

ÉDITO

VOTRE SOUTIEN EST LA CLÉ DES SUCCÈS DE DEMAIN



Vous le savez, l'Institut Pasteur est engagé dans la lutte contre de nombreuses maladies, grâce à ses 1 500 chercheurs répartis dans 130 laboratoires de recherche et

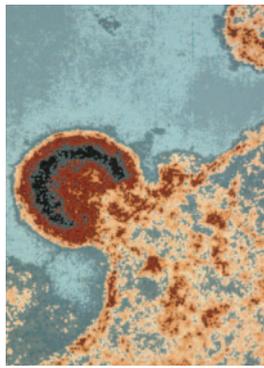
16 plateformes technologiques de très haut niveau. À cette force de frappe concentrée en un même lieu à Paris s'ajoute la richesse d'un Réseau International unique au monde, doté de 32 instituts situés sur les cinq continents. Ces Instituts Pasteur à l'étranger sont source d'importantes avancées biomédicales. Il peut s'agir d'un nouveau traitement contre une maladie très invalidante (*lire p.2*) ou encore de nouveaux outils de lutte contre ce fléau planétaire majeur qu'est le paludisme (*lire p.8 et 10*).

De telles avancées sont portées par une volonté de recherche qui a toujours une origine : l'espoir. Le Pr Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de médecine pour avoir isolé le virus du sida en 1983 à l'Institut Pasteur, nous a confié le sien : tendre vers la guérison du sida. L'utopie d'hier s'est transformée en objectif de recherche (*lire p.3*).

Pour que nos chercheurs accomplissent cet objectif et bien d'autres concernant de graves maladies (méningites, hépatites, maladies du cerveau, cancers ...), leur volonté doit s'accompagner de moyens. Je ne peux donc que souligner une fois encore l'importance de votre soutien et vous remercier très sincèrement pour le rôle primordial que vous jouez à nos côtés.

● Pr Christian Bréchet,
Directeur général de l'Institut Pasteur

RECHERCHE PASTEURIENNE 2013



Des espoirs, des victoires, un combat



Ces derniers mois ont été particulièrement riches en avancées biomédicales et en actions de santé publique accomplies par les équipes de l'Institut Pasteur. Les nombreux prix scientifiques qui ont récompensés les chercheurs pasteurien témoignent de l'excellence de leurs travaux. Plusieurs instituts membres

du Réseau international des Instituts Pasteur ont par ailleurs considérablement renforcé leurs capacités. Il nous a paru important de revenir sur quelques-uns des moments forts de l'année écoulée, car c'est en grande partie grâce à votre soutien que ces succès ont pu être réalisés.

SUITE P. 2



07 HISTOIRE

Jules Bordet



10 INTERNATIONAL

L'Institut Pasteur de Tunis
a célébré ses 120 ans



11 LE POINT SUR...

Les collections
de microbes



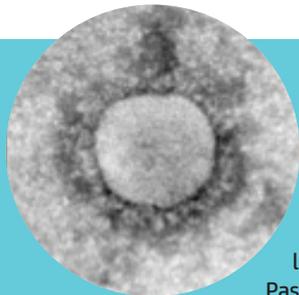
Nouveau coronavirus : l'Institut Pasteur mobilisé

L'Institut Pasteur a mobilisé ses équipes pour identifier et confirmer les suspicions d'infections respiratoires aiguës liées au nouveau coronavirus (MERS-CoV), dans le cadre de sa mission de surveillance des virus respiratoires sur le territoire français. Le

travail concerté du Centre national de référence des virus *Influenzae* (grippe) et de la Cellule d'intervention biologique d'urgence permet à l'Institut Pasteur de répondre 24h sur 24 et 7 jours sur 7 à la demande des autorités sanitaires, face à un virus inconnu auparavant. Les cas

jusqu'ici confirmés en France l'ont été par l'Institut Pasteur. Il s'agissait de deux personnes hospitalisées dans le Nord de la France en mai 2013 – dont une est décédée – et qui avaient voyagé dans la péninsule arabique où sévit particulièrement le nouveau virus. ●

UN VIRUS TROP PEU TRANSMISSIBLE À CE STADE POUR DÉCLENCHER UNE ÉPIDÉMIE MONDIALE



Une équipe de l'Institut Pasteur* a indiqué en juillet 2013 que le coronavirus MERS-CoV, n'était pas, sous sa forme actuelle, en mesure de provoquer une épidémie mondiale. Pour autant, ce scénario n'est pas à exclure, la transmissibilité

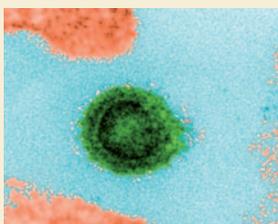
du virus pouvant augmenter à l'occasion de mutations du virus ou de grands rassemblements de population. En conséquence, les chercheurs rappellent qu'il est urgent d'identifier l'animal réservoir du virus pour enrayer la transmission vers l'homme, et de maintenir une surveillance mondiale des cas suspects pour diagnostiquer, traiter et isoler le

plus tôt possible les nouveaux patients. Le coronavirus Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) est un virus respiratoire appartenant à la même famille que celui du SRAS qui a sévi en 2003. L'infection par le MERS-CoV est à l'origine de manifestations respiratoires associées à une mortalité élevée, de l'ordre de 60%. Le virus touche

principalement les personnes déjà fragilisées par des maladies chroniques ou immunodéprimées. Le MERS-CoV est aujourd'hui considéré comme un virus émergent. Au 9 janvier 2014, l'OMS signalait avoir été informée depuis septembre 2012 de 178 cas confirmés d'infection par le MERS-CoV, parmi lesquels 75 décès. ●

*Unité d'Épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur à Paris, dirigée par Arnaud Fontanet.

Dengue : une maladie à combattre



Virus de la dengue de type 1

Initialement présente dans les zones tropicales et subtropicales, la dengue a désormais touché l'Europe où les premiers cas autochtones ont été recensés en 2010.

L'incidence de cette maladie dite "ré-émergente" progresse actuellement de manière très importante. L'OMS estime à 50 millions le nombre de cas annuels, dont 500 000 cas de dengue hémorragique mortels dans plus de 20 % des cas.



La nature est souvent plus complexe qu'on ne l'imagine. C'est ce qui ressort d'études menées sur des moustiques récoltés en Thaïlande et sur leur transmission des virus de la dengue, une maladie tropicale très répandue, souvent invalidante et parfois mortelle. Les chercheurs pasteurien et leurs collègues

à Bangkok* ont découvert des facteurs génétiques rendant les moustiques plus ou moins aptes à transmettre ces virus. Ils ont eu la surprise de constater que l'effet de certains de ces facteurs dépend du type de virus en contact avec l'insecte : un facteur de résistance contre une souche virale donnée peut se changer en facteur

de sensibilité envers une autre souche. La transmission des virus semble donc le fruit d'une interaction très complexe entre les facteurs génétiques du moustique et ceux du virus. Ces découvertes ouvrent des perspectives pour le développement de stratégies visant à bloquer la transmission des virus de la dengue par le moustique. ●

* Étude menée par Louis Lambrechts, responsable du groupe Interactions Virus-Insectes (Institut Pasteur / CNRS), en collaboration avec l'Afrims (Armed Forces Research Institute of Medical Sciences) à Bangkok, Thaïlande.



Pr Françoise Barré-Sinoussi.
Prix Nobel de médecine 2008.
Présidente de la Société Internationale sur le Sida. Chef d'unité à l'Institut Pasteur

Vers une guérison du sida ?

À l'occasion des 30 ans de la découverte du virus du sida à l'Institut Pasteur, le Pr Françoise Barré-Sinoussi – récompensée pour cette avancée par le prix Nobel de médecine – répondait en mai dernier à quelques-unes de nos questions.

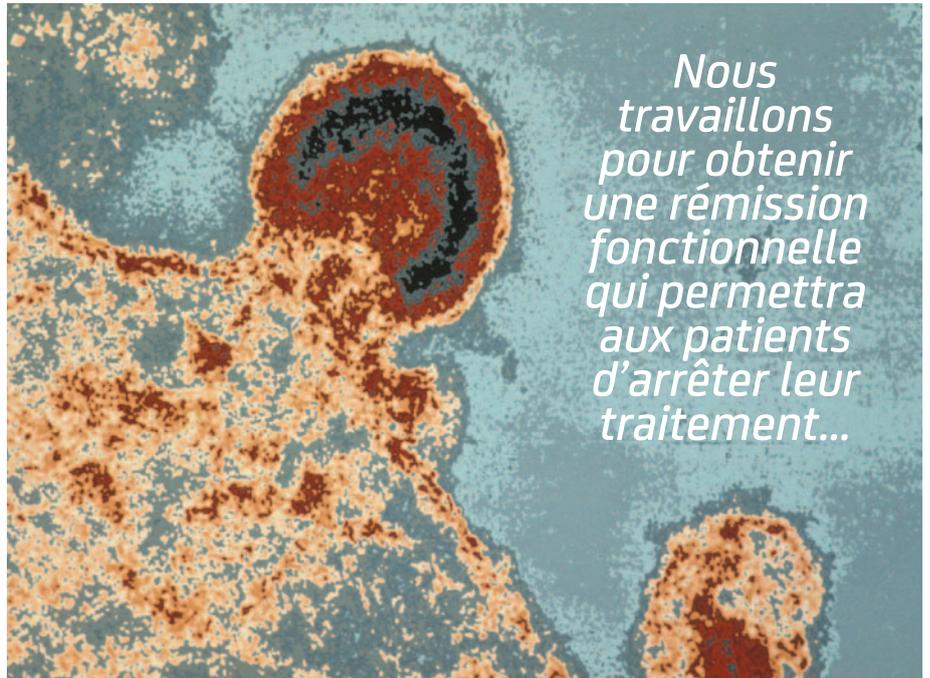
Votre laboratoire a participé à l'étude ANRS Visconti publiée récemment, qui fait état de 14 patients ayant pu arrêter leur traitement. De quoi s'agit-il ?

Ce sont des patients qui ont été traités très précocement, environ 10 semaines après le début de l'infection. Au bout de 3 ans, ils avaient une charge virale indétectable et une interruption thérapeutique a été proposée. Sans traitement depuis 7,5 ans en moyenne, ils ont toujours une charge virale indétectable, et un niveau extrêmement bas de réservoirs viraux – cellules où le virus reste à l'état latent et se réactive à l'arrêt du traitement. Le traitement précoce a donc limité l'établissement des réservoirs et la propagation du virus. Un réseau d'équipes françaises étudie ces patients pour comprendre les mécanismes précis de ce contrôle particulièrement efficace.

Vous avez lancé l'initiative "Vers une guérison du sida" avec la Société Internationale sur le Sida. Un tel objectif pourrait donc être atteint ?

Je ne sais pas dans combien de temps nous pourrons parler de guérison du sida, mais si nous ne tentons rien, nous ne l'aurons jamais ! Je ne suis pas sûre personnel-

lement que nous parvenions à la guérison complète avec élimination du virus, mais je suis persuadée que nous réussirons à obtenir la "rémission fonctionnelle" qui permettra aux patients d'arrêter leur traitement sans pour autant développer de sida, à l'image des patients Visconti. ●



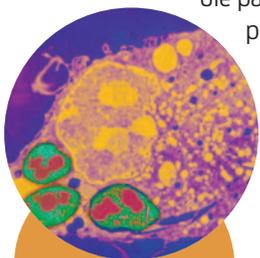
Nous travaillons pour obtenir une rémission fonctionnelle qui permettra aux patients d'arrêter leur traitement...

Un nouveau traitement de la leishmaniose cutanée ?

Chaque année dans le monde, 1,5 millions de personnes sont atteintes de leishmaniose cutanée, notamment les populations les plus défavorisées dans les pays en développement, et en particulier les enfants. Cette maladie parasitaire provoque des plaies terribles laissant des marques indélébiles. « Pour de nombreux patients, les cicatrices gênent une stigmatisation

sociale très prolongée au travail ou à l'école », a expliqué le Pr Hechmi Louzir, Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis*, où une étude sur 375 patients menée avec l'Institut Pasteur à Paris et des chercheurs américains vient de montrer l'efficacité d'une crème antibiotique pratiquement dénuée d'effets secondaires. Les traitements actuels, à base de sels d'antimoine administrés par injections générales ou dans la lésion, contiennent des métaux lourds toxiques. De nombreux professionnels de santé hésitent

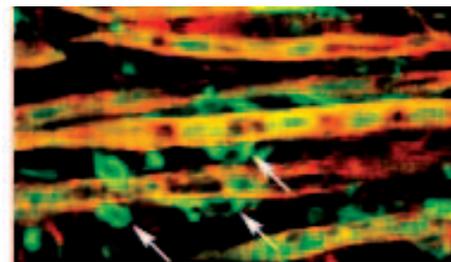
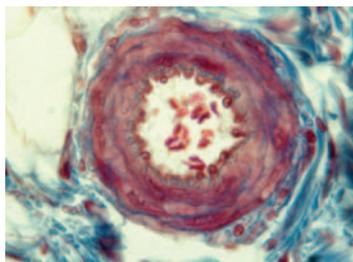
à les utiliser et certains patients préfèrent brûler les lésions avec de l'acide de batterie ou des machettes chauffées au rouge. « Une crème sûre, efficace et d'utilisation simple, pourrait transformer le traitement de la leishmaniose cutanée dans le monde », souligne le Pr Afif Ben Salah, principal investigateur de l'étude. La crème testée va bénéficier d'une procédure accélérée d'évaluation aux États-Unis. ●



Macrophage infecté par le parasite *Leishmania*.

* Membre du Réseau International des Instituts Pasteur, l'Institut Pasteur de Tunis (voir p.10) est centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la recherche et la formation sur les leishmanioses.

Lire aussi nos Actualités recherche-santé page 8



La médaille d'or du CNRS 2013 décernée à Margaret Buckingham

La récompense scientifique française la plus prestigieuse – la médaille d'or du CNRS – a été décernée à Margaret Buckingham, directrice de recherche de classe exceptionnelle émérite au CNRS et professeur émérite à l'Institut Pasteur.

Ses travaux de recherche ont permis des avancées majeures dans le domaine de la myogenèse (formation des muscles), de la cardiogenèse (formation du cœur) et sur les cellules souches. Outre leur apport aux connaissances fondamentales, ses découvertes auront un impact majeur notamment sur les thérapies utilisées pour la régénération musculaire et la compréhension des malformations congénitales cardiaques chez l'homme.

Écossaise d'origine, Margaret Buckingham est franco-britannique. Née le 2 mars

1945, elle est diplômée de l'Université d'Oxford (Royaume-Uni) et titulaire d'un Doctorat en biologie, obtenu en 1971. De 1971 à 1974, elle effectue son stage post-doctoral en France à l'Institut Pasteur sous la direction du Professeur François Gros. En 1975, elle est recrutée au CNRS et crée une équipe de recherche autonome. Elle devient directrice de recherche au CNRS en 1981 et est nommée professeur de l'Institut Pasteur en 1992, tout en poursuivant ses recherches au CNRS. En 1987, elle prend la direction du laboratoire Génétique moléculaire du développement à l'Institut Pasteur jusqu'en 2010. Elle est directrice du département Biologie Moléculaire de l'Institut Pasteur



de 1990 à 1994 et de son département Biologie du Développement de 2002 à 2006.

Margaret Buckingham, qui a reçu la médaille d'argent du CNRS en 1999, est membre de l'Académie des Sciences en France et de l'Académie des Sciences des États-Unis. Également membre de la Royal Society depuis 2013 et de l'Academia Europaea depuis 1998, elle a obtenu le Prix Jaffé de l'Académie des Sciences en 1990 et le Prix de l'American Society for Developmental Biology en 2010. Chevalier de la Légion d'Honneur en 2002, Margaret Buckingham a été élevée au grade d'officier de l'ordre national du Mérite en 2008. ●

... et la médaille d'argent à Lluís Quintana-Murci

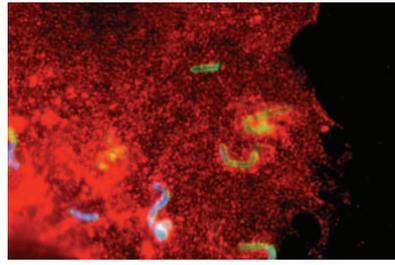


La Médaille d'argent du CNRS distingue un chercheur pour l'originalité, la qualité et l'importance de ses travaux, reconnus sur le plan national et international.

Parmi les lauréats de cette distinction, figure Lluís Quintana-Murci, responsable de l'unité Génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur, dont les travaux portent sur l'étude de la variabilité génétique des populations humaines, afin de mieux comprendre leurs histoires démo-

graphiques, et sur l'étude des effets de la sélection naturelle sur le génome humain, en particulier sur des gènes impliqués dans la réponse immunitaire.

Ses recherches, à l'interface entre génétique des populations, épidémiologie et santé humaine, biologie évolutive et sciences humaines, permettent de mieux comprendre notre adaptation biologique aux agents infectieux et notre susceptibilité actuelle aux maladies infectieuses. ●



Pascale Cossart distinguée par le prix Balzan 2013

Prix international distinguant des scientifiques d'excellence, le Prix Balzan récompense chaque année quatre thématiques différentes, deux dans la catégorie des lettres, des sciences morales et des arts et deux dans celle des sciences physiques, mathématiques, naturelles et médicales. Cette année, trois Français ont été distingués par ce prix prestigieux. Parmi eux, Pascale Cossart, responsable à l'Institut Pasteur de l'unité des Interactions bactéries-cellules (Inserm U604, INRA USC2020), à qui

le prix pour les "maladies infectieuses : recherches fondamentales et aspects cliniques" a été attribué. Ce dernier récompense ses contributions fondamentales dans le domaine de la biologie moléculaire des bactéries et de leurs interactions avec les cellules hôtes.

Ses recherches ont permis des progrès significatifs dans la compréhension des mécanismes qui sont à la base des maladies infectieuses, et elles permettent d'envisager de nouvelles approches pour les combattre. ●



Pierre-Marie Lledo lauréat du Grand Prix 2013 de la fondation Prince Louis de Polignac



La Fondation Prince Louis de Polignac, créée en 1997 par le Prince Louis de Polignac et Mme le juge Irène Daurelle, a pour but de promouvoir la culture française et européenne et de contribuer au développement de la science. Elle remet un prix de recherche sur proposition de l'Académie de sciences.

Pierre-Marie Lledo, responsable de l'unité Perception et mémoire, a été distingué pour ses travaux de recherche sur la plasticité cérébrale. L'ensemble de ses travaux contribue à l'avancée des connaissances sur les mécanismes moléculaires et cellulaires qui déterminent la migration et le destin des nouveaux neurones à partir de cellules souches. ●

Bien d'autres prix ont été remis en 2013 à des scientifiques pasturiens pour récompenser la qualité de leurs travaux de recherche, parmi lesquels le Prix Claude Paoletti 2013 à **Jérôme Gros** (responsable du Groupe à 5 ans Morphogénèse chez les vertébrés supérieurs), le Prix René et Andrée Duquesne à **Pierre-Jean Corringer**

(responsable de l'unité Récepteurs-canaux), le Prix Georges, Jacques et Elias Canetti à **François-Xavier Weill** (responsable de l'unité des Bactéries pathogènes entériques et du Centre national de référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*), le prix Pasteur Valléry-Radot à **Carla Saleh** (responsable de l'unité Virus et interférence ARN), et à **Philippe Bastin**

(responsable de l'unité Biologie cellulaire des trypanosomes)... Deux prix médicaux de la Fondation de France, le prix Thérèse Lebrasseur et le prix Georges Zermati, ont par ailleurs été remis respectivement à **Marc Delarue** (responsable de l'unité de Dynamique structurale des macromolécules) et à **Philippe Bastin** (responsable de l'unité de Biologie cellulaire des Trypanosomes). ●

Le Réseau International des Instituts Pasteur est un réseau unique au monde, riche de 32 instituts sur les cinq continents unis par des valeurs communes, de nombreux échanges d'idées, de personnes, de savoir-faire et de connaissances.

Retour sur quelques faits marquants des derniers mois.



Visite présidentielle : l'Institut Pasteur de Shanghai s'agrandit

Créé en 2004, l'Institut Pasteur de Shanghai – Académie des Sciences de Chine (IPS-CAS) a inauguré le 26 avril 2013, en présence du Président de la République française, Monsieur François Hollande, son nouveau site dans le centre de Shanghai, sur le campus des Instituts des Sciences Biologiques de la ville. L'Institut triple ainsi sa superficie, avec 16 000 m² de locaux, financés par l'Académie des Sciences de Chine.



Monsieur François Hollande avec les équipes de l'Institut Pasteur de Shanghai.

Doté de 23 équipes de recherche, il ambitionne de recruter sept nouvelles équipes d'ici 2015 et d'être à la pointe de la technologie en matière de plateformes de recherche et développement. Aujourd'hui, 251 personnes contribuent à ses recherches sur les mécanismes, la réponse immunitaire et les stratégies de traitements des maladies infectieuses. Elles devraient être 400 en 2015. ●

ÉQUIPEMENT

Un laboratoire mobile au Cambodge pour mieux lutter contre le paludisme

À l'Institut Pasteur du Cambodge, l'unité d'Épidémiologie Moléculaire du Paludisme a développé un laboratoire mobile permettant de détecter et de traiter les sujets infectés par les parasites du paludisme. **Les analyses par "PCR en temps réel" sont ainsi effectuées directement sur le terrain, au plus près de la population cambodgienne, à partir d'échantillons de sang prélevés au bout du doigt et recueillis sur papier buvard.** Les parasites peuvent aussi être cultivés et leur sensibilité aux anti-paludiques testée *in vitro*. Ce laboratoire mobile, opérationnel depuis octobre 2012, est parfaitement autonome. ●



3
Instituts Pasteur
ont commémoré
leur anniversaire
en 2013

- L'Institut Pasteur du **Cambodge - 60 ans**
- L'Institut Pasteur de **Saint-Petersbourg - 90 ans**
- L'Institut Pasteur de **Tunis - 120 ans**, voir page 10

L'Institut Pasteur de la Guyane inaugure un bâtiment dédié à la recherche

L'inauguration d'un bâtiment entièrement dédié à la recherche, rénové dans le cadre du programme européen Stronger, a eu lieu le samedi 14 décembre 2013 à l'Institut Pasteur de la Guyane en présence, notamment, de Madame la Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Stronger est un programme scientifique coordonné par l'Institut Pasteur de la Guyane dont l'objectif est de renforcer les capacités de recherche médicale existantes dans le département pour mieux répondre aux risques sanitaires d'origine infectieuse encourus par la population guyanaise. ●



Institut Pasteur et Université de Hong Kong : un partenariat renouvelé

Hong Kong et l'Institut Pasteur entretiennent des liens privilégiés depuis la fin du 19^e siècle et la découverte par Alexandre Yersin de la bactérie responsable de la peste. Succédant au Centre de recherche « Université de Hong Kong-Pasteur » (HKU-PRC) créé en 1999, le Pôle de recherche HKU-Pasteur a été créé en décembre dernier et devient un laboratoire intégré au Centre de recherche sur la grippe et à l'École de la santé publique de la Faculté de médecine Li Ka Shing. Le pôle HKU-Pasteur comprend des laboratoires de recherche sur la grippe et les virus ; c'est également un centre international de formation. ●



Jules Bordet

Le "Pasteur" de Belgique



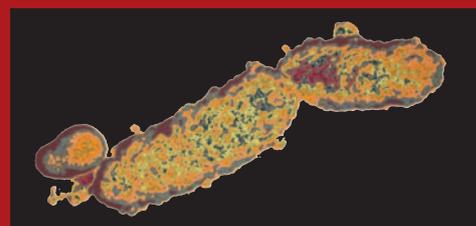
Une bactérie porte son nom. Il reçut un prix Nobel pour ses travaux sur l'immunité. Découvreur en série, l'homme était aussi réputé pour sa grande modestie et son humanité.

Grâce à une bourse du Gouvernement Belge, Jules Bordet entre à 24 ans à l'Institut Pasteur dans le laboratoire d'Elie Metchnikoff, un pionnier de l'immunologie. Nous sommes en 1894, année faste pour les pasteurien : Yersin découvre le bacille de la peste, Roux la sérothérapie antidiphtérique, Calmette celle contre les venins. Le jeune médecin belge, vite adopté par le premier cercle des pasteurien, veillera l'année suivante Louis Pasteur sur son lit de mort. Très vite, il fait des découvertes majeures en immunologie, aux nombreuses applications médicales, qui forgent sa renommée. En 1900, il retourne en Belgique sur proposition du Conseil provincial du Brabant comme



premier directeur de l'institut antirabique et bactériologique de la province, bientôt rebaptisé « Institut Pasteur du Brabant », et reviendra régulièrement donner des cours à l'Institut Pasteur de Paris. Il découvre la bactérie de la coqueluche en 1906 (voir ci-contre). Autre date importante : 1919. En mission aux États-Unis, il apprend que le prix Nobel de médecine lui a été attribué. Premier Belge à recevoir cette récompense, il est accueilli en héros à son retour au pays. Puis paraîtra son *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*, longtemps considéré comme la bible de l'immunologie. De 1934 à 1940, il est appelé à présider le Conseil scientifique de l'Institut Pasteur à Paris. C'est un de ses trois enfants, Paul, qui lui succède ensuite à la direction de l'Institut Pasteur à Bruxelles. Pour les 80 ans du grand homme de science, un honneur mémorable lui est rendu en présence de la reine Elisabeth de Belgique. Et on retient aussi de Jules Bordet l'homme de cœur, qui œuvra pour la protection de l'enfance ou contribua à la création d'une fondation pour l'accès à l'université de jeunes belges défavorisés. Mort à 91 ans, il était resté le dernier des grands disciples de Louis Pasteur. ●

LE BACILLE DE BORDET PÈRE... ET FILS



En 1900, à l'Institut Pasteur à Paris, Jules Bordet observe un bacille de très petite taille présent en abondance dans les expectorations recueillies lors des quintes de toux d'un enfant coquelucheux. Mais il ne parvient pas à le cultiver. Six ans plus tard, à Bruxelles, son fils Paul (celui-là même qui lui succédera à la tête de l'Institut Pasteur du Brabant), âgé de quelques mois, est à son tour atteint de coqueluche. Son père réussit cette fois à isoler le germe, grâce à un milieu de culture conçu avec son collègue Octave Gengou. Il montre aussi que la bactérie contient une toxine nécrosante responsable des lésions des voies respiratoires à l'origine de la toux si caractéristique de l'infection, qui évoque le chant du coq. La découverte du bacille coquelucheux, plus tard baptisé *Bordetella pertussis*, permettra rapidement la mise au point d'un vaccin efficace...

REPÈRES

> 13 juin 1870

Naissance à Soignies (Belgique).

> 1886

Études de médecine à l'Université Libre de Bruxelles.

> 1892

Docteur en médecine.

> 1894-1901

Entre à l'Institut Pasteur à Paris, dans le laboratoire d'Elie Metchnikoff, un pionnier de l'immunologie. Fait les découvertes majeures sur l'immunité, notamment le rôle du "complément". Met au point des méthodes de sérodiagnostic et le diagnostic médico-légal des tâches de sang.

> 1897

Mission sur la peste bovine au Transvaal (Afrique du Sud). Participe à la mise au point d'une méthode d'immunisation contre cette maladie.

> 1901-1940

Directeur de l'Institut antirabique et bactériologique du Brabant à Bruxelles, rebaptisé Institut Pasteur en 1903.

> 1901-1903

Une méthode conçue avec O. Gengou est appliquée au diagnostic de la fièvre typhoïde, de la peste, du charbon et du rouget du porc.

> 1906

Isole le bacille de la coqueluche (*Bordetella pertussis*).

> 1914-1920

Rédige et publie son *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*.

> 1919

Prix Nobel pour ses travaux sur l'immunité.

> 1930

Préside le 1^{er} congrès international de microbiologie, à Paris.

> 1938

Grand-Croix de la Légion d'honneur pour services rendus à la culture française.

> 1934-1940

Préside le Conseil scientifique de l'Institut Pasteur à Paris.

> 1950

Manifestation d'hommage organisée par les Instituts Pasteur de Paris et du Brabant, et l'Université Libre de Bruxelles, en présence de la Reine Elisabeth de Belgique.

> 6 avril 1961

Décès à Bruxelles. Funérailles nationales.

PALUDISME • • • • • • • • • •

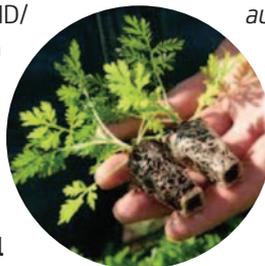
Un outil pour parer une menace majeure

Aucun vaccin n'est disponible contre le paludisme, maladie provoquée par des parasites du genre *Plasmodium* transmis par des moustiques. Près de 40 % de la population mondiale y est exposée et des dizaines de millions de personnes sont touchées chaque année (voir p.9). Depuis une dizaine d'années, l'émergence, dans l'ouest du Cambodge, de parasites résistants aux dérivés de l'artémisinine – dernière génération de traitements disponibles – constitue une menace alarmante. Une des craintes majeures est que les parasites résistants à ces médicaments diffusent en Afrique subsaharienne, région la

plus touchée par le paludisme, comme ce fut le cas par le passé avec les traitements à base de chloroquine ou d'autres antipaludéens. Dans ce contexte inquiétant, une avancée primordiale vient d'être réalisée par des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris, de l'Institut Pasteur du Cambodge, du CNRS et du NIAID/NIH* : ils ont identifié un marqueur moléculaire étroitement associé à la résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine. **Il s'agit d'un outil**

puissant pour détecter les parasites résistants à ces antipaludéens, surveiller leur diffusion, cartographier leur distribution et adapter rapidement les schémas thérapeutiques pour lutter contre le paludisme.

Ces recherches ont bénéficié, en France et au Cambodge, du généreux soutien de la société Natixis. ●



La plante *Artemisia annua*, d'où est extraite l'artémisinine, à la base de la dernière génération d'antipaludéens.

* Équipes de Frédéric Arieu et Odile Puijalon à l'Institut Pasteur à Paris, Didier Ménard à l'Institut Pasteur du Cambodge à Phnom Penh, Françoise Benoit-Vical au CNRS à Toulouse et Rick Fairhurst au NIAID/NIH, à Bethesda, aux États-Unis, leurs collaborateurs ainsi que leurs partenaires Cambodgiens (Centre National de Malariologie).

CHIMIOTHÉRAPIE • • • • • • • • • •

Nos bactéries intestinales en renfort

Les chercheurs* viennent de faire une étonnante découverte : les traitements de chimiothérapie anticancéreuse agissent plus efficacement grâce à la flore intestinale. Composée de 100 000 milliards de bactéries, le "microbiote intestinal" exerce des fonctions cruciales pour notre santé : élimination des substances étrangères à l'organisme (et potentiellement toxiques), maintien à distance de pathogènes, dégradation des

aliments ingérés pour un métabolisme optimal... Il vient d'être démontré que l'efficacité d'une des molécules les plus utilisées en chimiothérapie, la cyclophosphamide, repose en partie sur sa capacité à entraîner le passage de certaines bactéries de la flore intestinale vers la circulation sanguine et les ganglions : elles stimulent alors de nouvelles défenses immunitaires. Et la réponse immunitaire contre ces bactéries va aider le patient à lutter encore mieux

contre sa tumeur. Ce qui était donc considéré comme un effet secondaire du traitement – la perturbation de l'équilibre normal du microbiote – s'avère en réalité très utile... Mieux encore : les bactéries "bénéfiques" à la réponse immunitaire anti-tumorale ont été identifiées. Il peut désormais être envisagé d'en fournir à l'avenir à des patients sous chimiothérapie, *via* des pro-ou pré-biotiques et/ou une alimentation spécifique. ●

* Équipe française dirigée par le Pr Laurence Zitvogel à l'Institut Gustave Roussy, directrice de l'Unité Inserm 1015 « Immunologie des tumeurs et immunothérapie », en collaboration étroite avec l'Institut Pasteur (Dr Ivo Gomperts Boneca, Unité « Biologie et génétique de la paroi bactérienne ») et des chercheurs de l'INRA (Dr Patricia Lepage et Dr Joël Doré), unité « MICrobiologie de l'ALimentation au Service de la Santé Humaine ».



À la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence de l'Institut Pasteur.

SANTÉ PUBLIQUE • • • • • • • • • •

Nouveau-nés morts à Chambéry

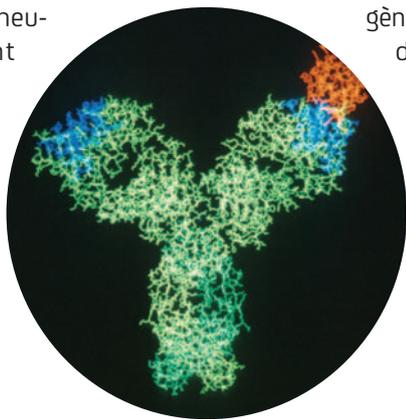
Après le décès de trois nourrissons à l'hôpital de Chambéry (Savoie), l'Institut Pasteur a été choisi pour analyser les souches et identifier l'agent bactérien responsable de la contamination des poches de nutrition incriminées. La Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence de l'Institut Pasteur, dirigée par Jean-Claude Manuguerra, a révélé la pré-

sence d'une nouvelle espèce bactérienne, très probablement d'origine environnementale, appartenant à la famille des entérobactéries. À l'heure où nous imprimions ce document, l'équipe travaillait au séquençage du génome complet de la bactérie par les plus récentes techniques haut débit, afin de caractériser plus précisément cette nouvelle espèce. ●

FONCTIONNEMENT

Comment agissent **les anticorps** ?

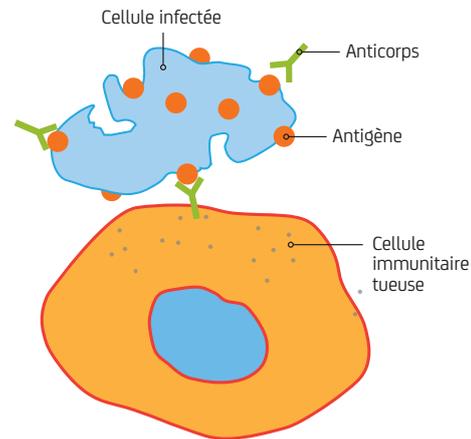
Des milliards d'anticorps différents circulent dans notre corps. Ils sont des éléments essentiels de notre système naturel de défense, le système immunitaire. Chacun est une protéine complexe représentée en Y. Les deux "bras" ou pointes de la "fourche" sont variables d'un anticorps à un autre et servent à neutraliser tout élément étranger ou indésirable (bactérie, virus, parasite, toxine ou encore cellule cancéreuse...). Pour cela, l'anticorps reconnaît sur cet élément une molécule ou structure particulière : sa cible, appelée "antigène". Un même élément étranger ou indésirable arbore généralement plu-



Structure en trois dimensions d'un anticorps (vert) fixant un antigène (rouge).

sieurs antigènes, correspondant à autant d'anticorps. Ceci explique la diversité phénoménale des anticorps présents dans notre organisme. Ils se tiennent "prêts" à bloquer un très grand nombre de microbes, de toxines... Le troisième bras de l'anticorps quant à lui – le "pied" du Y – sert d'adaptateur entre l'antigène ciblé par l'anticorps et des éléments actifs du système immunitaire (cellules tueuses par exemple, voir schéma). Deux mécanismes majeurs peuvent être mis en jeu :

- la réaction en cascade dite "du complément", impliquant un ensemble de protéines qui s'assemblent sur l'an-



Destruction d'une cellule infectée par le système immunitaire.

ticorps et permettent de détruire des bactéries, par exemple, et de faciliter leur élimination ;

- le recrutement de cellules immunitaires, qui possèdent des molécules reconnaissant les anticorps (récepteurs pour les anticorps). Ces cellules sont alors spécifiquement activées contre l'élément à éliminer et ont à leur disposition plusieurs mécanismes pour induire sa destruction. ●

FOCUS

Quel est l'impact humain du **paludisme** ?

Actuellement, 3,4 milliards de personnes sont exposées au risque de paludisme dans le monde, d'après le rapport 2013 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur cette maladie parasitaire, paru en décembre dernier.

L'OMS estime qu'en 2012, 207 millions de cas et 620 000 décès ont été causés par le paludisme. Les mesures de prévention et de lutte au niveau mondial ont permis de réduire de 45 % le taux de mortalité depuis 2000.

« Ces progrès remarquables ne sont pas une raison pour relâcher nos efforts : en chiffres absolus, le nombre des cas de paludisme et des décès ne baisse pas aussi vite qu'il le pourrait », a souligné le Dr Margaret Chan, Directeur général de l'OMS. « Le fait que tant de personnes contractent l'infection et meurent après avoir été piquées par des moustiques est l'une des grandes tragédies du XXI^e siècle. »

L'OMS souligne que des millions de personnes n'ont toujours pas accès au diagnostic et à des traitements de qualité garantie, en



Enfant atteint du paludisme en Éthiopie.

particulier dans les pays qui n'ont pas un système de santé solide. La situation du paludisme est aussi menacée par l'émergence de la résistance des parasites à l'artémisinine (dernière génération de médicaments antipaludéens, voir p.8), détectée dans quatre pays d'Asie du Sud-Est, et celle de la résistance des moustiques aux insecticides, déclarée dans au moins 64 pays. « Au cours des 10 à 15 prochaines années, le monde aura besoin d'outils et de

techniques innovantes, ainsi que d'approches stratégiques pour pérenniser et accélérer les progrès », a déclaré le Dr Robert Newman, Directeur à l'OMS du Programme mondial de lutte antipaludique. ●

TUNISIE • • • • • • • • • •

L'Institut Pasteur de Tunis a **célébré ses 120 ans**

Créé en 1893, l'Institut Pasteur de Tunis (IPT) est l'un des plus anciens Instituts Pasteur du monde – le deuxième créé hors de France (après Saïgon). Il fut auréolé de gloire en 1928 lorsque Charles Nicolle*, qui le dirigeait depuis 1903, reçut le Prix Nobel de Médecine. L'IPT joue aujourd'hui un rôle important en santé publique en Tunisie et dans la région, avec son Centre de vac-



ination et de conseils aux voyageurs, ses Centres régionaux OMS (poliomyélite, rougeole) et son Centre de recherche

et formation sur les leishmanioses. Neuf laboratoires se consacrent par ailleurs à l'épidémiologie et à l'immunologie de plusieurs maladies infectieuses, à certaines maladies génétiques ou encore à l'étude des venins. Pour son 120^e anniversaire, l'IPT a organisé des événements grand public (conférences, ateliers, exposition...) et un colloque scientifique international qui a réuni plus de 350 participants. ●

Voir « Charles Nicolle, le savant malgré lui », La lettre de l'Institut Pasteur n°73 (mai 2011).

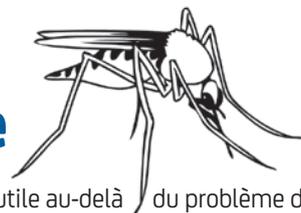
SÉNÉGAL • • • • • • • • • •

Lutte renforcée **contre le paludisme**

A l'Institut Pasteur de Dakar, il est désormais possible, par un simple prélèvement sanguin au bout du doigt, d'effectuer un test rapide d'immunité contre *Plasmodium*, parasite responsable du paludisme, de détecter le niveau d'anticorps et de contribuer à adapter efficacement chez des personnes à risque les mesures de prévention et de traitement. Cette remarquable avancée au bénéfice des populations sénégalaises

a été rendue possible par une stratégie découlant d'études menées pendant plusieurs années par les équipes de l'Institut Pasteur de Dakar et de l'IRD (Institut pour la Recherche et le développement) dans deux villages du Sénégal, Dielmo et Ndiop. Pour l'appliquer, un équipement nommé "analyseur multiplex" était nécessaire et vient d'être acquis par l'Institut Pasteur de Dakar grâce à un financement du Rotary international. Cette technologie sera d'ail-

leurs utile au-delà du problème du paludisme, comme le souligne Amadou Sall, Directeur scientifique de l'Institut Pasteur de Dakar, « ce type d'appareil permet de faire gagner du temps en passant de cinquante à une étape. Cette technologie va donc nous aider dans le domaine du diagnostic de certaines épidémies. Plusieurs maladies pourront être diagnostiquées en même temps par leurs biomarqueurs spécifiques. » ●



ASIE • • • • • • • • • •

Sus aux **encéphalites infectieuses**

« **M**ieux diagnostiquer pour mieux soigner et prévenir les encéphalites infectieuses en Asie du Sud-Est ». C'est le mot d'ordre de l'important programme "SEAE" (South East Asia encephalitis), inauguré lors d'une réunion régionale en novembre 2013 à Ventiane (Laos). L'encéphalite – inflammation aiguë du système nerveux central associée à des troubles neu-

rologiques potentiellement mortelle et source de séquelles neuropsychiques sévères – est responsable d'hospitalisation d'enfants parmi les plus graves et fréquentes en Asie. Ses causes sont le plus souvent infectieuses, au premier rang desquelles la dengue, l'encéphalite japonaise et l'entérovirus 71, qui représentent des problèmes majeurs de santé publique. Mais l'origine infectieuse exacte des encéphalites reste inconnue dans plus de 60 % des cas ! Pour pallier ce manque de connaissance, en 2012, une initiative associant cinq pays du Sud-Est asiatique (Cambodge, Laos, Vietnam,

Thaïlande, Indonésie) et la France a été lancée en mobilisant les autorités nationales de santé des pays partenaires, de grands sites hospitaliers et universitaires, et des institutions de recherche publiques et privées à l'international* – dont l'Institut Pasteur. Déjà en cours au Cambodge, au Laos et au Vietnam, le programme SEAE vise à identifier et caractériser les agents pathogènes connus et inconnus en cause, renforcer les capacités de diagnostic et de soin, et aider les autorités sanitaires nationales et régionales à mieux définir leurs politiques de prévention et de stratégie vaccinale. ●



Institut Pasteur du Cambodge.

* L'Institut Pasteur, le Réseau International des Instituts Pasteur, l'Inserm, le Cirad, l'IRD, l'université Aix-Marseille, la Fondation Mérieux, l'université d'Oxford, le Wellcome Trust – avec le soutien de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) et de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE).

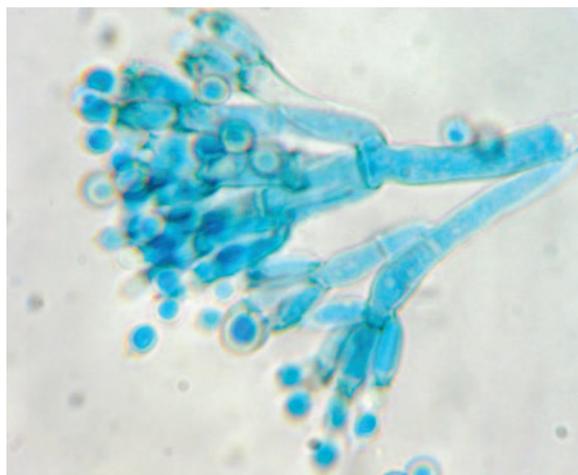
Les collections de microbes

Un très précieux répertoire pour les biologistes d'aujourd'hui

Plus de deux millions de souches microbiennes sont conservées dans les 640 "collections" répertoriées au Centre mondial de données pour les micro-organismes. Pourquoi stocker toutes ces bactéries, champignons et autres virus ?

L'intérêt est majeur pour certaines recherches biomédicales portant sur des microbes pathogènes : pour savoir par exemple à quelle époque sont apparues les premières résistances aux antibiotiques chez une bactérie, ou encore pour évaluer si un vaccin contre un agent pathogène est plus ou moins efficace aujourd'hui qu'au moment de son lancement.

Mais à cause des agents pathogènes responsables des maladies infectieuses, les micro-organismes ont mauvaise réputation. Pourtant, il y a de "bons microbes". Ce sont par exemple des champignons – certaines espèces de moisissures du genre *Penicillium* – qui synthétisent la pénicilline, un des premiers antibiotiques, toujours très utilisé aujourd'hui. Et les microbes ont un intérêt bien au-delà du champ de la médecine, comme dans le domaine alimentaire puisque nous mangeons régulièrement des produits faits avec des micro-organismes (pain, fromages, vin).



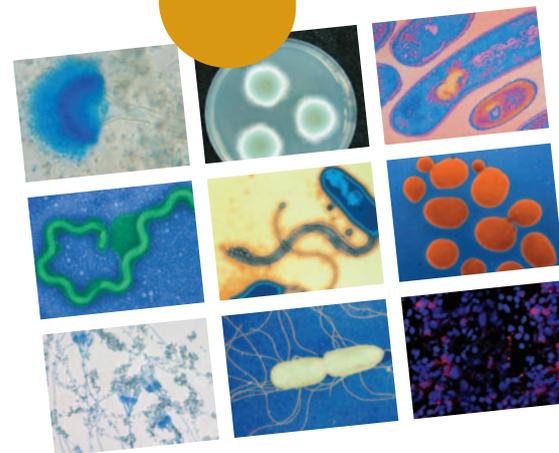
Penicillium raquefortii, « moisissure » du roquefort.

de micro-organisme utile : le champignon *Bjarkandera adusta*. Il a la propriété de dégrader les colorants industriels contenus dans les eaux usées, qui sont alors décolorées et détoxifiées. Aucune méthode physico-chimique tolérable par l'environnement n'avait permis un tel résultat.

Médecine, alimentation, environnement... Il y a sans doute aujourd'hui dans toutes les collections du monde des micro-organismes dont on découvrira demain les incroyables propriétés, au bénéfice des hommes et de la société.

Pour les "collectionner", différentes méthodes de stockage et de conservation sont utilisées : la dessiccation (la moins performante des techniques sur le long terme), la lyophilisation, la cryopréservation (à -80°C dans des congélateurs ou à -196°C dans l'azote liquide par exemple) ou encore la préservation sous huiles pour certains champignons. Les collections de microbes ressemblent à de vastes armoires pleines de casiers où sont rangées de petites fioles soigneusement étiquetées ou à des pièces pleines de congélateurs aux contenus assez semblables... mais gelés. Un patrimoine pour l'humanité. ●

* Une bactérie conservée à la Collection des bactéries de l'Institut Pasteur.



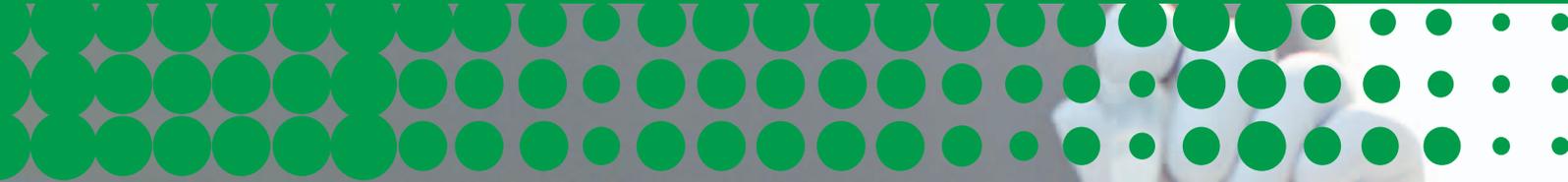
Le Centre de ressources biologiques de l'Institut Pasteur abrite la plus ancienne collection de microbes du monde, certaines souches ayant

été isolées en 1892. Il conserve aujourd'hui 15 000 échantillons (dont 12 000 correspondent à 4 500 espèces de bactéries). Ce centre participe au pilotage du programme européen MIRRI (Microbial Resource Research Infrastructure), qui coordonne les différentes collections de microbes en Europe en vue d'améliorer leur qualité et leur accessibilité pour la recherche.





MERCI



UN GRAND MERCI À NOS DONATEURS
ET MÉCÈNES D'AVOIR DONNÉ LES MOYENS
À NOS CHERCHEURS DE **PROGRESSER**
EN 2013 DANS LEUR LUTTE CONTRE
LES MALADIES.

AVEC VOUS, FAISONS DE 2014 UNE ANNÉE
DE GRANDES AVANCÉES MÉDICALES.

⋮ POUR LA RECHERCHE, POUR LA SANTÉ,
⋮ **POUR DEMAIN**



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Institut Pasteur

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

Je fais un don de :

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

Sur www.pasteur.fr

Par chèque bancaire 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).

Les données recueillies vous concernant sont nécessaires au traitement de votre don et à l'émission de votre reçu fiscal. Conformément à la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de radiation sur simple demande écrite à l'Institut Pasteur – 25-28, rue du Docteur Roux-75724 Paris Cedex 15. Vos coordonnées peuvent être communiquées sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre , à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public.

MES COORDONNÉES

Nom :

Prénom :

Adresse :

.....

.....

La lettre
de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Christian Bréchet • Directeurs de la rédaction : Sylvain Coudon, Antoine Huot-Marchand • Rédactrice en chef : Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Chantal Bizet, Eliane Coeffier, Marion Doucet, Magali Herrant, Jérémy Lescène, Annick Perrot • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : Institut Pasteur, Shutterstock, OMS, D.R. • Impression : Imprimerie Guillaume • N° de commission paritaire : 0117 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.

dons@pasteur.fr - www.pasteur.fr