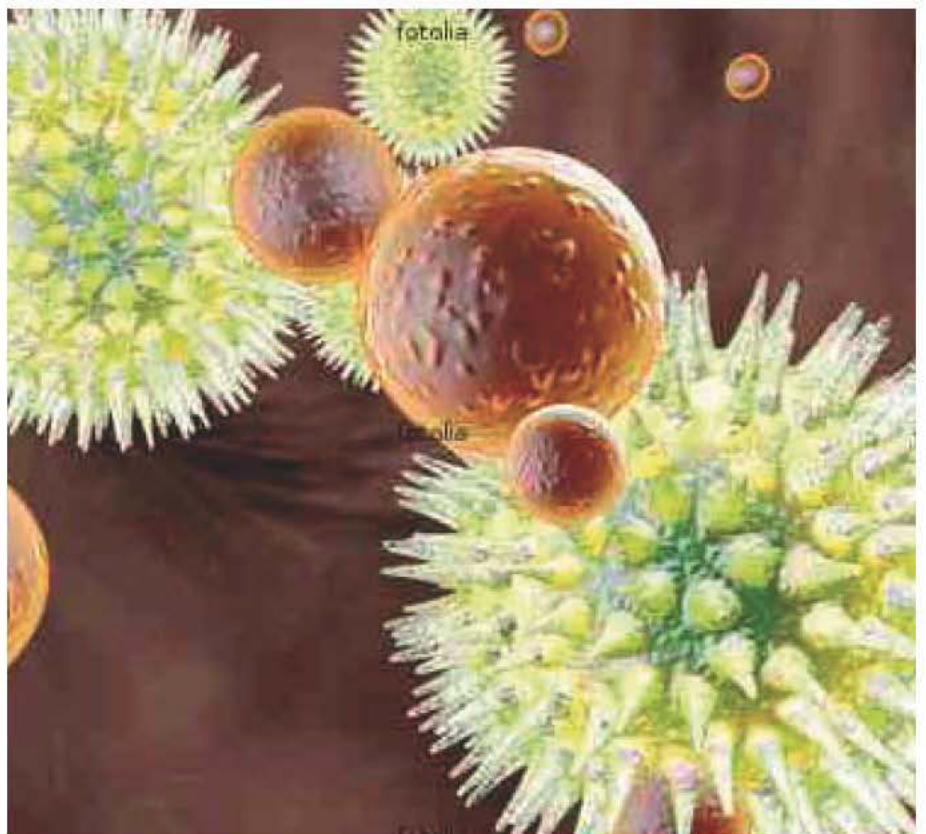
S'il existe cinq virus responsables d'hépatites, deux d'entre eux constituent un problème de santé publique majeur et universel. Des

centaines de milliers de personnes en France – des dizaines de millions dans le monde – ont en effet été chroniquement infectées par les virus des hépatites B ou C. Installés dans les cellules de leur foie, ces virus sont pour elles de véritables épées de Damoclès : le risque est de développer après quelques années une cirrhose ou un cancer du foie. Si heureusement des moyens de lutte existent, d'autres restent à trouver ou à optimiser. À l'Institut Pasteur – à l'origine du vaccin préventif contre l'hépatite B – de nombreuses équipes de recherche sont mobilisées. Votre soutien est pour elles un encouragement précieux. Je tiens à vous en remercier vivement.

■ Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur

Les hépatites de A à E

Cinq types d'hépatites virales sévissent dans le monde, la B et la C touchant à elles seules une personne sur 12...



A, B, C, D, E. Les cinq virus des hépatites s'attaquent tous aux cellules du foie, chargées du stockage de certaines substances (vitamines, fer...) et de l'épuration de notre organisme. Tous provoquent une inflammation de cet organe vital – responsable d'hépatite – caractérisée à son stade aigu par une fièvre, un jaunissement de la peau et des yeux, des urines foncées, une fatigue extrême, des nausées ou des vomissements et des douleurs abdominales.

»» suite p.2



Hormis leur cible commune, les virus des hépatites A, B, C, D et E sont très différents les uns des autres : ils n'ont pas le même matériel génétique, provoquent des hépatites de sévérité et d'évolution diverses (les virus des hépatites B ou C étant responsables des formes les plus graves), et n'ont pas le même mode de transmission. On peut « attraper » une hépatite virale en buvant une eau souillée, en ingérant des aliments contaminés, par un contact étroit avec le sang d'un individu infecté, par des rapports sexuels... Mais quelle hépatite et avec quelles conséquences ?

Virus des hépatites A et E : l'eau et les aliments

Commençons par le début : A. Et par la fin : E. Car ces deux virus des hépatites ont le même mode de transmission, dite « féco-orale », due à la contamination des mains, des aliments ou de l'eau par les selles d'un sujet atteint. En pratique, l'infection se contracte par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés (mollusques, crustacés, fruits, légumes...). Chaque année, 1,4 million de cas d'hépatite A sont enregistrés dans le monde, d'après l'OMS. Les régions de haute endémicité, qui constituent le principal réservoir du virus, sont caractérisées par un bas niveau d'hygiène et l'absence de réseaux de traitement des eaux usées. Ce qui n'exclut pas la survenue d'hépatites A dans des pays à « bon » niveau d'hygiène, plus d'un millier de personnes étant touché chaque année en France.

Le paradoxe de l'hygiène

L'hépatite A guérit le plus souvent spontanément sans séquelles, même si l'infection peut durer des semaines et s'accompagner d'une grande fatigue et d'amaigrissement. Elle est parfois mortelle, dans 2% des cas après 40 ans, les formes graves, fulmi-

À chaque hépatite son mode de transmission spécifique

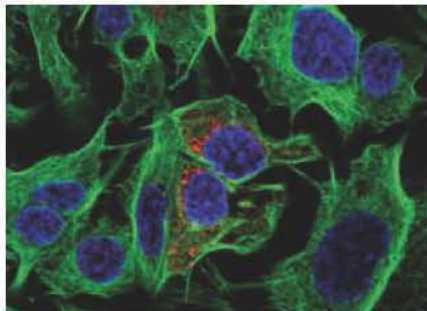
1,4 millions de cas* d'hépatite A sont enregistrés chaque année

* selon l'OMS



Hépatite C : nouvelles cibles pour de nouveaux traitements

AVANCÉE PASTEUR



> Cellules (en vert, noyaux en bleu) infectées par le virus de l'hépatite C (en rouge).

« Même s'il existe depuis peu des antiviraux spécifiques contre le VHC, les traitements actuels sont lourds. Il faut continuer à comprendre les mécanismes d'interaction entre le virus et la cellule hôte pour créer de nouvelles thérapies », souligne Eliane Meurs, responsable de l'unité Hépacivirus et Immunité Innée à l'Institut Pasteur. Elle a notamment découvert le rôle d'une protéine-clé cellulaire que le VHC utilise au début de l'infection pour détourner à son profit certaines fonctions de la réponse immunitaire innée. En vue d'augmenter les défenses du malade, le développement d'inhibiteurs de l'interaction entre le virus et cette protéine est maintenant en cours avec des chercheurs espagnols*. Dans la même unité, Agata Budkowska et son équipe travaillent sur le cycle du virus : « son entrée dans la cellule, son transport intra-cellulaire... : chaque

étape du cycle viral est une cible potentielle. Nous avons par exemple réussi à bloquer l'infection en agissant sur les lipides associés aux particules virales ». Annette Martin (unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN), qui s'intéresse à la formation de ces particules virales, souligne que « les connaissances sur la multiplication du VHC sont récentes. Ce n'est qu'en 2005 qu'une technique utilisant un virus isolé au Japon, que nous employons tous aujourd'hui, a permis de reproduire un cycle viral complet in vitro. Avec ce système, nous avons montré que le génome du virus constituait lui-même une cible et sommes parvenus, en inhibant son expression avec de petites molécules spécifiques, à bloquer la multiplication virale » Et une fois les cibles identifiées ? Pour les deux protéines d'enveloppe du virus par exemple, importantes pour son entrée dans la cellule, « nous cherchons à déterminer leur structure en trois dimensions, par des techniques de cristallographie » explique Félix Rey, responsable de l'unité de Virologie Structurale. « La structure 3D permet ensuite de faire de la modélisation moléculaire ou « drug-design » pour la recherche d'inhibiteurs ».

* Groupe de Jesus Prieto au Centre de recherche médicale appliquée de l'Université de Navarre à Pampelune, Espagne

REPÈRES



Hépatite C: l'Égypte, pays le plus touché au monde

L'Égypte, pays ayant la plus haute prévalence d'hépatite C au monde, doit cette situation dramatique à l'insuffisance de stérilisation des seringues utilisées dans les années 60 et 70 lors de campagnes massives de lutte contre une maladie parasitaire alors très répandue, la bilharziose : le traitement – réutilisant les mêmes seringues pour des injections hebdomadaires de sels d'antimoine sur plusieurs semaines –, ciblant surtout les enfants, a servi de super-disséminateur au VHC. Le virus a continué à se répandre dans les années 80 par transfusion sanguine, chirurgie, actes dentaires, etc.* Depuis 2001, Arnaud Fontanet, responsable de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur, a lancé un programme franco-égyptien, en lien étroit avec le Comité national de lutte contre les hépatites virales égyptien, renforcé en 2007 par la création d'un site de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites (ANRS). « Nous avons pu mesurer l'importance de l'épidémie, grâce à des tests effectués en 2008 sur 15 000 personnes », explique-t-il. « Globalement, les porteurs chroniques du VHC représentent 10% de la population égyptienne, et plus de 20% des plus de 40 ans – jusqu'à 34% dans certaines zones rurales. » Les recherches portent sur les facteurs de transmission – toujours active – du virus (actes médicaux, toxicomanie, infections intra-familiales...) ou encore sur l'efficacité des traitements sur le génotype 4 du virus, différent de celui qui prédomine en France. « Malheureusement, ces traitements sont trop coûteux pour l'Égypte », souligne Arnaud Fontanet, récemment nommé par l'OMS Chairman du groupe consultatif technique pour l'Égypte. « Le programme a tout de même permis l'ouverture de 26 centres spécialisés dans tout le pays et 180 000 traitements ont pu démarrer, 30 000 nouveaux traitements par an étant visés. Nous souhaitons désormais développer l'information des populations et la prévention. »



* Rappelons que le virus de l'hépatite C n'a été identifié qu'en 1989

> La campagne de la journée mondiale contre l'hépatite, a été largement diffusée en France et dans le monde.



nantes, pouvant nécessiter une transplantation du foie. Chez l'enfant, elle est souvent sans symptômes. Cette différence de sévérité avec l'âge explique d'ailleurs une situation paradoxale dans les pays où l'hygiène s'améliore : alors que la population était infectée et immunisée dès la jeune enfance, les individus sont désormais plutôt touchés à l'adolescence et à l'âge adulte et l'hépatite A devient un véritable problème de santé publique, avec un risque d'épidémie accru. Heureusement, cette infection peut être prévenue, au-delà des précautions d'hygiène : un vaccin efficace existe. Il est d'ailleurs fortement recommandé pour les voyageurs se rendant dans des pays à risque.

Hépatite E : surveillance renforcée en France

Le virus de l'hépatite E, au mode de transmission identique, présente une différence majeure : s'il a l'homme comme hôte naturel, ce virus – le plus récent des virus des hépatites découvert (en 1990) – est présent chez les animaux. L'hépatite E est donc une zoonose, plus difficile à contrôler, le virus ayant des « réservoirs » variés et encore mal connus, à l'étude dans un nouveau programme européen (Predemics, voir page 8). Le virus a provoqué des épidémies en Asie centrale et du Sud-est, en Afrique du Nord et de l'Ouest et au Mexique, le plus souvent par une contamination fécale de l'eau de boisson. Il est particulièrement dangereux pour les femmes enceintes : infectées, elles déclenchent



REPÈRES

LE CANCER PRIMITIF DU FOIE EN QUESTIONS



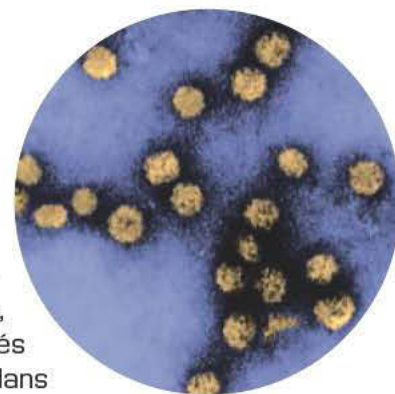
> Coupe du foie d'un patient atteint d'une hépatite C chronique.

Avec 700 000 nouveaux cas par an, ce cancer, très difficile à soigner, est le 5^e au monde en fréquence, le 3^e en termes de mortalité. « Dans les pays occidentaux, 50% des cancers primitifs du foie* sont dus au VHC et dans une moindre mesure au VHB, le reste étant le plus souvent provoqué par l'alcool », précise Pascal Pineau, de l'unité Organisation Nucléaire et Oncogénèse. « Dans les pays en développement, ces virus, surtout le VHB, sont en cause dans 90% des cas. Ces cancers sont en augmentation dans le monde, avec un pic prévu en 2020. » Ce chercheur étudie les dérèglements génétiques induits par le VHC et le VHB dans les hépatocytes de sujets cancéreux dans différentes populations. L'objectif : décrypter les mécanismes d'apparition et de développement de ces cancers du foie d'origine virale. Une autre approche est suivie par Christine Neuveut (unité Hépacivirus et immunité innée) : « Nous travaillons sur la protéine HBx du VHB, indispensable à la transcription du virus. Elle est impliquée dans le développement du cancer du foie mais nous ne savons pas pourquoi, et nous devons le comprendre car HBx est une cible thérapeutique majeure. ». De telles recherches pourraient permettre à terme de prévenir l'apparition de cancers du foie chez les sujets infectés, voire de mieux les traiter.

* On parle de cancer « primitif » du foie par opposition aux cancers « secondaires » qui sont les métastases d'autres cancers (colon, ovaires, etc.).



dans 45% des cas une hépatite fulminante (destruction massive et complète des cellules du foie), avec un risque mortel dans 30% des cas au cours du troisième trimestre de grossesse. En France, 340 cas d'hépatite E ont été diagnostiqués en 2010 dont 70% autochtones (acquis dans le pays). Cette année-là, des épisodes survenus en Provence Côte d'Azur et en Corse par consommation de saucisses de foie de porc cru ou peu cuit ont conduit le ministère de l'Agriculture à rendre obligatoire la mention « à consommer cuit à cœur » sur ces produits. La surveillance de l'hépatite E a été renforcée sur le territoire en 2010 et les professionnels de santé ont été informés en juillet 2011 des risques encourus par certains patients : femmes enceintes, on l'a vu, mais aussi personnes immunodéprimées ou atteintes de maladies chroniques du foie.



> Particules HBs, à la base du vaccin préventif contre l'hépatite B.

Hépatites B et C : plus d'un demi-milliard de porteurs chroniques

Les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) posent un tout autre problème : ils peuvent persister dans l'organisme et provoquer une hépatite chronique pouvant évoluer vers la cirrhose ou le cancer du foie (voir encadré). Près d'1 personne sur 10 infectée par le VHB et plus de 70% de ceux infectés par le VHC deviennent porteurs chroniques. Deux milliards de personnes dans le monde ont été en contact avec le VHB, au moins 370 millions d'individus en sont actuellement porteurs chroniques, les zones les plus touchées étant la Chine, l'Asie du Sud-est et l'Afrique Sub-saharienne ; 180 millions sont porteurs chroniques du VHC et 3 à 4 millions de personnes sont nouvellement infectées chaque année. À eux deux, ces virus tuent plus d'un million de personnes par an. En France, plus d'un demi-million de personnes vivent avec une hépatite chronique B ou C, la moitié d'entre elles ne le savent pas et 4 000 personnes en meurent chaque année. Ces hépatites virales représentent donc un problème de santé publique majeur et universel. L'infection par le VHB peut de plus être aggravée par la co-infection par un virus satellite, qui ne se propage qu'en sa présence, celui de l'hépatite D ou Delta (autour de 5 000 cas en France).

Sang contaminant, mais pas seulement

Comment contracte-t-on ces infections ? Le virus de l'hépatite B se transmet par tous les liquides et sécrétions biologiques donc, par injections et transfusions à risque (le sang contaminé par le VHB est 50 à 100 fois plus infectieux que du sang contaminé par le virus du sida), de la mère à l'enfant à l'accouchement, par contacts sexuels, et contacts étroits avec une personne infectée. Le virus de l'hépatite C – essentiellement transmis par voie sanguine – s'est répandu relativement récemment, avec la généralisation de certains actes médicaux (transfusion, transplantation d'organes et actes intrusifs avec du matériel contaminé) et avec la toxicomanie par voie intraveineuse. Ces virus sont aujourd'hui dépistés en France dans les produits sanguins ou les organes mais le virus de l'hépatite C a été découvert tard, en 1989. Auparavant nommées « non A – non B », les hépatites C touchent aujourd'hui près de 400 000 Français.



ENTRETIEN avec

Marie-Louise Michel

Responsable du Laboratoire de Pathogénèse des virus de l'hépatite B de l'Institut Pasteur

La vaccination systématique contre l'hépatite B, dans plus de 200 pays, a permis de réduire l'incidence des nouveaux cas.

Vous avez participé dans l'équipe de Pierre Tiollais à la mise au point du vaccin génétique contre l'hépatite B. Où en est la prévention par ce vaccin ?

Le vaccin contre l'hépatite B est efficace chez le nouveau-né, chez le nourrisson, chez l'adolescent, chez l'adulte – avec 95 % d'efficacité, c'est-à-dire de protection contre l'infection – et il permet également de prévenir la transmission de la mère à l'enfant. Dans plus de 200 pays, les gouvernements ont institué la vaccination systématique soit au niveau des nourrissons, soit au niveau des adolescents, ce qui a permis de réduire l'incidence des nouveaux cas d'hépatite B. De grandes organisations comme GAVI (l'Alliance mondiale pour les vaccins et l'immunisation), la Fondation Gates, l'OMS, aident les pays en développement à mener des programmes de vaccination systématique en Afrique ou en Asie. Seules certaines personnes ne répondent pas bien au vaccin : les immunodéprimés, notamment les patients infectés par le VIH. En 2011, nous avons mis au point avec le Centre d'Investigation Clinique Pasteur Cochin un protocole renforcé de vaccination efficace pour ces personnes.

Pour les porteurs chroniques, vous travaillez sur un vaccin thérapeutique. De quoi s'agit-il ?

Lorsqu'un individu s'infecte, dans la majorité des cas, il peut lui-même contrôler l'infection par une bonne réponse immunitaire et éliminer le virus. C'est pourquoi nous avons cherché chez les individus infectés de manière chronique à re-stimuler cette réponse immunitaire pour que leur système immunitaire prenne le contrôle de l'infection virale et débarrasse l'individu des hépatocytes infectés. Nous avons donc développé un vaccin génétique à base d'ADN : on injecte par voie intramusculaire un ADN qui code pour des protéines du virus de l'hépatite B, qui sont alors produites par les cellules de l'organisme. Nous avons été parmi les premiers dans le monde à essayer de développer ce type de vaccin et les premiers en France à l'utiliser, avec des collègues cliniciens, dans un essai clinique chez des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B. Après un essai de phase I publié en 2004, nous avons lancé avec le soutien de l'ANRS un essai de phase II, initié en 2007 sur 70 patients. Nous évaluons actuellement son efficacité immunologique.



« Nous cherchons à stimuler le système immunitaire des porteurs chroniques pour qu'ils prennent le contrôle de l'infection virale. »

Vaccin préventif contre l'hépatite B : retour sur une découverte majeure

Par le Pr Pierre Tiollais, Institut Pasteur. Membre de l'Académie des Sciences, de l'Académie Nationale de Médecine et de l'Académie d'Engineering de Chine.

« J'ai commencé à travailler sur le virus de l'hépatite B en 1978. J'avais à l'époque des compétences en génie génétique, et étant aussi médecin, je voulais les appliquer à un problème médical. Mon choix s'est porté sur l'hépatite B car s'il existait alors un vaccin, il nécessitait l'injection d'un antigène issu du sérum de porteurs chroniques du virus, difficile à trouver en quantité suffisante, sans compter le risque potentiel lié à l'utilisation de produits du sang. Et on ne pouvait pas faire de vaccin avec les méthodes classiques, en faisant un virus atténué, car le virus de l'hépatite B ne peut être propagé en culture. Je me suis donc lancé dans la recherche d'un vaccin par génie génétique. Nous avons pu obtenir le clonage du virus, puis sa séquence. Au début des années 80, nous avons intégré le gène de son enveloppe dans des cellules animales pour leur faire fabriquer et excréter des particules de 22 nm (les particules HBs, photo page 4) contenant l'antigène de surface du virus : ce sont des enveloppes virales vides, sans matériel génétique, non infectieuses, à la base de tous les vaccins contre l'hépatite B commercialisés aujourd'hui. C'était le premier vaccin obtenu par génie génétique ».





AVANCÉE PASTEUR

Hépatite C : du test pronostic... au traitement ?

En 2011, un test pronostic a été développé pour prédire l'efficacité du traitement standard. Ce traitement long, aux effets secondaires importants, ne permet une guérison complète que dans 50% des cas. Le test permettrait donc d'éviter de le prescrire à des patients non réceptifs qu'on ne pouvait auparavant identifier. Il est basé sur les travaux de Matthew Albert, responsable de Unité d'Immunobiologie des Cellules dendritiques (Institut Pasteur/Inserm), et de Stanislas Pol* : ils ont montré que la concentration dans le sang des patients de la forme clivée d'une protéine nommée IP-10 prédisait, avant son démarrage, l'efficacité du traitement, et travaillent désormais à vérifier la valeur pronostique du test pour les nouvelles trithérapies.

De plus, ils ont récemment découvert des inhibiteurs d'une voie de dégradation de la protéine IP-10. Or IP-10 est une molécule qui stimule le système immunitaire et a donc un effet antiviral. Empêcher sa dégradation et la préserver grâce à ces inhibiteurs devraient avoir un effet thérapeutique. Les chercheurs espèrent pouvoir lancer un essai clinique pour le vérifier.

* Université Paris Descartes, Institut Cochin Inserm U1016 et service d'Hépatologie, APHP - Hôpital Cochin.

> Plateforme du Centre d'Immunologie Humaine.



L'indispensable amélioration des traitements

De quels moyens de lutte dispose-t-on face à ces fléaux ? Il existe depuis 1982 un vaccin efficace pour prévenir l'hépatite B⁽¹⁾ (voir Entretien) mais aucun vaccin n'est disponible contre le VHC, même si la recherche avance dans cette voie. Reste qu'aujourd'hui, des dizaines de millions de porteurs chroniques doivent être pris en charge.

Et aucun traitement ne permet aujourd'hui d'éliminer le virus de l'hépatite B, même si l'on peut contrôler sa multiplication. Dans les pays occidentaux, le malade est suivi pour contrôler l'état du foie et un traitement par l'interféron alpha, en combinaison avec des inhibiteurs de la polymérase virale, est envisageable en cas d'aggravation : injecté sur de longues semaines, souvent mal toléré, ce traitement semble réduire le risque de cirrhose du foie chez 20 à 30% des individus. De nouvelles molécules anti-virales sont disponibles et réduisent la multiplication du virus et l'inflammation du foie, prévenant ainsi la fibrose hépatique. Leur principal défaut est qu'elles induisent pour la plupart des résistances et n'éliminent pas le virus. Ces armes bien fragiles justifient la recherche de nouvelles thérapies (voir entretien).

La situation est différente face au VHC : les traitements permettent d'éliminer le virus. Autrement dit, on peut guérir d'une hépatite C. Mais pas toujours, et le plus souvent au prix d'une longue et pénible cure. Jusqu'ici, une bithérapie (interféron et ribavirine) administrée sur 24 à 48 semaines, et déclenchant souvent de lourds effets secondaires (syndrome pseudo-grippal, fatigue extrême, dépression...), permettait de traiter 50% des patients. L'addition récente (2011) d'antiviraux directs à ce traitement a fait passer les chances de guérison à 75%. La recherche reste cependant active et nécessaire pour trouver des solutions thérapeutiques pour ceux qui résistent aux traitements actuels, et surtout pour développer des médicaments moins toxiques (voir encadré : Hépatite C : nouvelles cibles pour de nouveaux traitements).

(1) La controverse concernant la survenue de complications neurologiques suite à la vaccination contre l'hépatite B a fait l'objet de plusieurs évaluations et publications nationales et internationales. Celles-ci concluent que le rapport bénéfice / risque reste très en faveur de cette vaccination.

REPÈRES



> 1867

Naissance à Cazouls-les-Béziers (Hérault).

> 1890

Thèse de doctorat à la faculté de médecine de Montpellier.

> 1892-1900

Remarqué par Elie Metchnikoff, il entre à l'Institut Pasteur.

Travaux sur la tuberculose, la peste, la péripneumonie des bovidés, le tétanos...

> 1900-1914

Nommé professeur du cours de microbiologie de l'Institut Pasteur. Cherche à démontrer son hypothèse sur l'origine virale de cancers, mais étudie aussi la clavelée, la péripneumonie, la tuberculose, la spirillose des poules.

> 1914-1918

Met au point l'un des premiers masques à gaz. Crée à Fréjus un service médical pour les troupes noires d'Afrique.



> 1919

Désigné pour occuper la chaire de bactériologie de la faculté de médecine de

Strasbourg et la direction de l'Institut d'hygiène et de bactériologie. Poursuit ses travaux sur les cancers et met au point des techniques de cultures cellulaires.

> 1923

Organise à Strasbourg pour la célébration du centenaire de Louis Pasteur une exposition d'hygiène et l'inauguration d'un Musée Pasteur.

> 1934

Deviens membre du Conseil scientifique de l'Institut Pasteur.

> 1936

Décès à Cazouls-les-Béziers.



Amédée Borrel L'intuitif

Après sa thèse de médecine à Montpellier sur un cancer de la peau, Amédée Borrel entre à l'Institut Pasteur en 1892, au sein du premier cercle des pasteuriens : Émile Roux le surnomme « *le petit homme tout parfumé de grolle* » et le choisit pour veiller Louis Pasteur pendant une grave crise d'urémie un an avant sa mort.

Avec Calmette et Yersin, il participe à la mise au point d'un vaccin et d'un sérum contre la peste, puis travaille sur diverses maladies infectieuses et devient en 1900 professeur au cours de microbiologie de l'Institut. En 1907, alors qu'un savant suédois lui rend hommage en nommant des bactéries *Borrelia*, il est le premier à émettre l'hypothèse – majeure – d'un lien entre virus et cancers (voir ci-dessous). Pendant la guerre, Borrel réalise l'un des premiers masques à gaz et crée à Fréjus un centre de diagnostic, de vaccination et d'adaptation aux conditions climatiques européennes pour protéger les troupes d'Afrique de la tuberculose. En 1919, il est appelé à Strasbourg, tout en restant très attaché à l'Institut Pasteur. Il y crée un Musée Pasteur – bombardé et pillé pendant la deuxième guerre mondiale – et une exposition sur l'hygiène pour le centenaire de la naissance de Pasteur, en 1923. Chercheur passionné, il fut un professeur adulé, tenant « *son auditoire sous le charme de sa voix chantante que colorait l'accent du terroir natal (...) ponctuant ses affirmations d'un geste précis, d'un coup d'œil noir, ajoutant à la magie verbale la chaude conviction qui l'animait. C'était un enseignant éblouissant, où l'on reconnaissait un maître.* »⁽¹⁾ Également artiste, il peignait ses observations scientifiques à l'aquarelle et ses sculptures furent exposées à plusieurs reprises à la Société nationale des Beaux-Arts. Très « famille », ce père de quatre enfants, profondément affecté par la perte de deux d'entre eux, passait ses vacances dans sa maison de Cazouls-les-Béziers, où il fut emporté à 69 ans par une tuberculose. ■



(1) Citation du pasteurien Pierre Lépine lors d'une allocution à l'occasion de la pose d'une plaque commémorative sur la maison natale d'Amédée Borrel, en 1967

VIRUS ET CANCERS : UN VISIONNAIRE

Si l'on sait aujourd'hui que certains virus peuvent être à l'origine de cancers, Amédée Borrel fut le premier à l'imaginer. « *La classe des Tumeurs est immense, elle comprend certainement les productions les plus variées et les plus hétérogènes; pourquoi ne pas admettre comme possible – et par principe – qu'à des virus encore inconnus peuvent correspondre des lésions spéciales dont la raison d'être sera expliquée plus tard ?* » écrivait-il en 1907. « *Si le virus ou les virus cancéreux sont encore inconnus, si les voies de pénétration en sont profondément obscures, on n'a pas le droit de les récuser ou de les nier a priori.* » Accueillie avec scepticisme, l'hypothèse de Borrel ne fut démontrée que cinquante ans plus tard. Son ancien élève Jean Levaditi constatait alors : « *Il ne s'était pas trompé, son intuition était seulement trop en avance sur les moyens de son temps.* » ■

VACCINATION

Grippe H1N1 : le vaccin protège à la fois la femme enceinte et le nouveau-né

Le virus H1N1, responsable de la pandémie grippale de 2009, est particulièrement dangereux pour les femmes enceintes, qui représentent à elles seules 10% des formes graves. Une étude du Centre d'Investigation Clinique en Vaccinologie Cochin Pasteur*, dirigé par Odile Launay, souligne que « la vaccination antigrippale est immunogène chez la femme enceinte et permet également de protéger les nourrissons par les anticorps transmis à travers le placenta ». L'absence de toxicité lors d'une administration au cours de la grossesse du vaccin anti-H1N1, désormais intégré au vaccin antigrippal saisonnier, a également été confirmée. « Il est

donc vivement recommandé de vacciner les femmes enceintes pour les protéger et protéger leur enfant pour lequel le vaccin ne peut être administré qu'à partir de l'âge de 6 mois », conclut Odile Launay.



> Virus de la grippe de type A.

* Inserm/AP-HP/Institut Pasteur/Université Paris Descartes.

TRAITEMENTS

Étudier la diversité génétique pour renforcer la pharmacopée

Chargés de la communication entre les cellules du système immunitaire, les interférons sont utilisés en médecine pour stimuler nos défenses naturelles face à diverses maladies. Grâce au séquençage de la totalité des 27 gènes d'interférons (IFNs) connus, l'équipe de Lluís Quintana-Murci* à l'Institut Pasteur a étudié la variabilité génétique des trois familles d'IFNs dans différentes populations humaines. Ses résultats plaident pour une utilisation médicale plus fine et ciblée de ces molécules. L'IFN alpha2, par exemple, est employé pour traiter l'hépatite C chronique ou certains cancers. L'étude a révélé que la famille dont il fait partie (IFNs de type 1) s'avère assez hétérogène. Il pourrait donc être pertinent d'identifier un sous-type dont l'action plus ciblée permettrait d'éviter certains effets secondaires bien connus de l'IFN alpha2. Des expérimentations doivent encore être menées mais, grâce à la « génétique des populations », de nouvelles perspectives sont désormais ouvertes pour améliorer notre arsenal thérapeutique. ■



> Lluís Quintana-Murci dans son laboratoire à l'Institut Pasteur

* Unité mixte Institut Pasteur/CNRS de Génétique évolutive humaine.

FOCUS

Un programme européen sur des virus émergents issus du monde animal



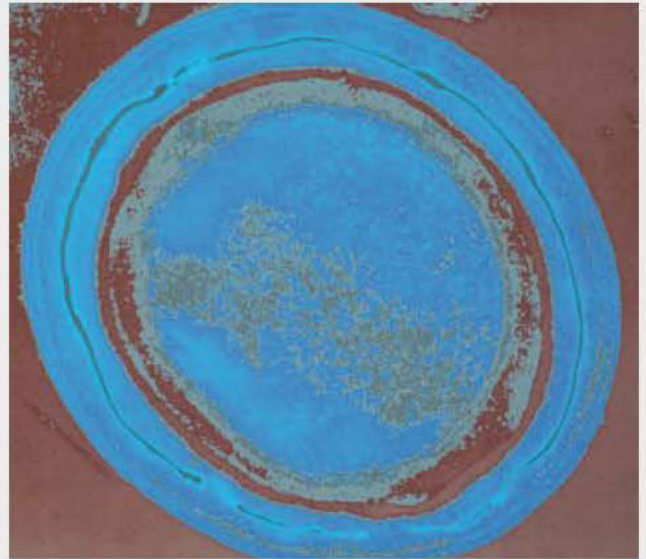
Préparer, prédire et prévenir un éventuel risque de pandémie lié à des virus émergents issus du réservoir animal : tel est l'objectif du programme PREDEMICS coordonné par l'Institut Pasteur, et lancé en décembre dernier avec 17 organismes européens de recherche et de santé publique.

Il vise l'étude de quatre exemples représentatifs de virus, à fort potentiel de passage de l'animal à l'homme en Europe: le virus de la grippe (hébergé par les oiseaux), le virus de l'hépatite E (présent chez divers animaux dont les porcs), le virus de l'encéphalite japonaise et des virus associés comme celui de la fièvre de la vallée du Nil (transmis par des moustiques), ainsi que les lyssavirus, notamment à l'origine de la rage (et que l'on trouve par exemple chez des chauve-souris). « Les efforts des équipes de recherche impliquées se focalisent autour d'un objectif majeur : la compréhension des mécanismes complexes qui régissent les relations entre le virus et son hôte. Cerner les grandes étapes de l'émergence permettra de mieux définir les stratégies de prévention à mettre en place », explique Sylvie van der Werf, coordinatrice du programme, responsable de l'unité de Génétique moléculaire des virus à ARN et du Centre national de référence des virus *influenzae* à l'Institut Pasteur.

Un autre réseau de recherche européen impliquant 14 institutions et coordonné par l'Institut Pasteur, DENFREE, vient d'être lancé pour lutter contre l'émergence de la dengue en Europe. Au total, sept consortiums européens sont actuellement coordonnés par l'Institut Pasteur, qui participe à 37 de ces programmes. ■

Une bactérie peut-elle vivre sans oxygène ?

Oui, certaines bactéries peuvent vivre en l'absence d'oxygène. Ce dernier est même nocif pour celles qu'on nomme les « anaérobies strictes ». Elles sont dépourvues des enzymes nécessaires aux réactions biochimiques à partir de la molécule d'oxygène – les oxydases – et des enzymes contribuant à inactiver les dérivés toxiques de l'oxygène. Elles ont donc un métabolisme particulier et tirent leur énergie de réactions de fermentation. Parmi ces bactéries strictement anaérobies, les espèces du genre *Clostridium* comptent des bactéries pathogènes, responsables du botulisme (*Clostridium botulinum*), du tétanos (*C. tetani*) ou encore de la gangrène gazeuse (*C. perfringens*). Ces bactéries de l'environnement peuvent survivre dans des conditions hostiles sous formes de spores, qui pénètrent accidentellement dans l'organisme par effraction cutanée ou intestinale. Les maladies qu'elles provoquent sont dues aux puissantes toxines qu'elles produisent.



> *Clostridium tetani*



D'autres bactéries anaérobies strictes font partie

de la flore endogène (flore de Veillon) : elles vivent dans les cavités naturelles de l'homme et des animaux (bouche, intestins...) et dans les pores de la peau. Les bactéries de la flore de Veillon ne sécrètent pas de toxines, mais peuvent cependant devenir pathogènes en cas de multiplication anormale et excessive, et être alors impliquées selon leur localisation dans des otites, des abcès, des diarrhées, etc. ■

> *Clostridium perfringens*

BOTULISME

Qu'est-ce que le botulisme ?

À l'automne dernier, huit cas graves d'une neuro-intoxication alimentaire, le botulisme, étaient hospitalisés, parmi les convives de deux repas. Une alerte sanitaire était lancée. L'enquête avait en effet permis d'identifier l'aliment en cause, une conserve de tapenade d'olive verte aux amandes, et montré que d'autres produits du même établissement étaient à risque. Comment se manifeste cette « maladie des conserves » ?

Affection neurologique grave, le botulisme est provoqué par une toxine très puissante produite par la bactérie *Clostridium botulinum* (toxine par ailleurs utilisée pour traiter de nombreuses affections, comme des contractions musculaires anormales, et en médecine esthétique pour effacer les rides). La maladie survient dans la majorité des cas après l'ingestion de la toxine produite par la bactérie dans des aliments en conserves, de fabrication familiale ou professionnelle et n'ayant pas subi de processus adéquat de stérilisation. Entre 12 à 36 heures après l'ingestion apparaissent des troubles visuels, une sécheresse buccale, des troubles de l'élocution et de la déglutition. La maladie évolue vers une faiblesse du cou et des bras avant de toucher les muscles respiratoires et ceux du bas du corps s'accompagnant d'une fatigue marquée. Heureusement, la plupart des cas guérissent s'ils sont traités immédiatement, mais le botulisme peut être mortel, souvent par insuffisance respiratoire (dans environ 1% des cas en France). Assez rare mais pas exceptionnel : 6 à 20 foyers par an, impliquant le plus souvent chacun un à trois malades, sont recensés chaque année en France. ■



PRÉPARATION AUX PANDÉMIES

L'Institut Pasteur et le Département américain de la Santé coopèrent

Les virus de la grippe et d'autres virus respiratoires sont parmi les premières préoccupations en matière de sécurité sanitaire mondiale. Nous avons tous en mémoire les crises du SRAS ou de la grippe A(H1N1), et le virus de la grippe aviaire A(H5N1) – dont on craint qu'il s'adapte à l'homme – fait régulièrement l'actualité. Dans le but de renforcer la protection contre ces virus à l'international, l'Institut Pasteur et le Département américain de la Santé ont lancé un deuxième plan de collaboration le 1^{er} octobre 2011.



> Des membres du projet lors de son lancement à l'Institut Pasteur.

Cette volonté commune est partie du bilan positif, fin 2010, d'un premier accord signé dès 2006 (voir *La lettre de l'Institut Pasteur*, février 2011). Il avait notamment permis de monter un réseau de surveillance de la grippe en Afrique, en instaurant dans plusieurs pays des sites « sentinelles » coordonnés

par des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) reconnus par l'OMS comme « Centres Nationaux de Référence pour la grippe ». Les services de santé américains et l'Institut Pasteur concentrent désormais leurs efforts sur quatre instituts du RIIP situés en République Centrafricaine, au Sénégal, au Cameroun et au Cambodge : l'objectif est d'y renforcer encore la surveillance de la grippe mais aussi celle d'autres virus respiratoires. Ce travail commun s'inscrit dans le cadre du Règlement sanitaire international, qui s'applique depuis 2007 à 194 pays, notamment aux États Membres de l'OMS, pour « aider la communauté internationale à éviter les risques aigus pour la santé publique susceptibles de se propager au-delà des frontières et de constituer une menace dans le monde entier ». L'OMS souligne que « les maladies peuvent se propager partout à la faveur des voyages et des échanges commerciaux internationaux qui se sont intensifiés avec la mondialisation ». La parade est donc bien ici de développer et d'organiser une « mondialisation des moyens de surveillance ». ■

GUYANE FRANÇAISE

Plus forts contre le risque infectieux



Les capacités de recherche biomédicale en Guyane vont être renforcées pour mieux répondre aux risques sanitaires d'origine infectieuse encourus par la population de ce département, grâce au programme scientifique européen STRonGer*, cofinancé par la Commission Européenne, lancé en décembre dernier pour 3 ans et coordonné par l'Institut Pasteur de la Guyane, à Cayenne. « La Guyane française est la seule région ultrapériphérique de l'Union européenne située en Amérique du Sud dans le complexe forestier amazonien. Sa population, en plein essor, est confrontée à des épidémies d'origines diverses », soulignent les auteurs du projet.

* Strengthening transdisciplinary research on Infectious and Emerging Diseases in French Guiana

VIETNAM

L'Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville a 120 ans

> L'Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville en 1990.



L'Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville, au Vietnam, a fêté ses 120 ans en novembre dernier. Inaugurant à cette occasion son Musée, son Centre de Formation et sa nouvelle bibliothèque, il a aussi organisé un colloque scientifique dédié aux pathologies émergentes, confirmant son rôle majeur dans la surveillance et la recherche sur les maladies infectieuses au Vietnam et en Asie du Sud-est; 250 personnes y mènent actuellement des recherches sur le sida, les hépatites, la dengue, les encéphalites, les maladies liées à l'eau et à l'alimentation... L'Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville fut le premier Institut Pasteur fondé outre-mer, en 1891, à la demande de Louis Pasteur, par Albert Calmette - plus tard connu comme l'un des inventeurs du vaccin contre la tuberculose (BCG). ■

La résistance aux antibiotiques

Chaque année en Europe, 25 000 décès et 2,5 millions d'hospitalisations sont imputés à un problème de résistance aux antibiotiques, qui provoque par ailleurs un surcoût de soins de santé et de productivité estimé à 1,5 milliard d'euros.

À l'occasion de la 4^e Journée européenne de sensibilisation à l'usage des antibiotiques, le 18 novembre dernier, la Commission Européenne proposait un « plan d'action pour combattre les menaces croissantes de la résistance aux antimicrobiens » tandis qu'en France était dévoilé le « plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques », qui vise une réduction des prescriptions d'antibiotiques de 25% en 5 ans.

« Menaces », « alerte » : si le problème de l'antibiorésistance n'est pas récent, les termes des intitulés des nouveaux plans se durcissent. L'OMS en a fait en 2011 le thème phare de la Journée mondiale de la Santé. Sa directrice générale, Margaret Chan, rappelait alors : « À l'arrivée des premiers antibiotiques dans les années 1940, ils étaient qualifiés à juste titre de « médicaments miracles », merveilles de la médecine moderne. Les infections courantes qui tuaient des millions de personnes chaque année pouvaient désormais être guéries. Des maladies importantes comme la syphilis, la gonococcie, la lèpre et la tuberculose sont devenues moins meurtrières. Le risque de mourir d'une affection aussi commune qu'une angine à streptocoque ou qu'une écorchure au genou pour un enfant avait pratiquement disparu ». Elle ajoutait : « Si l'on ne prend pas d'urgence des mesures correctrices et protectrices, nous irons vers une ère post-antibiotiques, au cours de laquelle de nombreuses infections courantes ne pourront plus être soignées et recommenceront à tuer. »

En 2010, au moins 440 000 nouveaux cas de tuberculose multirésistante ont été décelés dans le monde, entraînant au moins 150 000 décès. En France, la résistance des pneumocoques à la pénicilline, quasiment nulle il y a cinquante ans, touchait 27% des souches en 2009, et le problème est loin d'être limité à ces bactéries.

**LES ANTIBIOTIQUES
POURQUOI SI ON LES
UTILISE À TORT,
ILS DEVIENDRONT
MOINS
FORTS ?**

Y pouvons-nous quelque chose ? Oui. Les campagnes de l'assurance-maladie nous l'ont d'ailleurs rappelé : « Les antibiotiques, c'est pas automatique » et « si on les utilise à tort, ils deviendront moins forts ». La sensibilisation de la population à ces enjeux fait partie des actions françaises, européennes ou mondiales, et concerne par exemple le bon usage des antibiotiques : « si vous raccourcissez la durée d'un traitement, réduisez les doses, ne les prenez pas à la bonne fréquence (prenant le médicament une fois par jour au lieu de 2 ou 3 fois comme prescrit), vous n'avez pas assez d'antibiotique dans votre corps, la bactérie va survivre et peut devenir résistante », avertit le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). En France, les mesures prises ont permis une réduction de l'utilisation d'antibiotiques d'environ 16% en 10 ans, mais notre pays reste parmi les plus gros consommateurs de ces médicaments en Europe. ■



> Antibiogramme d'une souche de pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines.

**EN FRANCE,
LES MESURES
PRISES ONT PERMIS
UNE RÉDUCTION
DE L'UTILISATION
D'ANTIBIOTIQUES
D'ENVIRON 16 %
EN 10 ANS**

À l'Institut Pasteur, la résistance de différents pathogènes aux antibiotiques, les mécanismes de la dissémination des gènes de résistance et des bactéries résistantes ou encore les conséquences de l'exposition de la population aux antibiotiques sont à l'étude.

CONFÉRENCES

Conférences culturelles

> Mardi 6 mars 2012, 15h00

Marie Pasteur: collaboratrice efficace et passionnée

Par **Agnès Desquand**, conférencière
Madame Pasteur a aidé son mari et était, selon le docteur Roux « le modèle de la femme du savant ». Ses fonctions officielles ont contribué à promouvoir l'œuvre de Louis Pasteur.

> Jeudi 5 avril 2012, 15h00

Louis Pasteur: un héros de cinéma

Par **Noël Barbe**, anthropologue, IAC – Laboratoire d'anthropologie et d'histoire sur l'institution de la culture, Besançon-Paris
Du Pasteur d'Epstein en 1922 à Pasteur, l'homme qui a vu, docu-fiction diffusé sur France Télévisions en 2011, Noël Barbe analyse les mécanismes d'héroïsation du savant par la technique cinématographique.

Conférences scientifiques

> Mardi 13 mars 2012, 14h30

Helicobacter pylori, une bactérie à l'origine de cancers gastriques

Par **Hilde de Reuse**,
Unité de pathogenèse de Helicobacter
Cette bactérie, qui se développe dans l'estomac humain, colonise la moitié de la population mondiale. Elle peut causer diverses pathologies dont les cancers de l'estomac, deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde.

> Mardi 10 avril 2012, 14h30

Cellules souches: mythes et réalités

Par **Shahragim Tajbakhsh**,
Unité Cellules souches et développement
Les cellules souches sont un enjeu important pour la recherche aujourd'hui, car elles portent l'espoir d'une médecine régénérative nouvelle.

Accès gratuit sur présentation de la carte donateur

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication: Alice Dautry
Directeurs de la rédaction: Sylvain Coudon, Frédéric Thérêt

Rédactrice en chef: Corinne Jamma

Ont participé à la rédaction de ce numéro: Sabine d'Andrea, Didier Guillemot, Muriel Hilaire, Isabelle Kling, Annick Perrot, Michel-Robert Popoff
Direction artistique, réalisation: BRIEF

Crédit photos: Institut Pasteur, Service photo

Institut Pasteur, Collection Musée Pasteur

Impression: Edipro

N° de commission paritaire: 0112 H 88711

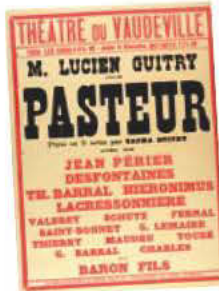
ISSN: 1243-8863

Abonnement: 6 euros pour 4 numéros par an
Contact: Institut Pasteur - 25, rue du Docteur Roux
75015 Paris - Tél. 01 40 61 33 33

dons@pasteur.fr - www.alderpasteur.fr

ISF 2012

Attention, nouvelles modalités: tranches, pourcentages et pour certains, date de déclaration avancée. Pour toute question: Adeline de Finance (01 40 61 31 84) ou Caroline Pottier (01 45 68 81 04)

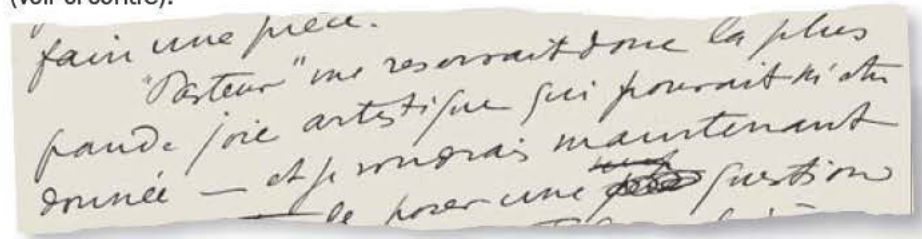


AQUISITION

Une lettre de Sacha Guitry au Musée Pasteur

Les visiteurs du Musée Pasteur y trouveront désormais l'original d'une lettre de Sacha Guitry, récemment acquise. Les visiteurs du Musée Pasteur y trouveront

désormais l'original d'une lettre de Sacha Guitry, récemment acquise. Le célèbre auteur et acteur de théâtre fut à l'origine de la pièce « Pasteur » créée en 1919 au Théâtre du Vaudeville. « C'est une pièce sur Pasteur, sur le travail, sur le respect que l'on doit aux grands hommes, c'est une pièce contre le scepticisme, contre la méchanceté et l'hypocrisie de ceux qui doutent, toujours, en principe. C'est une pièce qui n'a que la prétention d'être sincère et de n'avoir pas trahi la mémoire d'un homme dont j'admire passionnément la vie, dont je vénère le souvenir et dont il me serait doux d'avoir servi l'immortelle gloire », déclarait l'homme de théâtre à l'époque. Sa lettre ouverte fut écrite en réponse à des critiques de journalistes le ciblant avant même la répétition générale de la pièce... Personnage de théâtre incarné par le père de Sacha Guitry, Lucien, Louis Pasteur fut également héros de cinéma comme le décrira une des prochaines conférences du Musée Pasteur (voir ci-contre).



DONATION

Des auteurs de documentaire font don de leur Prix à l'Institut Pasteur

« Un cœur qui bat », documentaire-fiction sur la greffe de cœur réalisé par Christophe Barraud et Sophie Revil, a reçu le Grand Prix du festival international du film scientifique PARISCIENCE 2011. « Nous avons décidé de faire bénéficier la recherche médicale de cette fabuleuse récompense et avons le plaisir de vous adresser un don de 10 000 euros » ont écrit à l'Institut Pasteur les auteurs-donateurs et la société de production ESCAZAL Films. Ce don original – un don du cœur, plus que jamais – sera intégralement reversé aux recherches de l'Institut.



AGRÉÉE PAR



Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir dons et legs