



HISTOIRE P.7

JACQUES ET THÉRÈSE TREFOUËL, LE BINÔME INDISSOCIABLE



INTERNATIONAL P.10

LANCEMENT D'UN CENTRE DE FORMATION AU NIGER



LE POINT SUR P.11

L'ÉRADICATION DE LA POLIOMYÉLITE

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations - Décembre 2011

75

FOCUS

▶▶ p. 9

UNE BACTÉRIE SOUS HAUTE SURVEILLANCE

L'émergence d'une bactérie responsable d'infections alimentaires, devenue résistante à de nombreux antibiotiques, « *Salmonella Kentucky* », inquiète les chercheurs et souligne à nouveau le manque de régulation de l'utilisation de ces médicaments dans les élevages.

BILLET

▶▶

UN INSTITUT ET TROIS MISSIONS

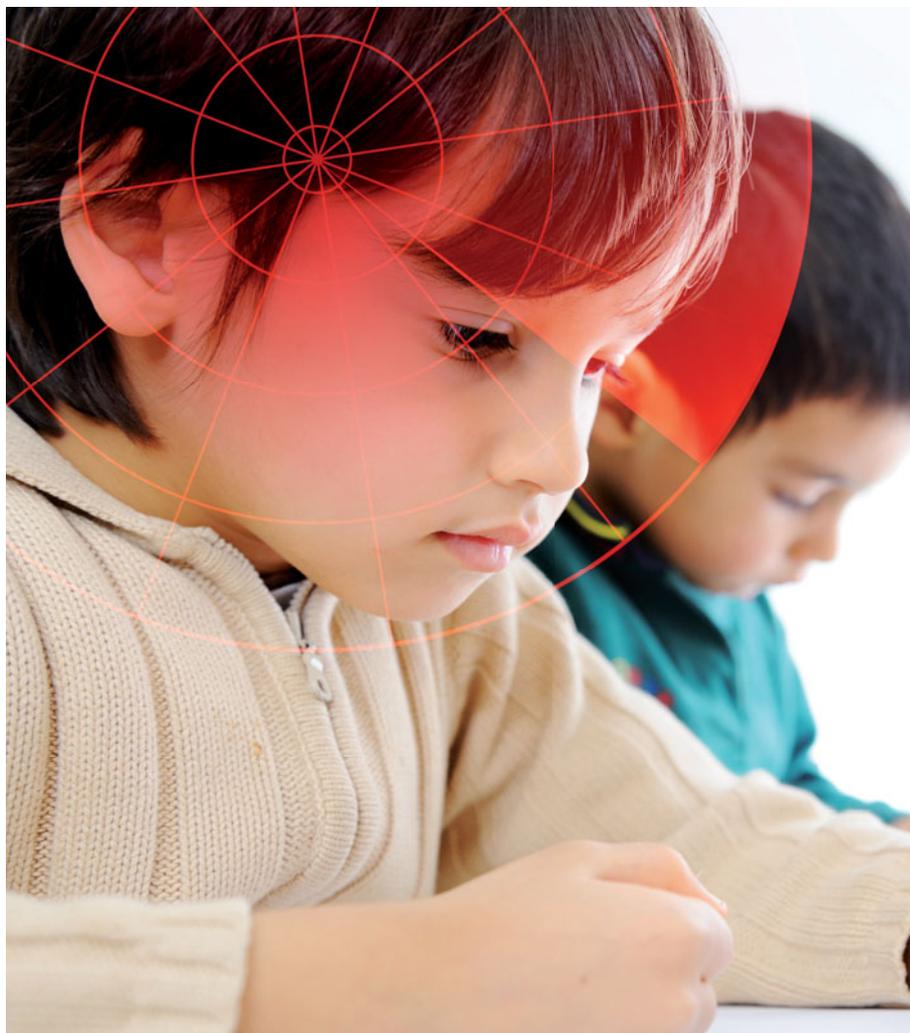


Ce nouveau numéro me donne l'occasion de rappeler nos trois missions. Vous pourrez lire dans ces pages que si nos recherches permettent de

trouver des solutions diagnostiques, thérapeutiques ou vaccinales face aux méningites, une des équipes citées joue également un rôle majeur en santé publique, remplissant une mission nationale de surveillance, confiée par l'Institut de veille sanitaire. Vous apprendrez aussi l'ouverture, grâce à un généreux donateur, d'un centre de formation au CERMES (Niger), institut du Réseau International des Instituts Pasteur. Recherche, santé publique, enseignement : telles sont les trois missions de l'Institut Pasteur depuis sa création. Ces missions majeures, nous les accomplissons grâce à votre soutien. Nous vous en remercions très chaleureusement et vous souhaitons de très bonnes fêtes de fin d'année.

■ Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur

Les méningites



« **Cet après-midi, un enfant de trois ans originaire de la ville de C. a été évacué vers l'hôpital pour être soigné pour une méningite dont l'origine n'a pas encore été déterminée.**

Trente personnes de l'entourage du malade ont été traitées de manière préventive contre cette infection». Ce type d'information ponctue de temps à autre les colonnes des journaux et nous glace. Car nous avons tous lu, vu dans un reportage ou malheureusement vécu de près, dans notre entourage, des cas dramatiques d'enfants ou de jeunes adultes

>>> suite **p.2**

emportés, parfois en quelques heures, par une « méningite ». Mais qu'est-ce au fond que cette maladie ? La peur qu'elle suscite est-elle justifiée ? Qui touche-t-elle et peut-on s'en protéger ?

Différentes causes de méningites

Par définition, une méningite est une inflammation des fines membranes qui enveloppent la moelle épinière et le cerveau, les méninges, dans lesquelles circule le liquide céphalorachidien. Fièvre élevée, raideur de la nuque, hypersensibilité à la lumière, violents maux de tête, vomissements voire état confusionnel signalent la maladie. Si dans de très rares cas, des causes non infectieuses peuvent provoquer des méningites (allergie à certains médicaments par exemple), elles sont presque toujours provoquées par un virus, une bactérie, un champignon, un parasite : autant d'agents infectieux qui pourront être identifiés à partir d'une ponction lombaire (prélèvement de liquide céphalo-rachidien). Toutes ces méningites n'ont pas la même gravité. Celles provoquées par des virus sont généralement bénignes et guérissent spontanément au bout de quelques jours. Les méningites bactériennes peuvent être beaucoup plus graves, avec un risque de mortalité ou de séquelles neurologiques, et nécessitent l'instauration rapide d'un traitement antibiotique adapté. Du bacille de la tuberculose à *Listeria monocytogenes*, responsable d'infections alimentaires, de nombreuses bactéries peuvent provoquer des méningites. Parmi les plus menaçantes, par leur fréquence ou par leur gravité, on compte :

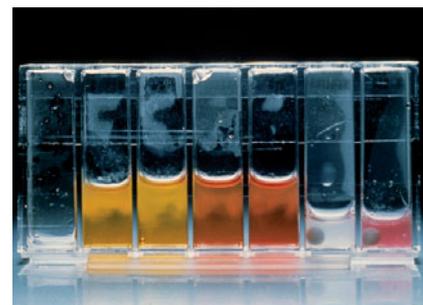
- les pneumocoques, qui touchent les âges extrêmes de la vie (petite enfance et « quatrième âge »), contre lesquels il existe désormais un vaccin,
- *Haemophilus influenzae* de type B, qui a pratiquement disparu en France grâce à la vaccination,
- le streptocoque B, qui menace les nouveau-nés (voir encadré page 4),
- les méningocoques, qui touchent surtout l'enfant et l'adolescent.

Nous nous attarderons ici sur ces derniers, car les méningocoques ont une particularité que n'ont pas les autres agents de méningites : ils peuvent provoquer des épidémies.

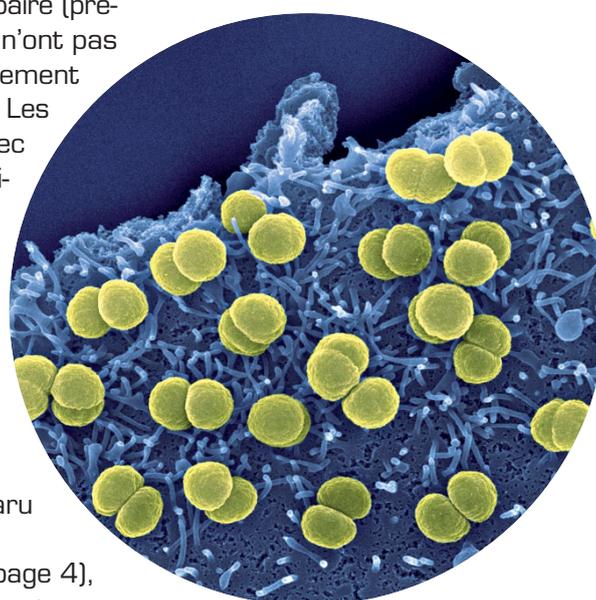
Méningites à méningocoques : le risque épidémique

L'extrait de presse cité en début d'article le souligne : « Trente personnes de l'entourage du malade ont été traitées de manière préventive contre cette infection ». C'est la règle en cas de méningite à méningocoques, au vu du risque de contagion rapide de ces bactéries, qui logent dans la gorge et dans le nez et peuvent se transmettre par les postillons.

D'autant que les méningocoques peuvent aussi provoquer des infections généralisées de l'organisme (septicémies) qui peuvent survenir en même temps ou indépendamment d'une méningite : elles se traduisent par l'apparition de petites taches hémorragiques sous la peau (*purpura*), violacées, qui s'étendent progressivement et sont un signe d'urgence absolu qui nécessite l'appel immédiat du SAMU. Les infections invasives à méningocoques – méningites et septicémies – sont des maladies à déclaration obligatoire, le médecin prenant en charge le malade ou le laboratoire d'analyses médicales ayant effectué le diagnostic biologique



> Galerie d'identification de *Neisseria meningitidis* (méningocoque).



> Bactéries *Neisseria meningitidis* adhérant à la surface de cellules épithéliales.

EN BREF

L'HIVER, SAISON DES MÉNINGITES À MÉNINGOCOQUES

Dans l'hémisphère Nord, les méningocoques sévissent le plus souvent pendant la période hivernale.

Une association entre l'épidémie de grippe saisonnière et la survenue de cas d'infections à méningocoques a été montrée, l'infection par les virus de la grippe semblant faire le lit des atteintes méningococciques.



Méningites à pneumocoques : vers un test de diagnostic rapide ?



L'Institut Pasteur est à l'origine d'une technologie qui a permis de mettre au point des bandelettes pour le diagnostic rapide de la peste, utilisées sur le terrain à Madagascar, ou pour celui des infections à méningocoques (voir ci-contre). Il cherche actuellement à étendre le diagnostic à d'autres types de méningocoques (B et X) mais aussi à concevoir de telles bandelettes pour le diagnostic rapide des pneumocoques, également à l'origine de méningites sévères. « Ces recherches sont compliquées car il existe 93 sérotypes différents de pneumocoques », explique Farida Nato, de la Plate-forme « Production de Protéines recombinantes et d'Anticorps » de l'Institut Pasteur. « Il nous faut trouver la bonne protéine cible, qui serait commune à tous ces sérotypes et que nous recherchons actuellement avec une autre équipe de l'Institut qui connaît bien ces bactéries. »

MONDE

Au cœur de la « ceinture de la méningite »

La région la plus touchée au monde par les méningites à méningocoques est une zone qui traverse 25 pays d'Afrique subsaharienne, du Sénégal à l'ouest jusqu'à l'Éthiopie à l'est, appelée « ceinture de la méningite ». Plus de 450 millions de personnes y vivent. Pendant la saison sèche, entre décembre et juin, un vent chargé de poussières – l'*harmattan* –, les nuits froides et les infections des voies respiratoires supérieures fragilisent la muqueuse du rhinopharynx. C'est l'époque où le risque d'infection à méningocoques est le plus élevé. La transmission de *N. meningitidis* est de plus favorisée par la promiscuité et les grands déplacements de population qu'engendrent pèlerinages et marchés traditionnels régionaux. Tous ces facteurs expliquent l'ampleur des épidémies qui frappent cette région, la plus vaste ayant touché 250 000 personnes et fait 25 000 morts en 1996. « Rien qu'au Niger, il y eut 50 000 cas et 5 000 décès », souligne Jean-Marc Collard, chef de l'unité de Biologie du CERMES, un membre du Réseau International des Instituts Pasteur situé dans la capitale de ce pays, à Niamey, chargé par le ministère de la Santé nigérien de la surveillance nationale des méningites bactériennes. « Nous avons analysé près de 20 000 échantillons depuis 2003. Pour la seule année 2009, 13 000 cas ont été déclarés dans le pays », précise le chercheur. Depuis quelques années, la prise en charge des malades au Niger a pu être améliorée grâce à la mise au point, dès 2006, de bandelettes de diagnostic rapide par le CERMES et l'Institut Pasteur à Paris : utilisables au chevet du malade, elles permettent de détecter en 10 minutes la présence de méningocoques A, C, W135 ou Y à partir de quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien obtenues par ponction lombaire, et donc de confirmer rapidement une suspicion de méningite à méningocoques afin de choisir l'antibiotique adapté. « Cinq à 10 000 bandelettes sont chaque année produites au CERMES et notre équipe mobile se rend dans les centres de santé du pays pour apprendre leur utilisation aux agents de santé : 600 structures sanitaires sur les 800 que compte le Niger ont déjà été formées », explique Jean-Marc Collard, qui collabore également avec l'Organisation mondiale de la santé dans le cadre du « Projet Vaccins Méningite » à l'origine d'une campagne de vaccination contre la méningite A dans le pays (voir page 6), et avec le Consortium MenAfriCar visant à mieux comprendre le portage du méningocoque.



> Enfant atteint de méningite en attente d'une ponction lombaire dans un hôpital à Niamey (Niger)

devant signaler, généralement par téléphone puis par fax, chaque cas à l'Agence régionale de santé. Ces maladies sont mortelles dans 10% des cas et peuvent laisser des séquelles : 15 à 20% des enfants ou des jeunes adultes ayant eu une méningite à méningocoques ont ensuite des problèmes de surdité, des troubles oculaires, psychomoteurs, d'apprentissage, tandis que les septicémies, lors desquelles peut survenir une nécrose des tissus, peuvent conduire à des amputations. Qu'on se rassure, ces infections ne sont pas très fréquentes en France, où l'on dénombre environ 700 cas de méningites ou autres infections à méningocoques par an. Mais vu leur gravité potentielle et les risques élevés de transmission des méningocoques d'un individu à l'autre, 14 000 personnes ayant été en contact avec un malade – une vingtaine en moyenne pour chaque cas – doivent être traitées chaque année par antibiotiques de façon préventive.

Actions au cas par cas

Ces chiffres restent sans commune mesure avec ceux constatés en Afrique dans la « ceinture de la méningite », région du monde qui subit régulièrement des épidémies touchant des dizaines de milliers de personnes et provoquant des milliers de morts (voir encadré). La surveillance des méningocoques n'en reste pas moins très active en France et des mesures sont prises par les autorités de santé publique face à chaque cas qui survient et devant toute menace d'épidémie. L'exemple de la souche « normande » identifiée dans la région de Dieppe, qui a conduit à une vaste campagne de vaccination en Seine-Maritime et en Somme en témoigne (voir encadré page 6). Mais la prévention de la population française par la vaccination se heurte au fait qu'il n'existe pas encore de vaccin contre tous les méningocoques. En effet, ces bactéries ont des « capsules » différentes et sont classées en 12 « sérogroupe », les sérogroupe A, B, C, Y et W135 étant les principaux responsables de la maladie. Le A est le sérogroupe majoritaire en Afrique. Il est très rare en France, où les infections sont généralement dues au B (68% des cas), au C (20%), au Y (6%) et au W135 (3%). L'immunisation vis-à-vis d'un sérogroupe ne protège pas contre un autre. Il a donc fallu mettre au point des vaccins contre chacun des sérogroupe et il en existe aujourd'hui pour A, C, Y et W135 mais pas pour le B, majoritaire dans notre pays et en Europe.



> Diagnostic des méningocoques au laboratoire

Un vaccin recommandé en France

Chez certaines personnes atteintes de déficits immunitaires et chez les voyageurs se rendant dans des zones à risque d'infections à méningocoques, un vaccin tétravalent protégeant à la fois contre A, C, W135 et Y est utilisé. Mais plus largement, en France, la vaccination contre le méningocoque C est recommandée depuis 2010 pour les nourrissons à partir de 12 mois ainsi que pour les enfants et les jeunes adultes jusqu'à 24 ans, suite à l'émergence en 2009 d'un nouveau clone particulièrement virulent. Ce clone a d'ailleurs touché à l'automne 2010 trois jeunes de l'université Catholique de Lille, ce qui a conduit l'Agence régionale



AVANCÉE PASTEUR

Méningites à streptocoques B : sur la piste d'un vaccin

Streptococcus agalactiae, le streptocoque B, est une des toutes premières causes d'infections chez le nouveau-n . Chaque année en France, 800 bébés souffrent d'une infection invasive par cette bactérie : pneumonie, septicémie et méningite ; 50 à 100 n'y survivent pas et 25 à 50% gardent des séquelles neurologiques. Le nouveau-n  se contamine par sa mère, en avalant du liquide amniotique infecté. Or le streptocoque B est très présent dans la population : 20 à 30% des individus en sont porteurs. Aujourd'hui, des tests sont donc pratiqués chez la mère entre la 6  et la 8  semaine de grossesse et, en cas de positivité, une antibioprofylaxie est administrée à la mère dès le début du travail. « Mais, la contamination de la mère étant intermittente, on peut passer à côté de la détection de la bactérie », souligne Patrick Trieu-Cuot, responsable de l'unité de Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif de l'Institut Pasteur. Le chercheur et son équipe ont identifié en 2007, avec des scientifiques portugais, une protéine de la bactérie qui lui sert à coloniser son hôte, candidate pour la mise au point d'un vaccin. Des essais chez l'animal ont encouragé les chercheurs à développer cette stratégie vaccinale. « Notre objectif est de pouvoir proposer à l'avenir un vaccin contre le streptocoque B aux femmes ayant un projet d'enfant », souligne Patrick Trieu-Cuot.

ENTRETIEN avec

Muhammed-Kheir Taha

Chef de l'unité des Infections bactériennes invasives de l'Institut Pasteur
et responsable du Centre national de référence des méningocoques

« Notre espoir : réduire la mortalité associée
aux infections à méningocoques »

Vous dirigez le centre chargé de la surveillance des méningocoques en France. Quelle est la situation actuellement ?

Le sérotype B reste majoritaire, suivi du sérotype C qui est en baisse. Mais depuis le début l'année, nous sommes préoccupés par la montée des méningocoques de sérotype Y. Jusqu'ici, ils représentaient 2% des cas et infectaient plutôt des sujets âgés ou immunodéprimés. Maintenant, ils sont responsables de 8% des cas et l'âge médian est passé de 45 ans à 29 ans : de plus en plus de sujets jeunes sont touchés. Ce phénomène existe aussi au Royaume-Uni et surtout dans les pays scandinaves, et nous le surveillons de près. Nous continuons parallèlement à analyser, en lien avec l'Institut de Veille Sanitaire et la Direction Générale de la Santé, l'évolution de la souche particulière de Seine-Maritime (voir encadré page suivante), en diminution, mais toujours présente. Le CNR participe aussi à l'effort international pour évaluer de nouveaux vaccins contre le méningocoque B, qui pourraient être disponibles d'ici 2 ou 3 ans.

Vous êtes également responsable d'une unité de recherche. Que peut-on attendre des travaux en cours ?

Un de nos sujets majeurs est la question de la dualité entre portage et maladie : 10% de la population sont porteurs de méningocoques mais seul 1 pour 100 000 développe une infection invasive. Pourquoi? Nous avons mis en évidence des facteurs de virulence différents chez les bactéries de portage et chez les bactéries invasives. Ces dernières ont un facteur qui amène la cellule infectée vers un état de mort programmée. Il y a donc vraiment deux populations distinctes de méningocoques et leur comparaison permet de mieux comprendre le pouvoir pathogène des méningocoques qui nous menacent.

Pourra-t-on mieux combattre ces bactéries à l'avenir?

Nous avons l'espoir de réduire la mortalité encore élevée associée aux infections à méningocoques. Dès le milieu du XX^{ème} siècle, elle a pu être limitée à 10% grâce aux antibiotiques, alors qu'auparavant la maladie était presque toujours mortelle. Mais depuis, on stagne. Malgré l'arsenal thérapeutique dont on dispose aujourd'hui et la bonne sensibilité des méningocoques aux antibiotiques, cette mortalité ne baisse pas, probablement parce qu'on n'arrive pas à agir assez vite, avant l'explosion inflammatoire. En étudiant comment le méningocoque agit sur la réponse inflammatoire, nous pensons trouver des pistes pour moduler cette réponse et peut-être réduire ainsi la mortalité. Il ne s'agit pas de trouver de nouveaux antibiotiques car ceux que nous avons sont parfaitement efficaces – s'ils sont administrés rapidement – mais des thérapeutiques nouvelles qui pourraient agir en soutien de leur action.



« Il ne s'agit pas de trouver de nouveaux antibiotiques, mais des thérapeutiques nouvelles qui pourraient agir en soutien de leur action. »



REPÈRES



Stratégie sur mesure en Seine-Maritime

Dès 2003, le Centre national de référence des méningocoques (CNR), situé à l'Institut Pasteur, signalait une situation préoccupante en Seine-Maritime : une incidence des infections à méningocoques doublée par rapport à la population générale, liée au développement d'une souche particulière de méningocoque B (« B:14:P1.7,16 »), hautement pathogène (25% de mortalité). Dieppe et ses environs immédiats, soit 7% des habitants du département, concentraient 60% des cas d'infections par cette souche. Les autorités sanitaires souhaitaient agir vite. S'il n'existe pas de vaccin contre les méningocoques B en général, créer un vaccin « sur mesure » contre une souche B donnée est envisageable... moyennant du temps. Devant l'urgence, les chercheurs de l'Institut Pasteur proposèrent de tester sur la souche « normande » des vaccins mis au point par le passé dans trois pays ayant eu à faire face à des situations épidémiques liées à des souches spécifiques de méningocoques B: la Norvège, Cuba et la Nouvelle Zélande. « Nous avons constaté que la souche du vaccin norvégien était très voisine de la souche de Seine-Maritime puis montré avec nos collègues de l'Institut norvégien de santé publique que les anticorps des sérums de sujets immunisés avec leur vaccin était aussi bactéricide contre la souche normande que contre la souche ciblée au départ par ce vaccin », explique Muhamed-Kheir Taha, Directeur du CNR. Suite à ces résultats, le Haut Conseil de Santé Publique a recommandé le vaccin norvégien pour les enfants et adolescents de 1 à 19 ans qui résident, sont scolarisés ou sont en mode de garde collectif dans le département de Seine-Maritime (soit 330 000 individus) puis, en 2008, également aux classes d'âge des 2-11 mois et 20-24 ans. En 2009, ces recommandations étaient étendues à certains cantons de la Somme, département limitrophe où un foyer avait été détecté. La campagne de vaccination, toujours en cours, a commencé en juin 2006, et plus de 50 000 personnes ont déjà été en partie ou totalement vaccinées. « L'hyperendémie de méningite due au méningocoque B14 a été enrayerée dans la région, grâce aux campagnes de vaccination (...) mais la souche n'est pas éteinte. La vigilance reste de mise! », soulignait en mai dernier sur Dieppe.fr Christian Ferro, directeur adjoint de l'Agence régionale de la santé de Haute-Normandie.



> Au Centre national de référence des méningocoques (CNR), à l'Institut Pasteur



de santé à lancer dès novembre de la même année une campagne de vaccination contre le méningocoque C auprès des 20 000 étudiants de cette université. L'objectif : les protéger individuellement et enrayer la circulation dans la collectivité de la bactérie en cause.

Des espoirs bien réels

Les mesures prises en France permettent déjà de limiter la survenue des infections à méningocoques. À moyen terme, il est légitime d'espérer réduire encore leur nombre. Un vaccin anti-méningocoque B est en effet en cours de développement industriel très avancé (voir page 4). Par ailleurs, les pistes de recherche actuelles permettent d'espérer la mise au point future de nouveaux traitements qui permettraient de réduire la mortalité associée aux infections à méningocoques (voir « Entretien » page 5). Enfin, dans la région du monde la plus gravement touchée, le « Projet Vaccins Méningite » – une initiative de l'Organisation mondiale de la santé et de l'ONG « PATH » – a permis l'élaboration d'un vaccin à très bas coût contre le méningocoque A, principalement en cause dans cette région du monde. Grâce à cette initiative, un programme de vaccination pour les populations âgées de 1 à 29 ans, subventionné par la Fondation Bill & Melinda Gates, a pu être lancé. La population du Burkina Faso a déjà été vaccinée, et les programmes sont en cours au Mali et au Niger. L'espoir de voir diminuer sur la carte de l'Afrique cette large bande qu'est la « ceinture de la méningite » devient palpable.

■ DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

REPÈRES

> 19 juin 1892

Naissance de Thérèse Boyer.

> 9 novembre 1897

Naissance de Jacques Tréfouël.

> 1913-1919

Étudiants en chimie à la faculté des sciences de Paris. Jacques est mobilisé en 1915 (Croix de guerre en 1918).

> 1921

Mariage et débuts de collaboration à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de Chimie thérapeutique, sur des composés qui s'avéreront actifs dans la syphilis (Stovarsol), la trypanosomiase (Orsanine), le paludisme (Rodoquine).

> 1927-1932

Premiers honneurs : prix Parkin de l'Institut de France, prix Louis et prix Paultre de l'Académie de médecine.

> 1935

Mise en évidence avec Daniel Bovet et Frederico Nitti du rôle du sulfamide, premier agent antibactérien efficace (sur les streptocoques, méningocoques, pneumocoques, gonocoques...).

> 1940-1964

Chef du laboratoire de Chimie thérapeutique, Jacques est nommé Directeur de l'Institut Pasteur. Poursuit sa collaboration scientifique avec Thérèse, qui dirige progressivement le laboratoire (en sera chef en 1955). Le couple Tréfouël signe en 1954

la découverte d'une substance active contre la tuberculose, qui sera aussi le premier traitement de la lèpre. En 1963, Jacques reçoit des mains du Général de Gaulle la plaque de Grand officier de la Légion d'honneur, Thérèse prend sa retraite.

> 1965-67

Jacques est élu président de l'Académie des sciences puis de l'Académie de médecine.

> 11 juillet 1977

Décès de Jacques, à Paris.

> 9 novembre 1978

Décès de Thérèse, le jour de l'anniversaire de naissance de son mari.

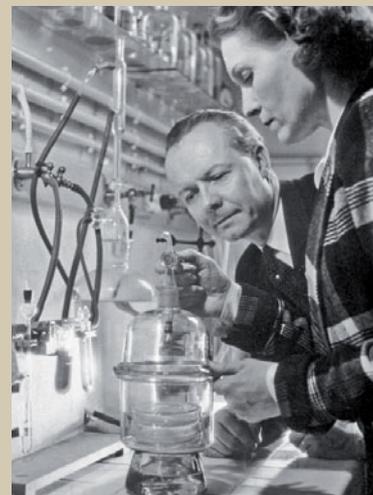


Jacques et Thérèse Tréfouël, Le binôme indissociable

Près de l'Institut Pasteur à Paris, à la sortie du métro Pasteur, s'étend la place « Jacques et Thérèse Tréfouël ».

Couple à la ville, ces deux grands chimistes ont signé de leur nom et de leurs deux prénoms des découvertes qui permirent de sauver d'innombrables vies humaines.

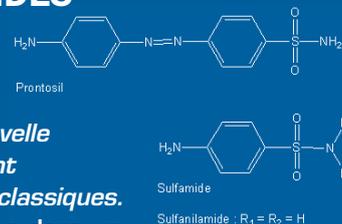
Une inscription tardive à un cours de travaux pratiques pendant leurs études à la faculté des sciences de Paris provoque leur rencontre en 1917 : ils sont automatiquement réunis en binôme. Heureux hasard d'où naît un tandem exemplaire, soudé par un mariage et une carrière scientifique à quatre mains. Entrés à l'Institut Pasteur au début des années 20 dans le laboratoire d'Ernest Fourneau, père de la chimie thérapeutique française, Jacques et Thérèse Tréfouël mettent au point des composés actifs contre la syphilis, la maladie du sommeil, le paludisme, avant de découvrir une nouvelle classe d'agents antibactériens, les sulfamides, ce qui leur vaut une renommée mondiale. En 1938, Jacques Tréfouël devient chef du laboratoire où ils exercent. Thérèse en prend progressivement la direction en 1940, son mari étant nommé Directeur de l'Institut Pasteur, poste qu'il occupera 24 ans. Il monte alors dans le plus grand secret le service médical de la Résistance, accumulant dans les souterrains de l'institut le matériel parachuté de Londres. Cet épisode valut à l'Institut Pasteur le surnom de « pharmacie du maquis ». Jacques poursuivra ses travaux de chimiste avec Thérèse, leur équipe découvrant l'effet de la sulfone-mère dans le traitement de la tuberculose et de la lèpre. À la fin de leur vie, dans leur maison près de Fontainebleau, Jacques Tréfouël, passionné par le travail du bois et du fer forgé, reproduisait des meubles anciens et Thérèse, habile tapissière, complétait le travail de son mari. Le binôme collaborait encore. ■



LA RÉVOLUTION DES SULFAMIDES

En 1935, les Tréfouël élaborent de nouveaux composés, les sulfamides, actifs contre quantité de bactéries. « C'est l'avènement dans le monde entier d'une nouvelle thérapeutique des maladies infectieuses dont l'efficacité supplante tous les médicaments classiques. Une ère nouvelle s'ouvre en médecine. », lit-on dans un

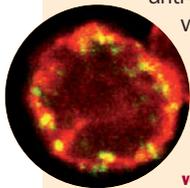
hommage aux époux Tréfouël rendu en 1980 à l'Académie des sciences. « Les deux premiers succès médicaux eurent lieu à l'hôpital Pasteur (...) Deux enfants furent sauvés : l'un d'eux était en plein coma, ils étaient atteints d'une méningite purulente à streptocoques, maladie presque toujours mortelle ». Devenu médecin, l'un de ces « survivants » écrivit à l'Académie : « je ne manquerai pas de m'associer par la pensée à l'éloge que vous lirez de M. et Mme Tréfouël, qui m'ont sauvé la vie. » Impossible de comptabiliser le nombre de personnes sauvées depuis par les sulfamides, toujours utilisés aujourd'hui. ■



NEUROPALUDISME

Des mécanismes de type allergique impliqués

Lutter contre le neuropaludisme à l'aide de médicaments contre l'allergie ? C'est l'espoir suscité par la découverte, chez la souris, du rôle d'un processus de type allergique dans le développement de cette forme très sévère de paludisme, souvent mortelle ou cause de séquelles neurologiques, qui touche principalement les enfants de moins de cinq ans. Les travaux menés à l'Institut Pasteur* ont identifié des acteurs essentiels de l'allergie intervenant dans ce processus, qui déclenchent une cascade d'événements inflammatoires responsables de la maladie. Si ce mécanisme est confirmé chez l'homme, les traitements anti-allergiques utilisés en prévention chez certains individus pourraient donc être efficaces pour prévenir le neuropaludisme.



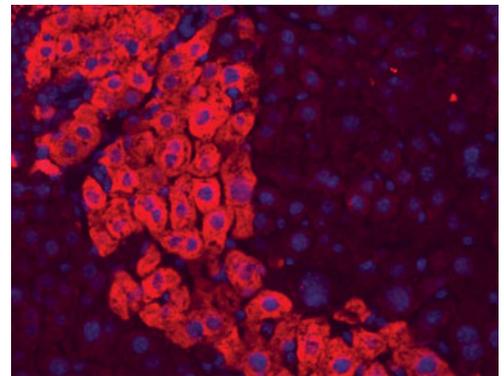
> Acteurs de l'inflammation (en vert, rouge et jaune) à la surface d'un neutrophile de souris infectée par le parasite *Plasmodium*.

* Équipe de Salah Mecheri dans l'unité de Biologie des interactions hôtes-parasites (associée au CNRS).

MALADIE DU FOIE

Des cellules souches adultes pour la thérapie génique

Une avancée importante vers la thérapie génique et cellulaire vient d'être obtenue par des chercheurs britanniques en collaboration avec une équipe Institut Pasteur/Inserm. Au Royaume-Uni, les chercheurs du *Sanger Institute* et de l'université de Cambridge ont prélevé des cellules de peau chez des patients atteints d'une maladie génétique du foie, à l'origine de cirrhoses pouvant nécessiter une transplantation d'organe. Ils ont mis ces cellules de peau en culture afin de les « dédifférencier » : elles deviennent ainsi des cellules capables de redonner plusieurs types cellulaires, appelées « cellules iPS » (cellules souches pluripotentes « induites »). Le défaut génétique responsable de la maladie a pu être corrigé dans ces cellules iPS. Ces cellules de malades « traitées » ont ensuite été différenciées en cellules du foie. Des expériences menées à l'Institut Pasteur* sur un modèle animal atteint d'insuffisance hépatique ont permis de montrer que ces nouvelles cellules de foie humaines étaient aptes à s'intégrer dans le tissu existant et à contribuer à la régénération du foie. ■

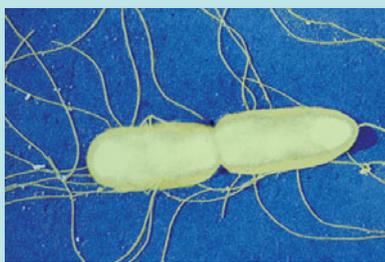


> Cellules iPS humaines différenciées en hépatocytes (en rouge) dans une coupe de foie de souris

* Hélène Strick-Marchand dans l'unité Immunité innée (Inserm U668) à l'Institut Pasteur, dirigée par James Di Santo

Pour en savoir plus : voir notre dossier « Les promesses des cellules souches », La lettre de l'Institut Pasteur n°74, septembre 2011

FOCUS



L'inquiétante émergence d'une salmonelle multirésistante aux antibiotiques

Les bactéries *Salmonella* sont une des premières causes d'infections alimentaires chez l'Homme*.

L'une d'elles, « *Salmonella Kentucky* », détectée dès 2002 par le Centre national de référence des *Salmonella* à l'Institut Pasteur chez un petit nombre de voyageurs de retour d'Égypte, du Kenya et de Tanzanie, suscite l'inquiétude de par sa résistance à de nombreux antibiotiques, notamment aux fluoroquinolones, un traitement clé des infections sévères à *Salmonella*.

Une enquête internationale associant une dizaine d'institutions de surveillance et de recherche en Europe, aux États-Unis et en Afrique, menée par l'équipe pasteurienne avec l'INRA et l'Institut de veille sanitaire, a permis de retracer son évolution au cours des 50 dernières années. Les résistances aux antibiotiques chez cette bactérie seraient apparues en Égypte où le recours massif aux antibiotiques dans les filières aquacoles dès les années 1990 aurait favorisé leur apparition, puis se seraient développées en Afrique dans la filière volaille, grande consommatrice de fluoroquinolones. La bactérie a pu être détectée en Europe, avec le risque potentiel de s'implanter dans la volaille d'élevage et donc de pouvoir se propager à grande échelle. L'étude souligne la nécessité de surveiller de près ces bactéries et de rationaliser à l'échelle mondiale l'utilisation des antibiotiques dans les élevages. ■

* Pour en savoir plus : voir notre article « Ces bactéries dans nos assiettes », La lettre de l'Institut Pasteur n°74, septembre 2011.

Le code génétique, comment ça marche ?

Quatre lettres – A, T, G, C – font l'« alphabet des gènes » ; quatre lettres constitutives du texte de notre information génétique ; quatre lettres qui sont en fait quatre molécules⁽¹⁾ s'enchaînant dans l'ADN en un long message codé : « TTCAGTTGTGAATGAATGGACGTGCCAAAT... ». Incompréhensible ? Plus aujourd'hui. Mais il fallut près de 5 ans aux biologistes dans les années 60 pour « craquer » ce code génétique !

Pour le comprendre, il faut d'abord rappeler à quoi il sert. Le message codé des gènes préside en effet à la fabrication des protéines, qui assurent la majorité des fonctions cellulaires (enzymes, hormones comme l'insuline, etc.). Chaque protéine est un enchaînement particulier d'éléments chimiques, les acides aminés : il en existe 20. Comme les perles d'un collier, ces acides aminés se suivent linéairement dans un ordre précis propre à chaque protéine.

C'est la « séquence protéique ».

	T	C	A	G	
T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } TCC } Ser TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA } Stop TAG } Stop	TGT } Cys TGC } TGA } Stop TGG } Trp	T C A G
C	CTT } CTC } Leu CTA } CTG }	CCT } CCC } Pro CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGT } CGC } Arg CGA } CGG }	T C A G
A	ATT } ATC } Ile ATA } ATG } Met	ACT } ACC } Thr ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	T C A G
G	GTT } GTC } Val GTA } GTG }	GCT } GCC } Ala GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGT } GGC } Gly GGA } GGG }	T C A G

Ala : Alanine
Arg : Arginine
Asn : Asparagine
Asp : Acide aspartique
Cys : Cystéine
Gln : Glutamine
Glu : Acide Glutamique
Gly : Glycine
His : Histidine
Ile : Isoleucine
Leu : Leucine
Lys : Lysine
Met : Méthionine
Phe : Phénylalanine
Pro : Proline
Ser : Sérine
Thr : Thréonine
Trp : Tryptophane
Tyr : Tyrosine
Val : Valine

Le langage des gènes

Ces successions variables de 20 acides aminés sont donc codées dans l'ADN par le « texte » des quatre lettres A, T, G et C. Le texte génétique se lit par « mots » de trois lettres : les « codons ». Et chaque codon correspond à un acide aminé particulier : le codon CGA à l'acide aminé « arginine », le codon ACC à l'acide aminé « tryptophane », le codon TCT à l'acide aminé « sérine », etc.

Avec quatre lettres constituant des triplets, il y a $4 \times 4 \times 4 = 64$ possibilités de codons différents, pour seulement 20 acides aminés. Ce code est donc très redondant – on dit qu'il est dégénéré – car chaque acide aminé y est codé en moyenne par trois codons distincts, autrement dit, il y a des codons « synonymes »⁽²⁾. Trois des 64 codons ne codent quant à eux pour aucun acide aminé : ils marquent la fin du texte à traduire (et donc la fin de la chaîne d'acides aminés à produire pour former la protéine) : ils sont appelés codons STOP. C'est donc cette correspondance codon-acide aminé qu'on appelle le code génétique (voir tableau) et qui permet à la cellule de « traduire » une séquence d'ADN ou séquence génétique en une séquence protéique spécifique. Ce « langage de la vie » est dit universel car le code génétique est partagé, à quelques exceptions près, par tous les êtres vivants... ■

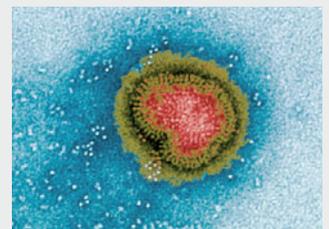
(1) Ces molécules sont les bases nucléiques : l'adénine (A), la thymine (T), la guanine (G) et la cytosine (C)

(2) Ce code « dégénéré » nous protège : dans un cas sur trois, si une lettre est changée dans le texte codé (mutation génétique), cela n'a aucune conséquence sur la protéine produite.

VACCIN

Grippe : pourquoi un nouveau vaccin chaque année ?

> Virus de la grippe



Si l'on souhaite être protégé contre la grippe, il faut se faire à nouveau vacciner même si on l'a été l'hiver précédent. Les virus grippaux sont en effet très variables et la composition du vaccin doit être revue chaque année : les experts internationaux se réunissent tous les mois de février à l'Organisation mondiale de la santé pour décider, en fonction des virus qui circulent, du choix des souches vaccinales à utiliser pour la saison suivante dans l'hémisphère Nord. Rappelons qu'il est encore temps de se faire vacciner cette année : la campagne de vaccination dure jusqu'au 31 janvier 2012. Le vaccin est recommandé aux plus de 65 ans, aux personnes fragilisées par une maladie chronique – y compris les enfants à partir de 6 mois –, et depuis 2011 aux femmes enceintes et aux personnes obèses. ■

VEILLE SANITAIRE

L'émergence du Chikungunya
en Nouvelle-Calédonie

En février 2011, les autorités sanitaires de Nouvelle-Calédonie annonçaient le premier cas autochtone de Chikungunya, une maladie virale parfois sévère, transmise par des moustiques.

Une trentaine de cas étaient diagnostiqués à la mi-juin, puis la transmission s'est interrompue avec l'arrivée de l'hiver austral et probablement grâce à des mesures de lutte antivectorielle. L'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC), à Nouméa, s'est fortement mobilisé : diagnostic de la maladie (en tant que laboratoire de référence), surveillance du moustique vecteur et participation à la lutte antivectorielle.

« Nous avons collaboré avec des experts en virologie et en entomologie et avec une plate-forme technologique à l'Institut Pasteur à Paris pour améliorer le diagnostic (tests de confirmation), déterminer l'origine du virus nouvellement introduit - de linéage asiatique - et évaluer l'aptitude du moustique calédonien *Aedes aegypti* à transmettre le virus Chikungunya, malheureusement très bonne », a souligné Suzanne Chanteau, Directrice de L'IPNC. Les forces mises en commun ne seront pas de trop pour contenir cette nouvelle émergence. ■



> Collecte des gîtes larvaires en Nouvelle-Calédonie (l'eau stagnante dans les pneus est un lieu de ponte apprécié des moustiques)

AGENDA

Environnement
et santé humaine :
un colloque
à Monaco

FONDATION PRINCE ALBERT II DE MONACO
CENTRE SCIENTIFIQUE DE MONACO
INSTITUT PASTEUR
Environmental Changes
& Human Health 2012

L'Institut Pasteur organise le 23 mars 2012, en collaboration avec la Fondation Prince Albert II de Monaco et le Centre scientifique de Monaco, un colloque consacré aux changements environnementaux et leur impact sur la santé humaine. La matinée, réservée aux chercheurs, sera consacrée à des communications scientifiques ; l'après midi, ouvert au grand public, mêlera témoignages et un débat entre personnalités.

Le Prix Prince Albert II de Monaco-Institut Pasteur sera remis à l'issue de la journée et récompensera les travaux d'un chercheur dans le domaine des changements environnementaux et des conséquences sur la santé.

Plus d'informations sur cet événement :

Site web : www.ec2h-monaco.org

ENSEIGNEMENT

Une donation permet le lancement d'un centre
de formation au Niger

À Niamey (Niger), le Centre de formation Pierre & Anne-Marie Moussa du CERMES - un institut du Réseau International des Instituts Pasteur - a accueilli cette année ses premiers étudiants. C'est grâce à une généreuse donation qu'il a pu voir le jour.

La première pierre avait été posée le 23 février 2007 lors d'une cérémonie placée sous le haut patronage de S.E.M le Ministre Nigérien de la Santé Publique, en présence des donateurs – Mr Pierre et Mme Anne-Marie Moussa –, de la Directrice Générale de l'Institut Pasteur et de l'Ambassadeur de France au Niger. Équipé grâce à un apport financier complémentaire de l'Institut Pasteur et du Fonds Commun du Ministère nigérien de la Santé Publique, le Centre est désormais opérationnel. Un premier cours y a été donné cette année sous les auspices du consortium international MenAfriCar et de la London School of Hygiene & Tropical Medicine : il portait sur le sérogroupage des méningocoques, ces bactéries responsables de graves épidémies dans la « ceinture africaine de la méningite » (voir page 3). ■



> Le centre de formation Pierre & Anne-Marie Moussa

L'éradication de la poliomyélite

Depuis les débuts de la lutte contre les maladies infectieuses, l'homme n'a réussi à remporter qu'une seule victoire définitive, contre la variole, officiellement éradiquée de la planète depuis 1980. Gagnera-t-il la bataille contre un autre fléau : la poliomyélite ?

L'objectif est né en 1988, avec le lancement de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite (IMEP), menée par l'Organisation mondiale de la santé avec l'aide des Centres de prévention des maladies (CDC des États-Unis d'Amérique), du Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), et du Rotary international. Les succès alors obtenus sur le continent américain pour éliminer la poliomyélite laissaient espérer que le lancement dans le reste du monde de vastes campagnes de vaccination – notamment grâce à un vaccin oral facilement administrable – et une surveillance internationale accrue permettraient d'éradiquer cette terrible maladie. Très contagieuse, la poliomyélite, qui touche principalement les enfants de moins de cinq ans, est provoquée par un virus acquis par voie orale, capable d'envahir le système nerveux et d'entraîner une paralysie totale en quelques heures. Cette paralysie irréversible (des jambes, généralement) survient dans un cas sur 200, et 5 à 10% des malades paralysés décèdent par défaillance de leurs muscles respiratoires. En 1988, alors que plus de 350 000 enfants étaient paralysés chaque année dans plus de 125 pays endémiques, l'objectif était posé : avoir éliminé en l'an 2000 la transmission des poliovirus partout dans le monde. L'éradication ne put être obtenue à l'échéance : en 2000, 719 cas étaient encore recensés dans le monde, et seuls le continent américain et la région OMS Ouest-Pacifique (Chine, Japon, Australie...) étaient certifiés exempts de polio. Mais le nombre de cas avait drastiquement chuté.

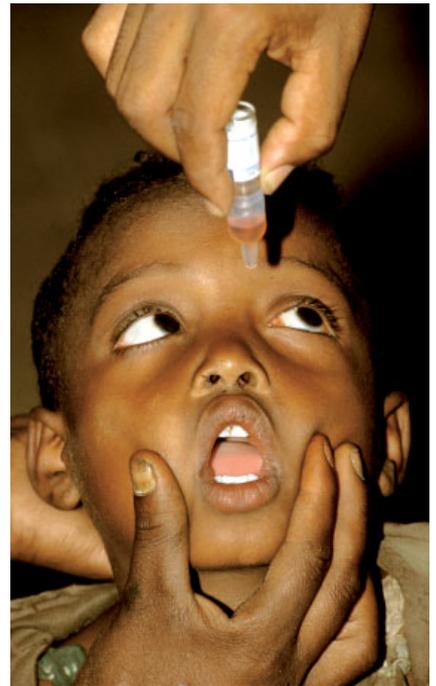
Vaincre le dernier 1%

Aujourd'hui, l'incidence annuelle de la polio ne représente plus que 1% de celle qu'elle était en 1988. Plus de cinq millions de personnes ont été sauvées de la paralysie et marchent normalement grâce à la vaccination antipoliomyélitique. Si 99% du travail a été fait, le 1% restant demeure tenace, et l'objectif d'éradication a été repoussé à la fin 2012. La région OMS Europe (qui



> Dans une école, en Inde

comprend la Turquie et des pays de l'ex-bloc soviétique) a été certifiée exempte de poliomyélite en 2002, et l'un des trois types de poliovirus – le sérotype 2 – a complètement disparu de la planète, mais la maladie sévit encore de façon endémique dans quatre pays : Nigéria, Inde, Pakistan et Afghanistan, et réapparaît régulièrement dans des pays en développement, comme la Chine, qui connaît depuis l'été une flambée inquiétante due à des souches virales provenant du Pakistan. Trois pays sont également considérés prioritaires car on y observe une transmission continue depuis plusieurs mois : Angola, République démocratique du Congo, Tchad. Mais des nouvelles très positives proviennent d'Inde, qui pourrait être le premier des quatre pays d'endémie actuels à éradiquer la poliomyélite due au virus endémique. Un seul cas y a été déclaré depuis le début de l'année (contre 39 en 2010 et 750 en 2009), et chaque nouveau cas de polio serait traité comme "un cas d'urgence en matière de santé publique" assurait en octobre dernier le ministre indien de la Santé, Ghulam Nabi Azad. ■



> Vaccination orale contre la poliomyélite en Éthiopie

À l'Institut Pasteur, le Centre Collaborateur de l'O.M.S de recherche sur les Entérovirus et les Vaccins Viraux participe à l'effort global d'éradication de la poliomyélite.

CONFÉRENCES

Conférences culturelles

> Jeudi 15 décembre 2011, 15h00

Louis Pasteur, un artiste méconnu

Par **Stéphanie Colin**, conférencière du Musée Pasteur

Découvrez une facette méconnue de Louis Pasteur, qui dans ses jeunes années, signa 40 pastels et dessins.

> Jeudi 19 janvier 2012, 15h00

Petite histoire de l'art – grande histoire de France – la sculpture d'édition dans l'appartement de Monsieur Pasteur

Par **Anne Pingot**, conservateur général au Musée d'Orsay

Au Musée Pasteur, des réductions en bronze de marbres exposés au musée d'Orsay témoignent de l'accord de Louis Pasteur pour l'art officiel et pour l'histoire de son pays.

> Jeudi 16 février 2012, 15h00

Louis Pasteur : un Homme, une Œuvre

Par **Muriel Hilaire-Soule**, conservateur du Musée Pasteur

Révolutionnaire en science, Louis Pasteur se montrera plus conventionnel dans sa vie privée. Rencontez avec l'homme intime et le savant.

Conférence scientifique

> Mardi 7 février 2012 – 14h30

Le staphylocoque doré : un ennemi intime à deux visages

Par **Tarek Msakel**, Unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif

Cause majeure d'infections nosocomiales, *Staphylococcus aureus* est une bactérie qui mène deux modes de vie. L'un inoffensif, l'autre constituant un problème croissant de santé publique.

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 Théret

Rédactrice en chef: Corinne Jamma

Ont participé à la rédaction de ce numéro:

Sabine d'Andrea, Francis Delpeyroux, Marion Doucet,

Fabien Fauchereau, Muriel Hilaire, Annick Perrot

Direction artistique, réalisation: BRIEF

Crédit photos: Marc Grandadam/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.aiderpasteur.fr

Jean-Pierre Jouyet, président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur

Jean-Pierre Jouyet a été élu président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur en juillet dernier.

Diplômé de l'Institut d'études politiques de Paris, ancien élève de l'École nationale d'administration (Promotion Voltaire), Inspecteur général des finances, Jean-Pierre Jouyet a été secrétaire d'État, chargé des affaires européennes de 2007 à 2008, avant d'être nommé président de l'Autorité des marchés financiers, poste qu'il occupe depuis cette date.

Après un début de carrière au sein de l'inspection générale des finances, Jean-Pierre Jouyet a rejoint en 1991, puis dirigé de 1994 à 1995, le cabinet de Jacques Delors, président de la Commission européenne. Directeur adjoint du cabinet du Premier Ministre de 1997 à 2000, il est alors nommé directeur du Trésor, avant de devenir chef du service de l'Inspection générale des finances de 2004 à 2007. Jean-Pierre Jouyet a déjà occupé les fonctions de vice-président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur de 2005 à 2007.

Le conseil d'administration de l'Institut Pasteur, dont les membres sont bénévoles, se prononce sur les orientations stratégiques de l'Institut, vote son budget, approuve ses comptes et nomme le directeur général après consultation par son président de chacun des membres du conseil scientifique et des responsables de départements scientifiques.



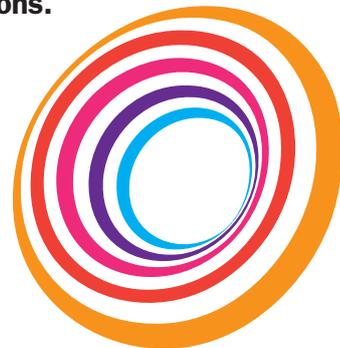
PASTEURDON 2011



merci !

L'édition 2011 du Pasterdon a permis de collecter plus d'un million d'euros de promesses de dons.

« Je me réjouis de ce très fort soutien et je tiens à remercier vivement tous les généreux donateurs qui ont contribué à ce beau succès, précise Alice Dautry, directrice générale de l'Institut Pasteur ». Merci aussi à tous ceux qui sont venus à l'Institut Pasteur lors des Journées Pasterdon.



AGRÉÉE PAR

