

ÉDITO



Un immense merci !

Je tiens en ouverture de ce dossier à vous faire part avant toute chose de mes remerciements les plus sincères et chaleureux. J'ai été à la fois impressionné et extrêmement touché, comme toutes nos équipes, par l'incroyable élan de solidarité que des donateurs particuliers, des fondations et des entreprises ont manifesté au profit des recherches de l'Institut Pasteur sur notre suivi de la pandémie de Covid-19, et sur l'étude de la maladie et du virus SARS-CoV-2 qui la provoque. Comme face à chaque épidémie, où qu'elle apparaisse dans le monde, nous avons été extrêmement réactifs. L'afflux de très nombreux dons nous a permis de lancer beaucoup plus de projets que nous n'aurions pu le faire sans la générosité du public. Notre directeur scientifique le souligne dans ces pages : notre mobilisation est sans précédent. Nos experts dans de nombreuses disciplines contribuent à apporter des réponses à cette grave crise sanitaire et certaines recherches doivent être poursuivies sur le long terme. C'est pourquoi nous avons toujours besoin de votre soutien. Notre mobilisation commune ne doit pas faiblir. Merci !

Pr Stewart Cole,

Directeur général de l'Institut Pasteur

LE DOSSIER



Covid-19 : retour sur une mobilisation inédite

Le 31 décembre 2019, le bureau chinois de l'Organisation mondiale de la santé est informé de cas groupés de pneumonies de cause inconnue, détectés dans la ville de Wuhan, province du Hubei (Chine). Le 9 janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) annoncent la découverte d'un nouveau coronavirus qui aurait émergé dans cette ville de Wuhan en décembre 2019 (cette date sera plus tard remise en question), à l'origine de l'épidémie.

SUITE P. 2



P.07

QUESTION DE SCIENCE

Qu'est-ce que
l'immunité collective ?



P.09

PORTRAIT

Fabrice Chrétien,
du stéthoscope
au microscope



P.10

INTERNATIONAL

La circulation
du virus émergent
Mayaro en Guyane



Les premiers malades sur le territoire français ont été diagnostiqués le 24 janvier 2020.



Ce coronavirus sera baptisé SARS-CoV-2 et constitue l'agent responsable d'une nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée la Covid-19 (pour Coronavirus Disease). C'est le début officiel d'une épidémie qui deviendra rapidement mondiale et sera officiellement qualifiée de pandémie par l'Organisation mondiale de la santé le 11 mars 2020.

L'Institut Pasteur au cœur du dispositif national

L'Institut Pasteur était structurellement en première ligne dès le début de l'épidémie. En effet, il héberge plusieurs « Centre nationaux de référence » nommés par la Direction générale de la santé (DGS) en charge de la surveillance de plusieurs maladies infectieuses : parmi eux, le Centre national de référence (Cnr) des Virus des infections respiratoires a pour mission le diagnostic, le suivi et l'analyse des cas de Covid-19 en France métropolitaine. De plus, la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) créée dès 2001 par l'Institut Pasteur avec la DGS pour pouvoir intervenir 7 jours sur 7 et 24h sur 24h en cas d'épidémie, a été immédiatement mobilisée pour renforcer ce Cnr. Selon le ministère de la Santé, les premiers malades sur le territoire français ont été diagnostiqués le 24 janvier 2020 : un Français d'origine chinoise et deux touristes chinois ayant séjourné à Wuhan (foyer de l'épidémie en Chine) avaient été

pris en charge à l'hôpital Bichat à Paris, et au CHU de Bordeaux.

Un groupe d'action et de recherche rapidement mis en place

L'Institut Pasteur est aussi un des hauts lieux de la recherche mondiale sur les maladies infectieuses. C'est pourquoi dès le 23 janvier 2020, un groupe d'action et de recherche (*Task force coronavirus*) est mis en place – alors que les 11 millions d'habitants de la ville de Wuhan (Chine), berceau de la Covid-19, sont confinés – pour répondre à l'urgence de cette crise sanitaire par l'étude du virus et de la maladie qu'il provoque. Ce groupe d'action et de recherche mobilise les experts de l'Institut Pasteur sur différents domaines de recherche :

- la connaissance du virus et de sa pathogénèse ;
- le développement de nouveaux outils diagnostiques et la recherche d'anticorps pouvant avoir une application thérapeutique ;
- le développement de vaccins ;
- l'épidémiologie et la modélisation pour mettre en place des stratégies de contrôle de l'épidémie.

400 scientifiques sont aujourd'hui investis sur notre campus et 90 projets sont développés au sein du Réseau International des Instituts Pasteur.



L'Institut Pasteur a lancé dès le 23 janvier 2020 une « Task force Coronavirus ». Ici, une réunion de nos experts le 3 mars (avant la généralisation du port du masque).

Au Centre national de référence des Virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur.



Des avancées capitales

Dès le 30 janvier, à partir des premiers cas détectés en France, l'Institut Pasteur publiait la séquence du génome complet du nouveau coronavirus circulant en France, une « *information cruciale pour développer des tests de diagnostic spécifiques et identifier les options d'intervention potentielles* » soulignait alors Sylvie van der Werf, responsable du Centre national de référence (CNR) des Virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur.

C'est la première de nombreuses avancées scientifiques portées par des chercheurs pasteurien qui se sont ensuite succédées au fil des mois. Des informations importantes pour le contrôle de l'épidémie : une étude menée par l'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses dirigée par Simon Cauchemez estimant dès l'issue du confinement en France (17 mars-11 mai) que 3 à 7 % des Français avaient alors été infectés par le SARS-CoV-2 par exemple ; ou encore l'étude épidémiologique liée aux écoles primaires de Crépy-en-Valois, incluant 1340 personnes, initiée en avril, qui ne montrait pas de transmission importante entre les enfants ou vers les enseignants. Parallèlement, l'évaluation des tests diagnostiques et sérologiques, les essais de traitements se sont multipliés. Et bien sûr l'Institut Pasteur est engagé dans la recherche vaccinale et évalue plusieurs candidats vaccins dont un basé sur le virus vaccinal de la

rougeole, en partenariat avec la CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) et les entreprises Thémis et MSD.

Avec le Pr Christophe d'Enfert, directeur scientifique de l'Institut Pasteur et le Pr Arnaud Fontanet, responsable du département de Santé globale et de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes, nous avons souhaité faire un retour sur les avancées majeures des premiers mois d'une pandémie déjà qualifiable d'historique. Pour des questions de délai de fabrication de votre *Lettre de l'Institut Pasteur*, ces entretiens ont été réalisés en septembre dernier.

L'Institut Pasteur est engagé dans la recherche vaccinale et évalue plusieurs candidats vaccins dont un basé sur le virus vaccinal de la rougeole.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION



ENTRETIEN

Pr Arnaud Fontanet

Directeur du département de Santé globale et de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur.

« La grande différence avec ce nouveau coronavirus, c'est que la contagion s'est avérée pouvoir débuter avant le début des symptômes, ce qui rend le contrôle beaucoup plus difficile. »

Pouvait-on imaginer l'ampleur qu'allait prendre l'épidémie de Covid-19 lors des premières annonces venant de Chine ?

Non, absolument pas. Il y a eu deux communiqués, un fin décembre, un début janvier, qui parlait pour le 2^e de 41 contaminations sur le marché de la ville de Wuhan, qui ont fait penser assez vite à l'implication d'un coronavirus comme celui du Sras et non à une grippe parce que les contaminations avaient pour origine un marché animal. On savait qu'il y avait un risque mais très difficile à évaluer pour deux raisons. L'une parce que malgré notre insistance pour savoir s'il y avait des transmissions interhumaines, les autorités chinoises n'ont rien révélé jusqu'au 20 janvier et l'autre, c'est que dans le cas des deux coronavirus précédent, le MERS-CoV et le SRAS, la transmission était contrôlable et ceci essentiellement parce que les gens étaient contagieux plusieurs jours après le début des symptômes. La grande différence avec le nouveau coronavirus, c'est que la contagion s'est avérée pouvoir débuter avant le début des symptômes, ce qui rend le contrôle beaucoup plus difficile. Donc à ce moment-là, nous étions vigilants mais nous ne pouvions pas imaginer que le phénomène prendrait une telle ampleur.

Pour autant la mobilisation de l'Institut Pasteur a été rapide, dès janvier, comment cela s'est-il passé ?

On surveillait de près ce qui se passait en Chine, et il y a eu un premier cas en Thaïlande le 13 janvier, un deuxième cas au Japon le 17 janvier et c'est là que j'ai contacté dans le week-end notre directeur scientifique Christophe d'Enfert en l'alertant sur ces cas en dehors de Chine, alors qu'étaient annoncés seuls 41 cas à Wuhan : donc soit les gens de Wuhan voyageaient beaucoup... soit la situation était bien plus sévère qu'annoncée à Wuhan ! Parallèlement à Londres, l'Imperial College estimait qu'il y avait au moins 1700 cas à Wuhan. Cela a mis une forte pression sur les autorités chinoises et les choses ont évolué assez vite car les Chinois ont alors reconnu le 20 janvier qu'il y avait transmission interhumaine, mentionnant qu'il y avait du personnel soignant touché, ainsi qu'une augmentation du nombre de cas, puis ont très vite instauré le 23 janvier la mise sous cloche de Wuhan dans l'état d'Hubei. On s'est donc rendu compte qu'il y avait une situation beaucoup plus dynamique, qui avait été cachée. A l'Institut Pasteur, c'est dès le 22 janvier, un mercredi, qu'on a eu une première réunion de scientifiques pour voir ce qu'on pouvait faire, et là, après un brainstorming, nous avons lancé toute une série de recherches. Nous avons identifié

les priorités par rapport à ce qu'on pouvait faire au niveau du diagnostic, en recherche de traitements, en recherche vaccinale, sur l'étude de la circulation du virus, les études de modélisation... et une task force dirigée par Christophe d'Enfert a tout de suite été créée pour identifier les groupes de travail et lancer des appels à projets.

Des premiers résultats ont été annoncés rapidement ?

Oui, avant la fin janvier, c'était une première en Europe, la séquence du virus a été publiée par l'équipe de Sylvie van der Werf, responsable du Centre national de référence des Virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur, puis l'isolement du virus y a été effectuée à partir des premiers cas français apparus entre le 23 et le 27 janvier. Cela a permis d'avoir très vite un test de diagnostic et de le mettre à disposition.

Quelles avancées marquantes ont suivi ?

Nous avons pu répondre à une question importante après la première vague de l'épidémie, après le confinement : quelle part de la population française avait été infectée ? Grâce à des modèles mathématiques développés par l'équipe de Simon Cauchemez (unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses), on a vite montré qu'entre 3 et 7% de la population française avaient été infectés après cette

première vague, à la sortie du confinement. Ceci a ensuite été corroboré par une étude du Centre national de référence à l'Institut Pasteur et de Santé publique France qui elle était basée sur l'analyse des échantillons recueillis dans des laboratoires de ville pendant la semaine 11, la semaine 15 et la semaine 20, et montrait qu'environ 5% de la population avaient été infectés, avec des chiffres avoisinant plutôt les 10% en Île-de-France et sur l'Est de la France et 2-3% en Bretagne.

L'Institut Pasteur a mené d'importantes études sur le foyer de Crépy-en-Valois ?

Oui, nous avons été mobilisés quand est apparu le foyer à Crépy-en-Valois, révélé par cet enseignant d'un collège décédé le 25 février à Paris. En lien avec Santé publique France, nous avons fait une étude le 5-6 mars qui révélait que le virus circulait activement dans l'Oise et qui nous a aussi permis de prélever les échantillons à utiliser pour développer les tests sérologiques, auxquels se sont rajoutés les échantillons de la cohorte nationale pilotée par l'Inserm : cela a permis à plusieurs équipes du campus de faire des tests sérologiques basés sur diverses technologies, qui ont fait l'objet d'une publication. Au-delà de différents types de tests qui ont pu être mis au point, mon équipe a réalisé deux études épidémiologiques à Crépy qui nous ont permis de documenter une épidémie dans un lycée de la ville qui avait eu lieu dans les quinze premiers jours de février et une circulation sans épidémie dans des écoles primaires.

Quels ont été les résultats de ces études dans ce lycée et dans les écoles ?

Pour le lycée, nous avons montré une circulation active du virus : 41% des gens qui avaient été en contact avec le lycée, que ce soit des lycéens, des professeurs ou des non-enseignants avaient été infectés. Nous avons cherché à savoir si l'épidémie ne se serait pas produite dans les écoles primaires de Crépy-en-Valois. Le premier enseignement de notre étude était que les enfants de 6 à 11 ans ont fait des formes mineures de la maladie et que parmi eux 44% étaient asymptomatiques. Par ailleurs, la transmission s'est faite plutôt

dans les familles, des parents et de la fratrie vers les enfants et non l'inverse. Dans la période que nous avons pu étudier, il y a eu 3 introductions de virus dans des écoles primaires sans aucun cas de transmission secondaire. On a l'impression, mais ce n'est pas démontré, que les moins de 11 ans sont un peu moins sensibles à l'infection contrairement aux lycéens qui se comportent comme les adultes avec des formes plus visibles et transmissibles. On a également vu que les enfants qui avaient été infectés par d'autres coronavirus saisonniers responsables de rhumes n'étaient pas protégés contre le nouveau coronavirus.

Quelles autres études votre équipe a-t-elle mené ?

Parallèlement, nous avons travaillé avec Olivier Schwartz (unité Virus et immunité) sur des personnels soignants de Strasbourg, qui avaient fait des formes bénignes de la maladie confirmée par la RT-PCR. Nous avons pu documenter chez eux qu'ils développaient une réponse immunitaire avec des anticorps neutralisants même s'ils avaient fait des formes bénignes, ce qui n'était pas évident. On savait que ceux qui avaient fait des formes sévères développaient de tels anticorps mais ce n'était pas connu pour les formes bénignes qui sont la majorité des personnes infectées.

“

Ce qui est remarquable à l'Institut Pasteur c'est que nous nous sommes mobilisés tôt, nous avons pu avoir un test diagnostique très rapidement, être sur les premières enquêtes et que nous avons une recherche pluridisciplinaire.”

La durée de ces immunités reste à étudier, c'est pourquoi nous lançons à Crépy une vaste étude avec deux ans de suivi de la réponse immunitaire sur une très grande cohorte de personnes de 10 à 95 ans qui ont été infectés en février-mars, pour voir s'ils gardent leurs réponses immunitaires sur le long terme. Nous menons aussi une étude dans les Ephad pour voir si les personnes âgées développent une réponse immunitaire sachant qu'elles seraient des cibles potentielles du vaccin, mais qu'on sait que typiquement, les personnes âgées ne répondent pas bien à la vaccination. Nous planifions aussi toute une série d'études sur les modalités de transmission du virus en population.

Quels autres faits marquants ont accompli les équipes pasteurienne ?

On ne peut pas tout citer. Mais un travail a par exemple été réalisé par l'équipe de Darragh Duffy (Laboratoire Immunologie translationnelle) à l'Institut Pasteur avec l'Inserm et d'autres institutions, qui a montré que les sujets ayant des formes graves étaient déficitaires en certaines molécules de l'immunité antivirale, des interférons de type I, et c'est intéressant parce que cela peut servir de marqueur de sévérité et que ces molécules sont une piste de traitement, renforcée par cette étude. Et il y a des travaux prometteurs, comme ceux de l'équipe de Jean-Claude Manuguerra (Unité Environnement et risques infectieux et Cellule d'intervention biologique d'urgence) qui travaille au développement d'un test diagnostique qui permettrait d'avoir des résultats plus rapidement et serait plus facile à déployer dans des pays à faibles revenus : c'est un test thermostable notamment, donc utilisable dans des pays où la température est élevée et qui serait un bon test de terrain. Et il y a bien sûr la recherche vaccinale (voir *Entretien avec Christophe d'Enfert*). Ce qui est remarquable à l'Institut Pasteur c'est que nous nous sommes mobilisés tôt, nous avons pu avoir un test diagnostique très rapidement, être sur les premières enquêtes et que nous avons une recherche pluridisciplinaire (virologie, immunologie, épidémiologie, bio-informatique...). Actuellement, nous poursuivons des travaux plus axés sur le long terme. ■



ENTRETIEN

Pr Christophe d'Enfert

Directeur scientifique de l'Institut Pasteur. Il dirige notamment la « *Task force coronavirus* », créée le 23 janvier 2020. Elle réunit des scientifiques experts de plusieurs disciplines et les services support de l'Institut afin que les projets scientifiques se réalisent le plus efficacement possible.

« Notre mobilisation contre l'épidémie de Covid-19 est sans précédent. »

Quelles sont les atouts de l'Institut Pasteur face à l'épidémie de Covid-19 ?

Avant tout sa capacité de réactivité favorisée par son modèle économique, ce modèle de fondation qui a facilité le lancement de nombreux projets, en particulier grâce à l'appel à la générosité du public : le succès de cet appel a permis de lancer dès la mi-février un nombre important de travaux dans le domaine du diagnostic, du vaccin, de l'épidémiologie et de la thérapeutique, en plus de ceux démarrés dès le mois de janvier (voir *Entretien avec Arnaud Fontanet*). Sans cet élan de solidarité, nous n'aurions pas pu engager autant de projets et c'est tout à fait remarquable. L'autre atout est bien sûr l'expertise de nos équipes qui ont pu transposer leurs connaissances rapidement au nouveau coronavirus.

Pouvez-vous en donner des exemples ?

La bonne connaissance des virus avant tout : un important travail a par exemple été fait ces dernières années sur d'autres coronavirus comme le SRAS apparu au début des années 2000, puis le MERS-CoV. Nous avons aussi des expertises technologiques, comme des stratégies vaccinales pour lesquelles notre savoir-faire a été mis à profit pour le nouveau coronavirus. Autre exemple : l'expertise de l'équipe d'Hugo Mouquet sur l'identification d'anticorps pouvant avoir une action thérapeutique a permis de sélectionner rapidement des candidats pour le traitement de la Covid-19. Nous avons des spécialistes

de nombreuses disciplines et toute une connaissance fondamentale qui a permis des avancées relativement rapides. Des chercheurs du campus sans aucun lien avec la virologie se sont aussi investis. Par exemple, des équipes du département de Neurosciences se sont intéressées à la Covid-19 parce qu'y sont associés des troubles neurologiques comme la perte du goût et de l'odorat.

Où en est la mobilisation ?

Nous avons financé des dizaines de projets et mobilisé rapidement près de 400 personnes, en partie grâce à la générosité du public. Ces personnes se sont lancées dans une approche multidisciplinaire sur la maladie Covid-19 et sur le SARS-CoV-2. Si des mobilisations importantes avaient déjà eu lieu ces dernières années dans le contexte du Chikungunya, d'Ebola ou de Zika, notre mobilisation face à l'épidémie de Covid-19 est sans précédent.

Où en est la recherche d'un vaccin contre la Covid-19 à l'Institut Pasteur ?

Nous avons pu mettre en place extrêmement rapidement trois candidats vaccins. L'un développé par le trio Christiane Gerke, Frédéric Tangy, Nicolas Escriou utilise le vaccin rougeole, un virus atténué (inoffensif) de la rougeole, dont le génome est modifié pour qu'il produise aussi une des protéines du coronavirus. Ce candidat-vaccin a passé les phases démontrant sa capacité à stimuler une défense immunitaire. Des premiers résultats montrent chez l'animal une protection contre le coronavirus et ce vaccin est désormais en phase d'essai clinique : on évalue chez l'humain s'il est sûr, sans effet secondaire, et s'il stimule une réponse immunitaire susceptible de protéger contre l'infection. Ce projet est soutenu par la CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*), Thémis et MSD. Un autre candidat est développé sous la direction de Pierre Charneau dans le cadre d'un laboratoire commun entre l'Institut Pasteur et sa spin-off Theravectys. Il est basé sur un lentivirus qui véhicule une protéine du coronavirus. Nos chercheurs ont montré qu'il induit une réponse immunitaire protectrice chez l'animal et qu'une administration par voie intra-nasale augmente considérablement cet effet. Un troisième projet piloté par Etienne Simon-Lorière est lui basé sur une vaccination ADN : elle induirait dans les cellules du site de la vaccination la production d'une protéine de coronavirus capable de déclencher une réponse immunitaire. Ces candidats vaccins sont prêts à entrer en phase clinique.

“

Nous avons pu mettre en place extrêmement rapidement trois candidats vaccins, prêts à entrer en phase clinique.”

SANTÉ PUBLIQUE

Qu'est-ce que l'immunité collective ?

A lors que l'épidémie de Covid-19 est actuellement en cours, il est important de faire un point sur l'immunité collective. Comment se cacule-t-elle ? À quoi sert-elle ? Voici quelques explications.

L'immunité collective correspond au pourcentage d'une population donnée qui est immunisée/protégée contre une infection à partir duquel un sujet infecté introduit dans cette population ne va plus transmettre le pathogène car il rencontre trop de sujets protégés. Cette immunité de groupe, ou collective, peut être obtenue par l'infection naturelle ou par la vaccination (s'il existe un vaccin bien entendu).

Le niveau nécessaire pour passer ou rester sous le seuil épidémique dépend du taux de reproduction de base de la maladie (R_0), c'est à dire du nombre moyen d'individus immunologiquement naïfs qu'un sujet va infecter après contact. Plus ce taux de reproduction de base est élevé, plus le pourcentage de sujets immunisés doit être élevé. Par exemple, le R_0 de la grippe saisonnière = 2 ; de Covid-19 = 3 ; de la rougeole = 12-20.

Le pourcentage de sujets immunisés nécessaire pour obtenir l'immunité collective est calculé comme suit :

Immunité collective = $1 - 1/R_0$

Par conséquent, le calcul pour obtenir ce pourcentage permet d'obtenir les résultats suivants : 50 % pour la grippe, 67 % pour Covid-19, 90 à 95 % pour la rougeole. Tout cela ne vaudra pour Covid-19, bien entendu, que si l'infection naturelle protège, ce qui n'est pour l'instant pas démontré, en particulier pour les sujets qui n'ont été que porteurs.

Enfin, le niveau d'immunité collective nécessaire pour stopper l'épidémie pourrait cependant être plus bas pour plusieurs raisons, notamment :

- si le nombre de contacts avec les autres est très différent selon les personnes au sein d'une même population ;
- si les enfants de moins de 10-12 ans sont moins susceptibles à l'infection par le nouveau coronavirus ;
- s'il existe une protection croisée avec les coronavirus saisonniers.

FOCUS

Qu'est-ce qu'une zoonose ?

Une zoonose est une maladie infectieuse qui est passée de l'animal à l'homme. Les agents pathogènes zoonotiques peuvent être d'origine bactérienne, virale ou parasitaire, ou peuvent impliquer des agents non conventionnels et se propager à l'homme par contact direct ou par les aliments, l'eau ou l'environnement. Ils représentent un problème majeur de santé publique dans le monde entier en raison de notre relation étroite avec les animaux dans différents contextes (agriculture, animaux domestique et environnement naturel). Les zoonoses - on en connaît plus de 200 types aujourd'hui - peuvent également perturber la production et le commerce des produits d'origine animale pour l'alimentation ou à d'autres fins.

Les zoonoses représentent une forte proportion de l'ensemble des maladies infectieuses nouvellement recensées ainsi que de nombreuses maladies existantes. Certaines maladies, comme le VIH, commencent comme zoonose, mais elles mutent plus tard en souches présentes uniquement chez l'homme. D'autres zoonoses peuvent provoquer des flambées récurrentes, comme la maladie à virus Ebola et la salmonellose. D'autres encore, comme le nouveau coronavirus à l'origine de la Covid-19, ont le potentiel de provoquer des pandémies mondiales.

(Source : OMS)





Anticorps

IMMUNOTHÉRAPIE

Comment agissent les anticorps thérapeutiques ?

Depuis la fin des années 1990, l'immunothérapie est la première ligne de traitement pour enrayer la prolifération des globules blancs cancéreux. Mais plus de 20 ans après leur première utilisation d'anticorps de synthèse, les mécanismes moléculaires sur lesquels repose ce traitement restent peu connus.

Pour la première fois, des scientifiques du CNRS, de l'Institut Pasteur et de l'Université de Bordeaux ont observé l'interaction entre les anticorps thérapeutiques et leur protéine cible. Jamais auparavant un des mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques n'avait été décrit avec autant de précision. Ces travaux décrivent ces mécanismes moléculaires et ouvrent des perspectives dans la conception de nouveaux traitements. Ils pourraient en effet permettre de concevoir de nouveaux anticorps de synthèse capables de mieux contrôler la réponse immunitaire du patient. De plus, cette description du mécanisme activateur de la voie du complément ouvre de nouvelles pistes de recherche, afin de mieux comprendre le fonctionnement des défenses immunitaires.

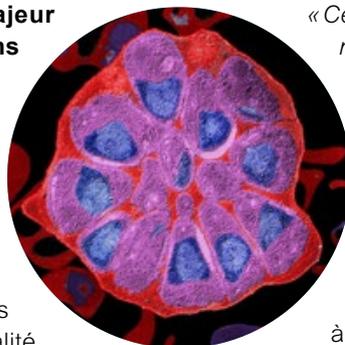
Ont participé à ces travaux des chercheurs du laboratoire de Microbiologie fondamentale et pathogénicité (CNRS/Université de Bordeaux), du laboratoire «Immunologie humorale» (Inserm/Institut Pasteur), de l'unité «Mécanismes des protéines membranaires» (Institut Pasteur) et de l'Institut européen de chimie et biologie (Université de Bordeaux).

PALUDISME

La résistance aux dérivés de l'artémisinine touche l'Afrique

Le paludisme représente un problème majeur de santé publique. Cette maladie sévit dans 89 pays où près de 3,2 milliards d'individus sont exposés au risque d'infection, pour laquelle il n'existe pas de vaccin. Chaque année, elle fait plus de 200 millions de cas et plus de 400 000 décès.

Répandue en Asie du Sud-Est, la résistance à l'artémisinine, constituant principal des dernières générations de traitements antipaludiques recommandés par l'OMS, est désormais une réalité en Afrique. Des chercheurs de l'Institut Pasteur, en collaboration avec des partenaires internationaux ont détecté pour la première fois au Rwanda, l'émergence et la diffusion de parasites du paludisme capables de résister aux dérivés de l'artémisinine.



Globe rouge parasité par *Plasmodium*.

MICROBIOTE

Plongée dans la géographie intestinale

Le microbiote intestinal abrite une communauté microbienne complexe et variée qui se maintient dans un équilibre aussi crucial pour la santé humaine qu'elle est méconnue.



Les bactéries et les bactériophages sont les composants les plus abondants du microbiote intestinal. Bien que les bactériophages tuent les bactéries, ces deux populations antagonistes coexistent en équilibre dans l'intestin. Une étude vient de montrer que cet équilibre est notamment dû au fait qu'une partie des bactéries trouvent refuge dans le mucus qui recouvre les tissus de l'intestin. Ces données nouvelles confortent un modèle écologique appelé *source-puits* dans lequel le mucus constitue un réservoir *source* de bactéries. Celles-ci peuvent s'y multiplier, cachées de leurs prédateurs. La lumière intestinale quant à elle représente un *puits* où les bactéries sont tuées au bénéfice de la population des bactériophages. Ces résultats contribuent à la compréhension de l'équilibre microbien intestinal associé à la santé humaine. Ils éclairent aussi le déséquilibre qui caractérise les maladies et syndromes associés à des altérations des micro-organismes de l'intestin (diabète, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, troubles du spectre autistique...).

Étude dirigée par Laurent Debarbieux, directeur de recherche et responsable du laboratoire Bactériophage, bactérie, hôte à l'Institut Pasteur avec Luisa De Sordi (Sorbonne Université / Inserm).

« Ces résultats inattendus contrastent avec les scénarios précédents dans lesquels l'émergence de parasites résistants à la chloroquine et à la pyriméthamine en Afrique était due à la propagation de parasites résistants d'Asie du Sud-Est. En effet, l'apparition des parasites résistants à l'artémisinine au Rwanda résulte de l'émergence de mutants locaux. » explique Didier Ménard, responsable de l'unité Génétique et résistance du paludisme à l'Institut Pasteur. Une modélisation de ce nouveau scénario, dans lequel aucune mesure ne serait prise, a récemment prédit que l'inefficacité des ACT (Artemisinin-based Combined Therapy) en Afrique pourrait être responsable de 78 millions de cas et de 116 000 décès supplémentaires sur une période de cinq ans.



Fabrice Chrétien, du stéthoscope au microscope

Les travaux de Fabrice Chrétien, responsable du service de Neuropathologie à l'hôpital Sainte-Anne à Paris et d'une unité de recherche à l'Institut Pasteur, s'inspirent directement des problèmes de santé rencontrés par ses patients à l'hôpital.

Dès l'école primaire, Fabrice se passionne pour les sciences naturelles et rêve déjà d'être chercheur, se rendant aux journées portes ouvertes des instituts de recherche parisiens, dont l'Institut Pasteur. En classe de première, à l'heure des choix, sa professeure de mathématiques lui conseille de « faire médecine », ce qui lui permettra d'accéder au métier de chercheur.

Découverte d'un laboratoire de recherche

En 1990, en première année à la faculté de médecine de Créteil, il contacte des responsables d'unités de l'Institut Pasteur dans l'idée de décrocher un stage d'été. C'est dans une unité de bactériologie qu'il accède pour la première fois à la paillasse. Il réalise des tests pour mesurer l'efficacité d'antibiotiques. Le travail n'est pas vraiment passionnant à ses yeux, mais c'est une première expérience, qu'il renouvellera.

Une rencontre va se révéler décisive : celle de Françoise Gray, alors professeure en neuropathologie à l'hôpital Henri-Mondor. C'est l'époque « des années de plomb du sida », alors qu'aucun traitement n'existe. Le virus, s'attaquant au système immunitaire, laisse le champ libre à de nombreuses maladies opportunistes. Les autopsies et les analyses sont nombreuses, Fabrice est volontaire. Il examine au

microscope des coupes de cerveau, décrit ses observations et diagnostique les maladies. Ces heures passées au laboratoire le passionnent, il apprend « à lire les échantillons » et mémorise de multiples informations sur les cellules et tissus malades, des compétences essentielles au métier d'histopathologiste (diagnostiquer par l'étude microscopique des tissus).

Être sur le terrain

En 2000, il obtient son diplôme de médecin, devient assistant hospitalo-universitaire, et consacre la moitié de son temps à ses recherches dans le service d'histologie de l'hôpital Henri-Mondor. Parallèlement, il exerce au sein du SMUR (Structure mobile d'urgence et de réanimation) puis au Service d'aide médicale d'urgence (SAMU) de Pontoise.

« Aujourd'hui encore lorsque j'entends la sirène d'un SMUR, mon cœur se serre ! Les responsabilités sont très lourdes, il faut faire des choix rapidement que l'on soit dans le véhicule ou appelé à gérer les équipes. Et évidemment, certains jours, il faut faire face à la mort. »

La recherche appliquée

En 2010, Fabrice Chrétien devient responsable de l'unité de recherche Histopathologie humaine et modèles animaux à l'Institut Pasteur. Une équipe de vingt personnes, composée

de psychiatres, neurologues, réanimateurs, anesthésistes, qui consacrent la moitié de leur temps à l'hôpital et le reste à la recherche, et de techniciens et d'étudiants en thèse.

Son équipe travaille sur deux thématiques : l'étude des altérations du système nerveux central au cours de graves infections (septicémies), et celle de la capacité de réparations du tissu nerveux et musculaire lors de lésions. Ces recherches, en lien direct avec l'hôpital, sont cruciales pour mieux caractériser les dommages affectant les tissus et chercher des traitements pour les protéger et les réparer.

« Certaines molécules sont à l'essai, nous cherchons des solutions pour traiter et guérir. C'est pour cette raison que nous avons besoin de médecins dans nos laboratoires. Leur proximité avec les patients et la maladie, ainsi que leurs connaissances cliniques sont précieuses pour mettre en place des solutions thérapeutiques applicables. »

« Le métier de chercheur est parfois ingrat. Même lorsque l'on n'obtient pas le résultat attendu, il faut savoir s'étonner, se questionner », conclut-il. « Cela demande de la persévérance et il faut souvent faire et refaire des expériences sans jamais être tout à fait certain que cela fonctionne. En revanche, la grande satisfaction est de mettre en lumière un phénomène inexplicé et de le comprendre. »

REPÈRES

2018

Directeur de l'évaluation scientifique et du suivi des programmes de l'Inserm

Depuis 2013

Professeur des universités et praticien hospitalier – Université Paris Descartes

2011-2013

Professeur des universités et praticien hospitalier dans le service d'Anatomie

pathologique, hôpital Raymond-Poincaré de Garches-université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

2012

Responsable du service de Neuropathologie à l'hôpital Sainte-Anne à Paris

2010

Responsable de l'unité de recherche Histopathologie

humaine et modèles animaux à l'Institut Pasteur

2008

Habilitation à diriger les recherches

2004

Thèse de neurosciences

2001

DEA de neurosciences, école doctorale « 3C : Cerveau-Cognition-Comportement »

2000

Lauréat de la faculté de médecine de Créteil

1999-2003

Médecin senior au SAMU 95 / SMUR de Pontoise

1999

Lauréat de l'Académie nationale de médecine.



ÉPIDÉMIOLOGIE

La circulation du virus émergent Mayaro en Guyane

L'infection par l'alphavirus Mayaro se traduit par des signes voisins de ceux de la dengue, du Zika ou du Chikungunya : fièvre brutale et élevée, douleurs musculaires et articulaires d'allure rhumatismale, maux de tête, douleurs rétro-orbitales et manifestations cutanées...

Cette maladie virale appartient à la famille des arbovirus, virus transportés par des arthropodes (comme les moustiques) et qui constituent une menace importante et évolutive pour la santé publique.

Si l'évaluation du risque de transmission de cet alphavirus, souvent cité comme un candidat probable à la prochaine grande émergence d'arbovirus, est essentielle pour la communauté scientifique et les autorités de santé, elle est particulièrement difficile à évaluer dans les pays de zone endémique (Brésil, Guyane, Trinité-et-Tobago), en raison de la réactivité croisée avec d'autres alphavirus tels que le virus chikungunya.

C'est pourquoi l'unité d'Épidémiologie et le Centre national de référence des Arbovirus de l'Institut Pasteur de la Guyane, avec les chercheurs de l'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur à Paris, ont développé une approche analytique visant à évaluer conjointement l'épidémiologie des virus Mayaro et Chikungunya ainsi que l'étendue de la réactivité croisée existant entre ces deux virus. L'étude EPI-ARBO souligne la nécessité de renforcer la surveillance du virus Mayaro dans la région Amazonienne et montrent comment les approches de modélisation mathématique peuvent améliorer l'interprétation des tests sérologiques dans un contexte de co-circulation de différents virus de la même famille.

L'étude EPI-ARBO a été co-financée par les Fonds Européens de développement régional, l'Agence régionale de la Santé en Guyane et le Centre national d'Études Spatiales.



DIAGNOSTIC

Maladie du sommeil : un pas de plus dans l'amélioration du diagnostic



Mouche tsé-tsé, vecteur du parasite *Trypanosoma brucei* agent de la maladie du sommeil.

Le trypanosome, parasite responsable de la maladie du sommeil, est transmis à l'homme par la piqûre d'une mouche tsé-tsé infectée, puis ils prolifèrent dans le sang et la lymphe, et enfin dans le système nerveux central, avant de provoquer la mort du malade.

Au cours des 30 dernières années, de massives campagnes de lutte ont permis de réduire le nombre de nouveaux cas annuels à moins de 1 000 en 2018. Forte de ce succès, l'OMS vise désormais l'élimination de la maladie avant 2030. Toutefois, certaines questions sur la biologie des parasites demeurent en suspens, en particulier pour expliquer la persistance ou la réémergence de certains foyers de transmission.

En effet, les parasites vivants peuvent rester indétectables chez certains individus séropositifs qui restent alors sans traitement. Les chercheurs du Groupe Transmission des Trypanosomes à l'Institut Pasteur ont donc voulu comprendre et quantifier ce phénomène chez l'homme dans le foyer de maladie du sommeil de Forécariah en République de Guinée. Leur étude a démontré que la peau constitue un réservoir anatomique pour les trypanosomes africains, y compris chez des personnes apparemment non malades qui passent entre les mailles des campagnes de dépistage et jouent un rôle de porteurs « sains ». Ces observations permettent donc une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la maladie du sommeil dans le contexte de son élimination, et soulignent également que la peau pourrait devenir une nouvelle cible pour le diagnostic.

SOLIDARITÉ

Des initiatives originales au profit de nos recherches sur la Covid-19

Dès les débuts de l'épidémie, de très nombreuses opérations ont été organisées pour collecter des fonds auprès du public. Entreprises, enseignes, fondations, associations, clubs sportifs... Un très grand merci pour votre mobilisation et votre générosité ! Quelques exemples :

MAIF

Les accidents de la circulation ont fortement baissé pendant le confinement. Grâce aux économies réalisées, la MAIF a laissé le choix à ses adhérents de leur rembourser une part de leur cotisation automobile ou de reverser directement la somme à trois causes bénéficiaires, dont l'Institut Pasteur. Et la plupart d'entre eux ont fait le choix de la deuxième option !



HELLO BANK

Hello Bank a versé à l'Institut Pasteur 20 € par Livret de Développement Durable ouvert par un client.

DIRECT ASSURANCE

Pour un contrat Auto proposé par Direct Assurance, 20€ ont été reversés à une association que le parrain choisissait. Sans choix de sa part, la somme était reversée équitablement entre trois associations, dont l'Institut Pasteur.

KEEP COOL

En raison de la fermeture de ses salles de sports, Keep cool, réseau de 260 salles de fitness en France, a proposé à ses adhérents soit de suspendre les prélèvements mensuels soit de les maintenir et, dans ce cas, 10€ étaient reversés à l'Institut Pasteur.

INTERMARCHÉ

Un euro a été reversé à l'Institut Pasteur lors de la vente de bouquets de tulipes puis de plantes fleuries en suspension dans les magasins Intermarché.



LA BANQUE POSTALE

Dans le cadre des mesures de distanciation sociale, les acteurs bancaires ont relevé le plafond du paiement sans contact de 30 à 50€. Pour accompagner cette mesure sanitaire d'un geste solidaire, La Banque Postale fait un don de 2 centimes d'euros à l'Institut Pasteur pour chaque transaction sans contact effectuée dans la nouvelle tranche 30-50€.

CASINO



CASINO a organisé un appel au don, en magasin et en ligne, et reversé une partie du bénéfice de ses ventes de tomates françaises en supérettes.

FUSALP

FUSALP, marque de vêtements de prêt-à-porter et de ski, a proposé une réversion de 10% de son chiffre d'affaires sur les ventes réalisées sur www.fusalp.com.

GREEN PARTNERS

Green Partners, 1^{er} fournisseur de bouquets de fleurs pour la grande distribution, a reversé 0,50 € par produit vendu chez Auchan, Leclerc et Carrefour.



FFVE

La Fédération Française des Véhicules d'Epoque a lancé une opération pour inciter ses adhérents et partenaires à lever des fonds au profit de l'Institut Pasteur.



ACCOR

Grâce au Programme Accor Solidarity, les clients du Groupe Accor ont pu convertir leurs points fidélité en dons à l'Institut Pasteur.

NUXE

Pour chaque exemplaire vendu de ce collecteur solidaire de l'Huile Prodigueuse®, NUXE reverse 5€ à l'Institut Pasteur.



CRÉDIT AGRICOLE ASSURANCES

Pour toute souscription d'un contrat de Prévoyance auprès de CA Consumer Finance, Crédit Agricole Assurances reverse généreusement 5€ à l'Institut Pasteur.

• • •
SUITE P. 12

SOLIDARITÉ

Autres initiatives au profit de nos recherches sur la Covid-19

(voir aussi page précédente)

Dons en
jours de
congés

Initiative inédite en faveur de l'Institut Pasteur : le don de jours de congés.

Altran, Oracle, groupe DFM, Gazocéan, Total, EDF... plusieurs entreprises ont proposé à leurs salariés ce moyen de soutenir les recherches de l'Institut Pasteur sur la Covid-19, et ils ont été nombreux à se mobiliser.

Merci à eux pour leur acte solidaire.

Un grand merci aussi pour toutes les autres actions :

dons financiers directs, dons en nature (masques, gel hydroalcoolique...), dons de compétences, produits partage, lotos, marathons, compétitions en ligne, reversements de points fidélité, réversion sur chiffre d'affaires, tournois de e-sport, ventes aux enchères solidaires, etc.

Retrouver la liste exhaustive de nos mécènes et partenaires :
www.pasteur.fr/fr/nous-soutenir/covid-19-merci-votre-soutien

PASTEURDON 2020
merci !

Vous avez été nombreux à vous mobiliser pour la 14^e édition du Pasteurdon qui s'est déroulée du 7 au 11 octobre dernier, soutenue pour la 10^e année consécutive par sa marraine, la comédienne Alexandra Lamy. Quelque 50 partenaires medias ont permis de relayer l'opération – également soutenue par plusieurs entreprises – et contribué à son succès en diffusant des programmes courts et des spots radios.



Ce Pasteurdon a été l'occasion de rappeler notre intense mobilisation contre la Covid-19 qui fait l'objet du dossier de ce numéro, mais aussi notre combat contre de nombreuses autres maladies infectieuses comme Zika, Ebola, la dengue ou encore le Chikungunya. Conformément à notre plan stratégique 2019-2023, le Réseau international des Instituts Pasteur suit leur émergence et leur propagation, afin de renforcer les capacités de préparation et de réponse aux épidémies partout dans le monde. Et comme vous le savez, au-delà des maladies infectieuses, les chercheurs de l'Institut Pasteur avancent sur de nombreux fronts, des cancers aux maladies neurodégénératives, en passant par des maladies génétiques ou auto-immunes.



La comédienne
Alexandra Lamy,
marraine du Pasteurdon.

L'Institut Pasteur vous remercie donc très chaleureusement de continuer à soutenir et à favoriser l'ensemble de ses recherches. Votre solidarité est notre plus belle arme !



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Merci de bien vouloir nous le retourner à : Institut Pasteur – 25 rue du Docteur Roux – 75015 Paris



La lettre de
l'Institut Pasteur



Je fais un don de :

30€ 45€ 60€ 75€ 100€ Autre montant.....€

Sur www.pasteur.fr

Par chèque bancaire libellé à l'ordre de l'Institut Pasteur

Je veux continuer à recevoir la Lettre de l'Institut Pasteur et je vous joins le montant de mon abonnement pour un an : soit 4 numéros au prix de 6 euros (non déductible).

MES COORDONNÉES

Nom

Prénom

Adresse

Les données personnelles recueillies sur ce formulaire sont destinées à l'Institut Pasteur et à ses prestataires sous-traitants, à des fins de traitement de votre don, de votre abonnement à la Lettre de l'Institut Pasteur, d'émission de votre reçu fiscal, d'appel à votre générosité, d'envoi d'informations sur l'Institut Pasteur. Elles sont conservées pendant la durée strictement nécessaire à la réalisation des finalités précitées. Conformément à la Loi Informatique et Libertés, vous pouvez vous opposer à leur utilisation et disposez d'un droit d'accès pour leur rectification, limitation, portabilité ou effacement. Pour cela, contactez notre service Relations Donateurs – Institut Pasteur, au 25 rue du Docteur Roux 75015 Paris ou à dons@pasteur.fr. Vous pouvez par ailleurs contacter notre délégué à la protection des données personnelles par e-mail à dpo@pasteur.fr, ou à l'adresse : Délégué à la protection des données, Institut Pasteur, Direction juridique, 28 rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15. En cas de difficulté, vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la CNIL. Vos coordonnées peuvent être communiquées à d'autres organismes faisant appel à la générosité du public, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre ou être envoyées hors Union Européenne pour production de courriers, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre .

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Stewart Cole • Directeurs de la rédaction : Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • Rédactrice en chef : Corinne Jamma. Ont participé à la rédaction de ce numéro : Aurélie Perthuison, Myriam Rebeyrotte, Valérie Zeitoun, BRIEF • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : © Institut Pasteur / François Gardy, © Institut Pasteur / Dominique Tardy, © William Beaucardet, © Institut Pasteur, Adobe Stock, Shutterstock, D.R. • Impression : Imprimerie de Compiègne N° de commission paritaire : 0122 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

Cette lettre a été imprimée sur du papier et selon des procédés de fabrication respectueux de l'environnement.

www.pasteur.fr dons@pasteur.fr