

ÉDITO

SUR TOUS LES FRONTS



L'Institut Pasteur a remporté bien des victoires sur les maladies de l'enfance (*lire ci-contre*). Faut-il rappeler que la première personne sauvée par le vaccin contre la rage

de Louis Pasteur fut un enfant de neuf ans, Joseph Meister ? Que le vaccin contre la diphtérie, autrefois "la terreur des mamans", fut mis au point par le pasteurien Gaston Ramon (*voir p.7*) ? Vous le lirez dans ces pages, d'importantes avancées se préparent aujourd'hui dans nos laboratoires contre d'autres maladies qui frappent injustement les enfants.

Si ce combat est primordial, l'actualité des derniers mois me pousse à évoquer ici un autre sujet : l'épidémie d'Ebola sans précédent qui sévit en Afrique de l'Ouest. Nos experts ont été impliqués et opérationnels sur le terrain, dès le départ, pour le diagnostic. J'ai depuis mobilisé nos chercheurs à Paris et dans le Réseau International des Instituts Pasteur pour développer notre force de recherche contre ce virus, qui menace désormais de nombreuses populations (*lire p. 10*).

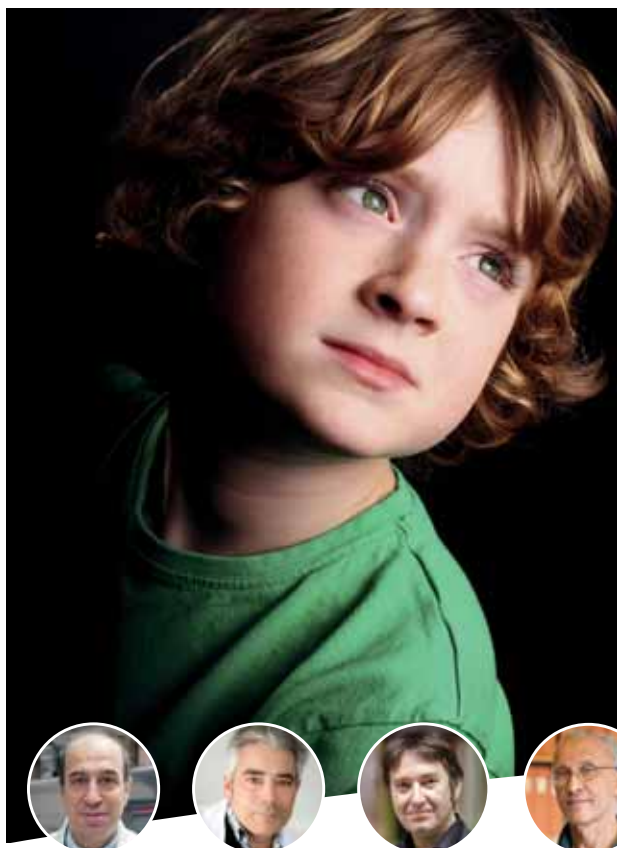
L'Institut Pasteur est donc plus que jamais sur le front de problèmes de santé très divers. Et c'est précisément cette diversité qui fait notre force. Elle implique de nombreuses expertises, dont les interactions accélèrent la découverte.

Nous pouvons aller encore plus loin et plus vite, mais nous n'y parviendrons pas sans vous. D'avance, merci.

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

LE DOSSIER

Combattre les maladies de l'enfance



Autisme
Coqueluche
Dysenterie
bacillaire
Gliomes
Leucémies
Méningites
Mucoviscidose
Paludisme



L n'y a rien de plus terrible qu'un enfant touché par une maladie grave. Pour l'Institut Pasteur, qui a par le passé remporté des succès historiques pour préserver la santé des enfants, lutter contre les pathologies qui les menacent, ici et dans le monde, reste une priorité. Nos chercheurs étudient actuellement des maladies aussi diverses que les leucémies et les gliomes – respectivement première et

deuxième causes de cancers chez l'enfant en France – ou le paludisme, qui tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique. Les spécialistes de cinq autres affections, tout aussi sévères – méningites, autisme, mucoviscidose, coqueluche et dysenterie bacillaire – nous font partager dans ces pages les espoirs qui les animent.

SUITE P. 2



07

HISTOIRE

Gaston Ramon



10

INTERNATIONAL

Contre Ebola



11

LE POINT SUR...

La phagothérapie

Vaincre les méningites bactériennes

Risque de mortalité, crainte de séquelles neurologiques : les méningites sont parmi les maladies les plus redoutées par les parents. Elles font encore des victimes chaque année en France, malgré une

antibiothérapie efficace si instaurée à temps. Nos spécialistes des méningocoques et des streptocoques B (bactéries à l'origine de méningites, parmi les plus fréquentes chez l'enfant) agissent pour diminuer leur impact.

LES SIGNES DE LA MÉNINGITE

Fort fièvre, raideur de la nuque, maux de tête, vomissements, malaise général, mains et pieds froids, sensibilité excessive à la lumière, éventuellement tâches violacées sur la peau, confusion, agitation, convulsions, troubles de la conscience.

Ces symptômes relèvent d'une urgence médicale : contactez le SAMU en composant le 15.



ACTION PASTEUR

LES MÉNINGOCOQUES SOUS HAUTE SURVEILLANCE

Muhamed-Kheir Taha, Centre national de référence des méningocoques, Unité des Infections bactériennes invasives.



“ Les méningocoques sont les seules bactéries responsables de méningites pouvant déclencher des épidémies. Notre rôle de surveillance et d'alerte sur le territoire national est donc crucial. Dès qu'un cas est confirmé, les autorités de santé préconisent une vaccination ou une antibiothérapie, ou

bien les deux, pour les personnes ayant été en contact avec le malade afin d'éviter toute propagation de l'infection. Nous surveillons bien sûr de très près toute nouvelle souche de méningocoque apparaissant dans la population ou dans des groupes particuliers. Nous étudions également le portage asymptomatique des méningocoques, pour comprendre pourquoi certaines souches ne provoquent pas la maladie. Nous avons aussi étudié récemment l'adéquation du nouveau vaccin contre le méningocoque B*, commercialisé l'an dernier, avec les souches circulant en France. Le Haut Conseil de Santé Publique s'est basé sur nos travaux pour édicter ses recommandations. Côté recherche, nous visons la mise au point d'un test de diagnostic très précoce de l'infection et poursuivons l'élaboration de tests rapides sur bandelettes utilisables au chevet du malade : ils seraient très utiles en Afrique, où, dans la "ceinture de la méningite", des dizaines de milliers de cas surviennent chaque année. ●

* Il existe différents types de méningocoques (sérogroupes A, B, C, Y et W), dont chacun nécessite un vaccin spécifique.

STREPTOCOQUES B : DE LA MÈRE À L'ENFANT

Professeur Patrick Trieu-Cuot, Unité de Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif.



“ 20% des personnes en France portent des streptocoques B, sans symptômes apparents. Un dépistage systématique est donc effectué chez la femme enceinte : si elle est positive, des antibiotiques sont prescrits au moment de l'accouchement pour réduire le risque de transmission à l'enfant. Mais des cas

d'infection persistent, en particulier les méningites associées au syndrome "tardif" qui se manifeste jusqu'à plusieurs mois après la naissance, et dont l'incidence reste inchangée. Nous avons montré que ce syndrome est dû à une population particulière de streptocoques B : le clone hypervirulent ST-17. Avec nos collègues de l'hôpital Cochin et d'une autre équipe de l'Institut Pasteur, nous avons caractérisé une adhésine spécifique de ce clone, qui lui confère de puissantes propriétés de colonisation. En 2012, nous avons lancé avec plusieurs maternités* une vaste étude impliquant 900 femmes enceintes et leurs nouveau-nés, afin de bien comprendre la répartition du clone ST-17, d'identifier les femmes à risque, et d'évaluer la persistance des streptocoques B chez le nourrisson. Pour la première fois, nous allons avoir une vue globale des populations de streptocoques B qui touchent les femmes enceintes. Si notre hypothèse se confirme, l'élaboration d'un vaccin anti-ST-17 ou d'une immunothérapie ciblée pour le nouveau-né colonisé seront à envisager. ●

* De l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP).

ABC DES MÉNINGOCOQUES

Les méningocoques peuvent provoquer septicémies et méningites chez le petit enfant, mais aussi l'adolescent ou le jeune adulte. Taux de mortalité : 10%.

Épidémiologie : 500 000 cas par an dans le monde ; environ 800 en France.

ABC DES STREPTOCOQUES B

Ces bactéries sont les premières causes d'infections (septicémies, méningites) chez le nouveau-né.

Épidémiologie : 500 cas et une cinquantaine de décès par an en France ; 25 à 40% des nourrissons touchés gardent des séquelles neurologiques.

Comprendre l'autisme

Les difficultés de la prise en charge des personnes avec autisme – trouble de la communication sociale assez fréquent – sont malheureusement bien connues. C'est pourquoi l'espoir suscité par la recherche des causes

neurobiologiques de l'autisme est immense. Le Professeur Thomas Bourgeron, pionnier de la génétique des troubles autistiques, nous rappelle l'aventure scientifique de la dernière décennie. ●



UN PROBLÈME DE COMMUNICATION NEURONALE ?

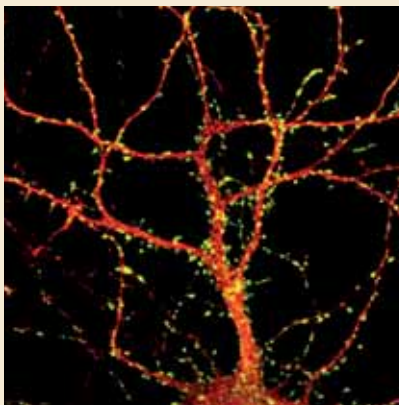
Professeur Thomas Bourgeron,
Unité de Génétique humaine
et fonctions cognitives.



“ Quand j'ai commencé à travailler sur l'autisme, son origine n'était pas connue, et des interprétations sans fondement scientifique

étaient présentées aux parents pour expliquer la cause des troubles chez leur enfant. Des études chez les jumeaux avaient cependant montré que la composante génétique était importante. En 2003, mon équipe a découvert pour la première fois un gène, NLGN4, clairement impliqué dans l'autisme chez certains patients sans déficience intellectuelle. Puis en 2007, nous avons découvert chez d'autres patients un autre gène, SHANK3. Des consortiums de recherche comme l'Autism Project se sont créés et aujourd'hui, plus d'une centaine de gènes ont été associés à l'autisme. Un gène peut être en cause chez un

patient, un autre gène chez un autre patient. Les gènes impliqués sont donc différents d'une personne à l'autre si bien que nous ne parlons plus de l'autisme mais des autismes, d'autant que les manifestations cliniques ont également des degrés très divers. La question est : à quoi servent ces gènes ? Dès 2003, à partir de l'étude des premiers gènes découverts, s'est ouverte la “voie des synapses”, qui aujourd'hui se confirme : les gènes des autismes semblent tous



Neurone sur lequel apparaissent en jaune les points de contact avec d'autres neurones (synapses).

impliqués directement ou indirectement dans l'efficacité de ces points de contact entre les neurones. Nous cherchons aujourd'hui à comprendre précisément les mécanismes neurobiologiques en jeu, en vue d'identifier de nouvelles solutions thérapeutiques. Le cerveau est encore mal connu. Mais des avancées technologiques récentes, comme la possibilité d'étudier des “neurones de patients” obtenus à partir de cellules de leur peau, nous permettent d'avancer de plus en plus vite. Mon équipe regroupe des généticiens, des psychiatres, des neurobiologistes. Nous avons maintenant les moyens technologiques pour analyser de grandes masses de données et de très bonnes pistes biologiques pour comprendre la vulnérabilité à l'autisme. Notre limite réside aujourd'hui dans les moyens financiers. Et il faut souligner que nos études dépassent la problématique des autismes. Elles s'étendent à d'autres troubles qui touchent de très nombreux enfants non autistes, comme l'hyperactivité, la déficience intellectuelle ou la dyslexie qui concerne 5 à 10 % de la population. ●



RENCONTRE AVEC DES FAMILLES D'ENFANTS AUTISTES

Le 14 juin dernier, le Pr Thomas Bourgeron et son équipe, avec le Pr Richard Delorme de l'hôpital Robert Debré, ont invité à l'Institut Pasteur les familles de personnes autistes qui participent à leurs recherches, pour leur expliquer les travaux en cours et répondre à leurs questions. Plus de 800 familles aident aujourd'hui les chercheurs, en remplissant des questionnaires, en acceptant différents tests (tests de QI, scanners...) et en donnant leur sang pour les études génétiques. Rappelant l'importance de travailler sur un grand nombre d'individus, Roberto Toro, de l'équipe de Thomas Bourgeron, soulignait : « Chaque enfant autiste est unique, comme chaque individu est unique. » ●

ABC DE L'AUTISME

Trouble du développement apparaissant avant l'âge de 3 ans. Symptômes variables d'un patient à l'autre : altération de la communication sociale, intérêts restreints, gestes répétitifs.

Épidémiologie : 1 personne sur 100 dans le monde.

Lutter contre la mucoviscidose



C'est la maladie génétique la plus fréquente chez les européens. En France, 6 à 7 000 personnes en souffrent actuellement. La prise en charge de la mucoviscidose (de "mucus" et "visqueux") s'est grandement améliorée ces dernières années. L'espérance de vie des malades est ainsi passée de 10-12 ans

il y a quatre décennies à 40 ans aujourd'hui. Cela n'enlève rien à la gravité de la maladie qui nécessite de plus des soins quotidiens astreignants. Les recherches de nouvelles solutions thérapeutiques contre la mucoviscidose menées par notre expert Lhousseine Touqui sont primordiales et porteuses d'espoir. ●

ABC DE LA MUCOVISCIDOSE

Maladie génétique affectant la production de mucus dans les voies respiratoires et digestives. Le mucus devient épais, visqueux, difficile à évacuer, et favorise les infections pulmonaires, premières causes de mortalité chez les patients. Outre le traitement spécifique de ces infections, la kinésithérapie respiratoire et des traitements par bronchodilatateurs, anti-inflammatoires et fluidifiants mucolytiques améliorent la vie des malades.

Épidémiologie : une naissance sur 2500 en Europe et en Amérique du Nord ; 2 millions de personnes en France porteuses du gène défectueux (qui doit être transmis conjointement par le père et la mère).



DES TRAITEMENTS EN PERSPECTIVE

Lhousseine Touqui,
Unité Défense innée et Inflammation.



“ Il y a plusieurs années déjà, les généticiens ont découvert la cause de la mucoviscidose :

il s'agit d'une mutation dans le gène d'un "canal chlore", un canal qui régule les mouvements de l'eau et du chlore dans la cellule. À l'Institut Pasteur, mon groupe étudie la relation entre ce canal chlore et la modification du mucus chez les malades. Nous avons déjà élucidé un mécanisme en identifiant une enzyme qui stimule le gène dirigeant la fabrication du mucus. Et nous savons aujourd'hui comment bloquer cette enzyme à l'aide d'un inhibiteur. Nos études sur des modèles expérimentaux montrent que cet inhibiteur, nommé ATK, permet de réduire la quantité de mucus. C'est précisément ce qui est souhaitable chez

les malades car leur abondant mucus, au-delà de la gêne respiratoire qu'il provoque, favorise l'installation des bactéries, et empêche les antibiotiques de les atteindre. L'efficacité de l'inhibiteur ATK a également été prouvée sur des cultures de cellules provenant de la trachée de patients mucoviscidosiques. Aujourd'hui, nous aimerions réaliser des essais cliniques. Parallèlement, nous suivons une approche complémentaire visant à détruire les bactéries qui infectent les patients. Il existe des antibiotiques, mais



Cultures de *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie la plus fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose.

les bactéries y deviennent rapidement résistantes. Nous travaillons donc sur des peptides antimicrobiens naturellement synthétisés dans l'organisme : ils sont produits par les cellules épithéliales et agissent en perforant la membrane des bactéries. Ces peptides naturels ne fonctionnent pas chez les patients atteints de mucoviscidose, probablement parce qu'ils ne sont pas produits en quantité suffisante ou que leur activité biologique est altérée. L'intérêt de ces peptides réside dans le fait qu'ils n'induisent pas de résistance chez les bactéries auxquelles ils sont exposés. Nous les testerons sur des modèles expérimentaux et sur des bactéries prélevées chez les patients à l'hôpital Cochin et à l'hôpital Necker à Paris, dans des boîtes de culture. Avec l'inhibiteur ATK comme avec les peptides antimicrobiens, nous espérons aboutir à des traitements qui permettront d'améliorer le quotidien des malades et d'allonger leur espérance de vie, déjà heureusement augmentée ces dernières années par différentes prises en charge. ●

Surveiller la coqueluche

Pour certains, la coqueluche est une "vieille" maladie aujourd'hui disparue. Certes, nous sommes loin des épidémies de coqueluche décrites en Europe au XVIII^e et XIX^e siècles, tout comme des milliers de cas et 800 morts annuels recensés en France avant l'arrivée de la vaccination, dans les années 60. Mais disposer d'un vaccin ne signe pas pour autant la fin du problème, comme nous l'explique ici notre spécialiste Nicole Guiso. La situation évolue régulièrement, et le calendrier vaccinal est adapté en conséquence pour éviter un "retour de la coqueluche." ●

ABC DE LA COQUELUCHE

Maladie très contagieuse due à la bactérie *Bordetella pertussis*^{*}, particulièrement dangereuse voire mortelle pour le nouveau-né, caractérisée par une rhinite et de violentes quintes de toux qui évoquent à leur paroxysme le chant du coq, d'où le terme "coqueluche". Elle n'est pas seulement une maladie de l'enfance et un adulte infecté, parfois sans symptôme apparent, peut contaminer un nourrisson.

Épidémiologie : 16 millions de cas et 300 000 décès chez l'enfant dans le monde, essentiellement dans les pays en voie de développement (données 2008, Organisation mondiale de la santé).

* Bactérie découverte à l'Institut Pasteur du Brabant par Jules Bordet en 1906 (voir *La lettre de l'Institut Pasteur* n°84, février 2014).



ANTICIPER UNE POSSIBLE RÉSURGENCE

Nicole Guiso,

Centre national de référence de la coqueluche, Unité de Thérapie moléculaire des maladies humaines.



« La coqueluche étant dramatique pour les moins de 3 mois, elle était considérée comme une maladie pédiatrique

dans les années 60, et la vaccination n'a été au départ introduite que chez les enfants. Ce fut un grand succès, avec une disparition de la mortalité liée à la coqueluche, et zéro décès en 1986. Mais au début des années 90, plusieurs nouveau-nés sont décédés : de jeunes adultes avaient contaminé des bébés. À cette époque du "retour de la coqueluche", le Centre national de référence de la coqueluche a été créé à l'Institut Pasteur, pour surveiller ce phénomène. Au fil des études et grâce à de nouveaux vaccins dépourvus d'effets secondaires, un rappel a été introduit chez les adolescents en 1998, puis, en 2004, chez les adultes dans l'entourage d'un nouveau-né, dont la baby-sitter, les grands-parents, etc. Il y a aujourd'hui peu de décès dus à la coqueluche, mais un mort, c'est toujours un mort de trop... La surveillance est donc capitale et

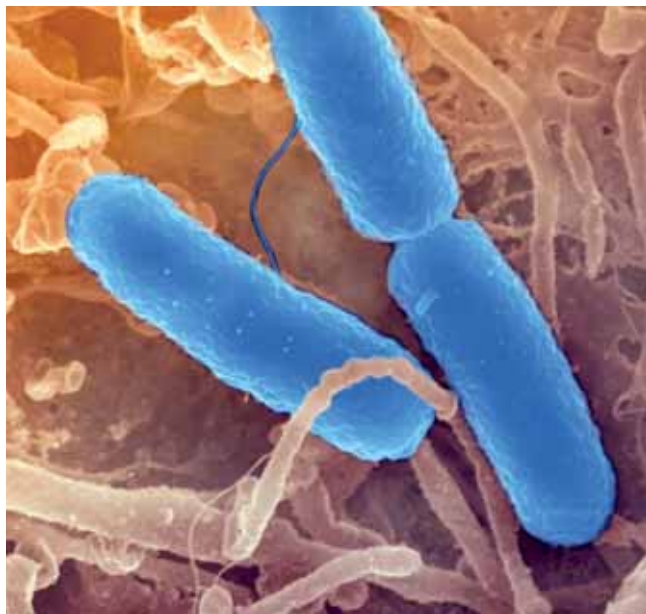
demeure indispensable : nous avons en effet constaté récemment que les bactéries de la coqueluche se sont naturellement modifiées. Jusqu'en 2012, cette transformation n'avait pas joué sur l'immunité vaccinale. Puis soudain en France, mais aussi en Amérique du Nord et en Australie, de nouveaux variants se sont mis à circuler, tout aussi virulents et contagieux chez le nouveau-né, et les cas de coqueluche ont augmenté dans ces trois régions. D'après nos études au laboratoire, la durée de l'immunité vaccinale semble diminuée face à ces nouveaux variants. Il faut donc continuer à surveiller ces bactéries, et essayer d'estimer la durée de protection induite

par les vaccins utilisés en France pour vérifier si la stratégie vaccinale est adaptée. Si cette durée diminue, il faudra modifier le calendrier vaccinal, comme cela a été fait en 2013 avec l'ajout d'un rappel à 6 ans. Parallèlement à cette surveillance, nous cherchons, grâce à de nouvelles techniques de génomique et de protéomique, d'autres protéines bactériennes impliquées dans la virulence, pour mettre au point des candidats-vaccins déclenchant une immunité de plus longue durée afin de diminuer le nombre de rappels vaccinaux. ●



« Face aux modifications des bactéries de la coqueluche, la surveillance demeure indispensable. »

Prévenir la dysenterie bacillaire



La bactérie *Shigella dysenteriae*.

Chaque année dans le monde, la dysenterie bacillaire, appelée aussi shigellose, provoque

des morts par milliers chez les jeunes enfants. C'est une maladie particulièrement dévastatrice dans les pays pauvres où les infrastructures sanitaires et l'hygiène sont insuffisantes. La recherche d'un vaccin pour prévenir cette infection meurtrière est donc primordiale. C'est une quête scientifique longue et complexe, et nos chercheurs misent aujourd'hui sur un essai clinique, en préparation, pour tester un nouveau candidat-vaccin. Armelle Phalipon nous raconte l'histoire de sa conception et les espoirs qu'il suscite. ●

La recherche d'un vaccin est primordiale.

ABC DE LA DYSENTERIE BACILLAIRE

Maladie diarrhéique due à des bactéries appelées *Shigella* transmises par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés qui conduit à la destruction de la muqueuse intestinale. Symptômes : violentes crampes abdominales, nausées et vomissements, fièvre, anorexie, selles contenant du sang et du mucus.

Épidémiologie : plusieurs centaines de milliers de décès dans le monde chaque année, surtout des enfants de moins de 5 ans en zone tropicale.



UN CANDIDAT-VACCIN BIENTÔT EN ESSAI CLINIQUE

Armelle Phalipon,
Unité de Pathogénie microbienne moléculaire.



“ L'équipe dans laquelle je travaille est engagée depuis longtemps dans la recherche d'un vaccin contre la

shigellose. Son responsable, le Professeur Philippe Sansonetti, a identifié dès la fin des années 80 des éléments de la bactérie *Shigella* essentiels pour sa virulence. Ceci a permis l'élaboration d'un premier type de candidats-vaccins "vivants atténués", composés de bactéries rendues inoffensives par élimination de ces facteurs de virulence identifiés mais toujours aptes à stimuler le système immunitaire. Ils ont fait l'objet d'essais

cliniques en France, en Grande-Bretagne et aux États-Unis, avec des résultats tout à fait encourageants. Lors d'essais réalisés ensuite au Bangladesh, où sévit la shigellose, des limites sont apparues qui sont actuellement prises en compte. De plus, une autre approche a été développée, celle des vaccins "sous-unités" : au lieu de la bactérie entière, seul le composant bactérien essentiel à la mise en place d'une réponse protectrice est utilisé. Avec Laurence Mulard, responsable d'une équipe spécialisée dans la synthèse chimique*, nous avons conçu un candidat-vaccin d'un nouveau type : afin de s'affranchir de la purification d'éléments bactériens à partir de la bactérie, nous synthétisons chimiquement la molécule à la base du candidat-vaccin. L'avantage principal est que sa composition est parfaitement définie. Actuellement, les lots vaccinaux

destinés à être administrés chez l'homme sont en production et un essai clinique devrait débuter en 2016**. Cette recherche complexe nécessite d'être très persévérant : parallèlement à des travaux plus fondamentaux, nous travaillons avec Laurence depuis presque 20 ans à la mise au point d'un vaccin contre la shigellose et nous sommes encore loin du but ! Si l'essai clinique donne les résultats espérés, et s'ils sont confirmés par des études cliniques complémentaires, il faudra encore élaborer un vaccin "multivalent" permettant de protéger contre les différentes souches de *Shigella* rencontrées dans le monde. Cela prendra encore du temps, mais nous y parviendrons, j'en suis persuadée. ●

* Unité de Chimie des biomolécules, Institut Pasteur.

** Dans le cadre du consortium STOPENTERICS, coordonné par Philippe Sansonetti, qui regroupe 15 partenaires scientifiques dans 6 pays d'Europe et 3 pays du Sud.

Gaston Ramon

*Pro humanitate**



Vétérinaire et biologiste, empreint d'une vocation dévorante pour la recherche, il fut le père des vaccins contre la diphtérie et contre le tétanos.



Diplômé de l'École Vétérinaire d'Alfort, Gaston Ramon entre en 1911, à 25 ans, à l'Institut Pasteur. Son directeur, Émile Roux, l'affecte au Service de production des sérums de l'Annexe de l'Institut à Marnes-la-Coquette. Pendant près de 10 ans, le vétérinaire immunise des chevaux et récolte des sérums antitétanique, antidiphtérique, antigangréneux... Six millions de doses de sérum contre le tétanos seront ainsi produites pendant la Première Guerre mondiale, pour protéger les soldats. Mais la tâche est ingrate et Gaston Ramon rêve de devenir chercheur. Il obtient en

1920 l'autorisation d'installer un petit laboratoire à Marnes. Il y travaille seul et sans relâche. Les résultats ne tardent pas : en 1923, il met au point le vaccin contre la diphtérie (*lire ci-contre*), deux ans plus tard celui contre le tétanos, et montrera que tous deux peuvent être associés. Il posera ensuite le principe des adjuvants pour stimuler l'immunité. Sa contribution à la science des vaccins fut majeure. Non sans labeur. « *Depuis dix années, je n'ai pris ni vacances, ni repos, ni distraction d'aucune sorte...* » écrit-il en 1936. Entré en science comme on entre en religion, vouant une véritable vénération au Docteur Roux dont il épouse la petite-nièce, il exercera diverses fonctions, jusqu'au plus haut niveau, à l'Institut Pasteur. Lui qui travaillait pour sauver des vies s'insurgeait en 1957, à propos de la guerre et de la bombe atomique : « *Des sommes fabuleuses sont consacrées à la découverte, à la production d'engins de plus en plus meurtriers... En dépit de tant d'aberrations de l'esprit humain et des méfaits monstrueux et abominables de la "science du mal", les serviteurs de la loi de paix, de travail, de salut, continuent de suivre inlassablement la voie tracée par Pasteur.* » ●

COMMENT LES PASTEURIENS ONT VAINCU LA DIPHTÉRIE

La diphtérie ou "croup" était la première cause de mortalité infantile en Europe au XIX^e siècle. Cette grave angine bactérienne touchait jusqu'à 30 000 personnes par an en France, et tuait un enfant infecté sur deux. En 1888, Émile Roux* et ses collaborateurs découvrent la toxine de la bactérie. En 1894, Roux annonce qu'un sérum riche en anticorps contre la toxine diphtérique, préparé chez le cheval, fait chuter la mortalité de moitié, après avoir mené des essais à grande échelle. Roux devient vite un héros de la science, le "sauveur des enfants". Trente ans plus tard, Gaston Ramon réussit à rendre la toxine diphtérique inoffensive ("anatoxine"). Le vaccin contre la diphtérie est né. Il deviendra obligatoire en 1938 et fera progressivement disparaître la maladie de nos contrées. « *Cette maladie qui fut, dans le passé, la "terreur des mamans" et qui, il y a peu de temps encore, donnait bien des soucis aux praticiens, ne sera bientôt qu'un mauvais souvenir dans l'esprit des médecins et au cœur des mères.* », disait à juste titre le père d'un vaccin toujours obligatoire aujourd'hui.

* voir La lettre de l'Institut Pasteur n°77, mai 2012.

* Ces mots latins (Pour l'humanité) sont inscrits sur une palme de bronze sur la tombe du savant.

REPÈRES

> 30 septembre 1886

Naissance à Bellechaume (Yonne).

> 1906-1910

Élève de l'école vétérinaire d'Alfort.

> 1911-1920

Émile Roux, directeur de l'Institut Pasteur, l'affecte au service de production des sérums à Marnes-la-Coquette. Immunise les chevaux et récolte des sérums pour le traitement des malades.

> 1915

Trouve un antiseptique pour la conservation des sérums : le formol.

> 1920

Installe un laboratoire à Marnes.

> 1923

Transforme la toxine diphtérique en un dérivé inoffensif au pouvoir vaccinant intact : l'anatoxine diphtérique, vite utilisée comme vaccin, après quelques essais. Transforme la toxine tétanique en anatoxine tétanique.

> 1925

Instaure le principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité.

> 1925-1926

Applique l'anatoxine tétanique à la prévention du tétanos.

> 1926

Instaure la méthode des vaccins associés, base du vaccin diphtérie-tétanos.

> 1926-1944

Nommé directeur de l'Annexe de Garches de l'Institut Pasteur.

> 1934

Elu membre de l'Académie de médecine.

> 1934-1940

Nommé sous-directeur de l'Institut Pasteur.

> 1937-1940

Coordonne les services de production des sérums et des anatoxines (sept millions de doses fournies aux armées en 39-40).

> 1940

Nommé directeur de l'Institut Pasteur. Les réformes financières et administratives qu'il propose

sont refusées par le Conseil d'administration. Il démissionne.

> 1941

Directeur honoraire de l'Institut Pasteur, siège au Conseil scientifique.

> 1943

Élu membre de l'Académie des sciences.

> 1947

Nommé directeur de recherche de l'Institut national d'hygiène.

> 1948

Quitte l'Institut Pasteur pour diriger l'Office international des épizooties, à Paris.

> 8 juin 1963

Décès.

NEUROLOGIE • • • • • • • • • •

L'état psychique influencerait l'intégration de nouveaux neurones dans le cerveau adulte

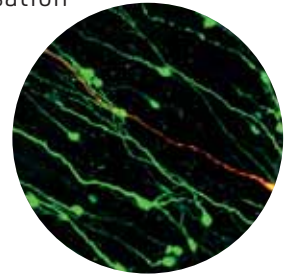
On sait depuis quelques années que le cerveau adulte a la capacité de produire de nouveaux neurones, qui doivent ensuite s'intégrer au sein des circuits nerveux existants. Une récente étude suggère que l'état psychique détermine beaucoup plus fortement le devenir de ces nouveaux neurones que la nature et la diversité de l'environnement sensoriel. Les chercheurs ont analysé dans des modèles expérimentaux l'intégration de néo-neurones dans le bulbe olfactif, la

région du cerveau qui participe à l'analyse des odeurs mais aussi à l'apprentissage et à la mémoire olfactive. Lorsque des stimulations par des odeurs font l'objet d'un apprentissage motivé par l'obtention d'une récompense, les connexions des néo-neurones avec le cortex cérébral s'avèrent beaucoup plus denses que lors d'une simple exposition à ces mêmes odeurs. C'est donc à travers la signification attribuée aux différentes sensations et non à travers la simple exposition sensorielle

que semble s'organiser la maturation des jeunes cellules nerveuses dans le cerveau adulte. Ces travaux devraient favoriser l'étude du rôle joué par divers états psychophysiologiques – l'attention, la motivation, l'anticipation, l'attente et le plaisir – dans la survie et l'intégration efficace des néo-neurones dans le cerveau, et aider à évaluer l'importance de la neurogenèse dans les capacités d'apprentissage et de mémorisation chez l'adulte. ●

*Étude menée dans l'unité de recherche Perception et Mémoire (Institut Pasteur/CNRS) dirigée par Pierre-Marie Lledo.

Néo-neurones dans un cerveau adulte.



INFECTIONS • • • • • • • • • •

La journée mondiale de lutte contre le "sepsis" à l'Institut Pasteur

Toutes les 3 secondes dans le monde, un malade décède de "sepsis".

Ce syndrome désigne les conséquences néfastes d'infections graves sur les fonctions vitales. Le sepsis touche 28 millions de personnes chaque année, dont 8 millions décèdent. En France, on estime que 70 000 cas de sepsis sévères et de chocs septiques – mortels dans 30 à 50 % des cas – surviennent chaque année, avec



des séquelles parfois graves pour les survivants (amputations, lésions pulmonaires, rénales ou neurologiques).

À leur origine : des infections de "ville" (méningites, pneumonies, infections intra-abdominales...) ou des infections liées aux soins (dont les infections nosocomiales,

causes de 30 % des cas de sepsis). Médecins, infirmiers, chercheurs et associations de patients ont organisé le 12 septembre dernier, dans le cadre du "World Sepsis Day", une "Journée mondiale de lutte contre le sepsis" à l'Institut Pasteur, sous le haut patronage du ministère de la Santé, afin de sensibiliser le public, les personnels hospitaliers et les décideurs de santé publique à ce problème majeur, au cœur des préoccupations de plusieurs équipes de l'Institut Pasteur. ●

ANTIPALUDIQUES • • • • • • • • • •

Paludisme : une nouvelle cible thérapeutique

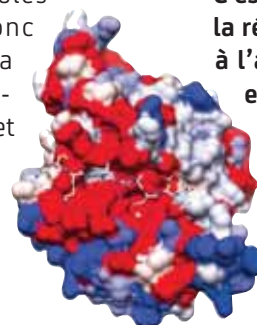
Elle s'appelle "SUB1" et pourrait être ciblée par une nouvelle génération d'antipaludiques. C'est une protéine de *Plasmodium*, le parasite du paludisme, dont la structure atomique et le mode d'activation viennent d'être décryptés par des chercheurs de l'Institut Pasteur*. SUB1 joue un rôle crucial au

cours de l'infection par les parasites, initiant leur sortie des cellules hôtes (cellules du foie et globules rouges). Il s'agit donc d'une cible idéale. La résolution de la structure 3D de SUB1 permet de guider efficacement

la recherche d'inhibiteurs de cette protéine, candidats-médicaments potentiels. **C'est une avancée majeure à l'heure où la résistance croissante des parasites à l'artémisinine, dernier traitement efficace contre le paludisme, rend urgente la découverte de nouveaux antipaludiques.** ●

*Équipes de Jean-Christophe Barale dans l'unité de Biologie et génétique du paludisme et de Pedro Alzari, unité de Microbiologie structurale (Institut Pasteur/CNRS).

Structure tridimensionnelle de SUB1.



IMMUNITÉ

Pourquoi les bébés sont-ils si vulnérables devant les infections ?



À la naissance, le système immunitaire du nouveau-né est peu mature, ce qui le rend particulièrement fragile vis-à-vis des infections microbiennes. Son sang contient bien des globules blancs (lymphocytes T et B), ces cellules chargées de reconnaître et d'éliminer les éléments étrangers à l'organisme. Il en contient même 3 à 4 fois plus que celui d'un adulte ! Mais ces lymphocytes sont "naïfs" : ils sont encore peu éduqués à agir

contre les microbes. L'enfant qui naît n'est pas pour autant totalement dépourvu de défenses immunitaires. Dès le troisième trimestre de la grossesse, certains anticorps protecteurs de la mère sont transmis au fœtus via le placenta (le nouveau-né en recevra d'autres plus tard par le lait maternel). Ces anticorps protégeront le nourrisson au cours des six premiers mois de sa vie, mais uniquement contre des pathogènes contre lesquels la mère

est elle-même immunisée. Les vaccins pédiatriques visent à protéger le bébé, si vulnérable, contre d'autres pathogènes. Ils agissent précisément en éduquant le système immunitaire contre des agents infectieux. Mais il faut souvent des vaccinations répétées, car les réponses immunitaires sont peu puissantes dans les six premiers mois de la vie. ●

FOCUS

Comment évolue la mortalité infantile en France et dans le monde ?

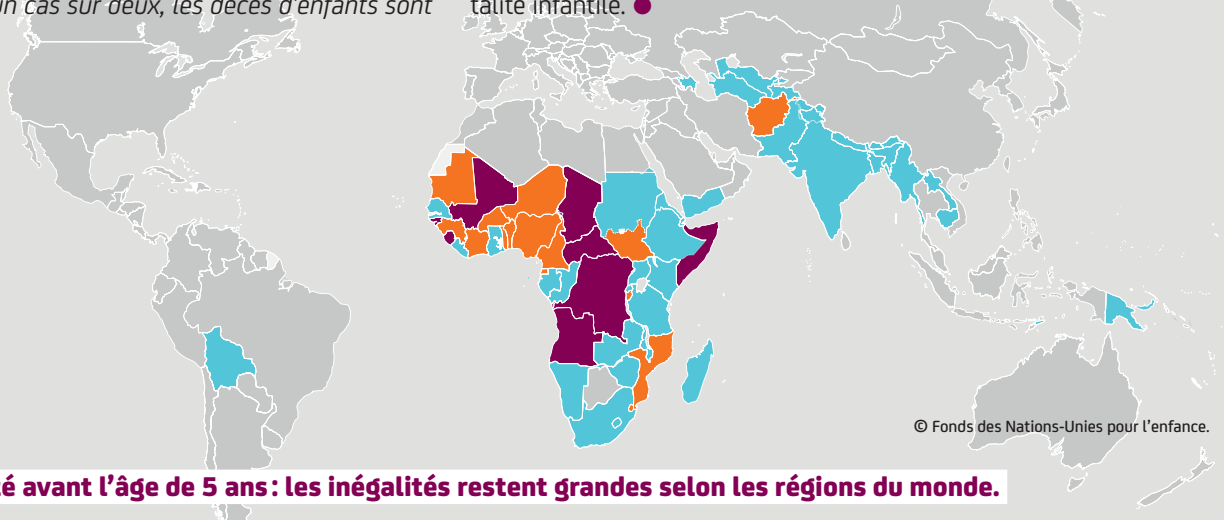
Chaque jour dans le monde, 18 000 enfants meurent. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 6,6 millions de décès sont survenus en 2012 chez les enfants de moins de cinq ans.

Ce chiffre atteignait presque le double (12,6 millions) en 1990. D'immenses progrès ont donc été réalisés, même si l'objectif 4 du Millénaire pour le développement, établi en l'an 2000 pour « réduire de deux tiers, entre 1990 et 2015, le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans », ne sera pas atteint. Mais la réduction observée a permis d'épargner quelque 90 millions de vies d'enfants en un peu plus de 20 ans, notamment grâce à une amélioration des infrastructures sanitaires dans les pays pauvres et à la lutte contre les maladies infectieuses. Le vaccin contre la rougeole a par exemple permis à lui seul de sauver 10 millions de vies depuis l'an 2000. L'OMS souligne aussi que « dans pratiquement un cas sur deux, les décès d'enfants sont

liés à la malnutrition », dont pas moins de 20 millions d'enfants souffrent aujourd'hui : elle les rend plus vulnérables aux maladies. Les maladies en tête des causes de décès chez les enfants à l'échelle mondiale sont les pneumonies, puis les maladies diarrhéiques (voir p. 6 l'article « Prévenir la dysenterie bacillaire ») et le paludisme, qui sont toutes des maladies infectieuses. Quelle est la situation en France ? Au XVIII^e siècle, 1 nouveau-né sur 3 y mourait avant d'avoir atteint son premier anniversaire, puis 1 sur 6 un siècle plus tard, puis 10 décès pour 1 000 enfants en 1980, et 3,3 pour 1 000 aujourd'hui. Là encore, la lutte contre les maladies infectieuses est au premier rang des facteurs de réduction de la mortalité infantile. ●

Taux de mortalité des moins de 5 ans en 2012 (nombre de décès pour 1 000 naissances)

- Moins de 40
- 40-99
- 100-149
- 150 ou plus
- Données non disponibles



© Fonds des Nations-Unies pour l'enfance.

Mortalité avant l'âge de 5 ans : les inégalités restent grandes selon les régions du monde.

AFRIQUE



Le Pr Christian Bréchet lors de la conférence de presse annonçant la mise en place d'une "task force" contre Ebola.

Ebola: mobilisation renforcée à l'Institut Pasteur

Face à la gravité et à l'expansion de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, le Pr Christian Bréchet, directeur général de l'Institut Pasteur, a annoncé le 1^{er} septembre dernier la création d'une véritable "task force" sur Ebola au sein de l'Institut à Paris et du Réseau International des Instituts Pasteur, appelant à « *ne pas oublier Ebola quand l'épidémie en cours aura disparu* ». Le groupe de travail a pour objectifs de soutenir les équipes sur le terrain et d'élaborer des tests de diagnostic plus rapides et d'accélérer la recherche thérapeutique et vaccinale. L'aide au diagnostic sur le terrain (voir ci-dessous) et la formation de personnels européens et africains au diagnostic de laboratoire seront également renforcées, et un laboratoire mobile de haut niveau de biosécurité va être déployé en

Afrique, en partenariat avec l'Inserm et la fondation Mérieux. Outre les structures à Paris, Lyon et Dakar actives sur l'épidémie en cours, plusieurs départements de recherche de l'Institut Pasteur et plusieurs instituts du Réseau International lancent des projets de recherche en vue de lutter plus efficacement à l'avenir contre le virus Ebola. ●

SUR LE FRONT DE L'ÉPIDÉMIE



Depuis l'identification du virus Ebola en Guinée en mars 2014, l'Institut Pasteur et le Réseau International des Instituts Pasteur offrent leur assistance au plan d'aide international pour l'aide au diagnostic et la surveillance épidémiologique, dans le cadre de leurs mandats de centres collaborateurs de

l'OMS. L'origine de l'épidémie a été confirmée le 22 mars par le Centre National de Référence des Fièvres Hémorragiques Virales (Institut Pasteur, Lyon), qui a contribué au diagnostic moléculaire en Guinée, de même que la Cellule d'intervention biologique d'urgence (Institut Pasteur,

Paris). En parallèle, l'Institut Pasteur de Dakar, sollicité par l'OMS et le gouvernement guinéen, a participé à l'enquête sur l'épidémie et installé un laboratoire à Conakry, la capitale : « *En 6 mois sur place, nous avons testé plus de 900 échantillons provenant de Guinée et de pays*

voisins » soulignait mi-septembre le Dr Amadou Sall, responsable de la mission. Les équipes pasteuriennes ont aussi formé plusieurs techniciens guinéens au diagnostic du virus Ebola et aux méthodes de prélèvement chez les patients.

RÉSEAU INTERNATIONAL

Fondation Total et Institut Pasteur: 10 ans de partenariat

Depuis maintenant 10 ans, la Fondation Total est engagée aux côtés de l'Institut Pasteur et de son Réseau International dans la lutte contre les maladies infectieuses. Ce partenariat est né d'une volonté commune de renforcer la recherche et d'améliorer l'accès à la prévention, au dépistage et aux soins pour lutter contre les inégalités en matière de santé, qui touchent surtout les populations les plus vulnérables, en particulier les enfants. Il a permis l'essor de nombreux programmes alliant recherche

et interventions de santé publique, ayant par exemple contribué à améliorer la formation de professionnels de santé locaux et à renforcer des structures de santé maternelle et infantile. Les actions menées concernent donc à la fois le laboratoire et le terrain, en étroite relation avec le Réseau International des Instituts Pasteur. Aujourd'hui, grâce au soutien de la Fondation Total, pas moins de 16 projets multidisciplinaires sur le sida, les méningites bactériennes, les encéphalites, la tuberculose, les diarrhées aiguës... sont en



Au Vietnam, plusieurs programmes sont menés avec le soutien de la Fondation Total.

cours dans 14 pays d'Afrique et d'Asie. La Fondation Total et l'Institut Pasteur poursuivront en 2015 ce partenariat qui sera désormais exclusivement axé sur la santé infantile. ●

La phagothérapie

De plus en plus de chercheurs étudient avec des méthodes d'investigation modernes une thérapie abandonnée au milieu du XX^e siècle : la « phagothérapie ». Elle apparaît désormais comme une solution face au problème extrêmement préoccupant de la résistance des bactéries aux traitements antibiotiques (voir *La lettre de l'Institut Pasteur* n°85, mai 2014).

De quoi s'agit-il ? L'objectif est d'utiliser contre les bactéries leurs ennemis naturels : les bactériophages. Il existe dix fois plus de ces « virus de bactéries » dans la nature que de bactéries elles-mêmes. De plus, chaque bactériophage n'infecte qu'une bactérie donnée et ne détruit donc pas le reste de la flore microbienne.



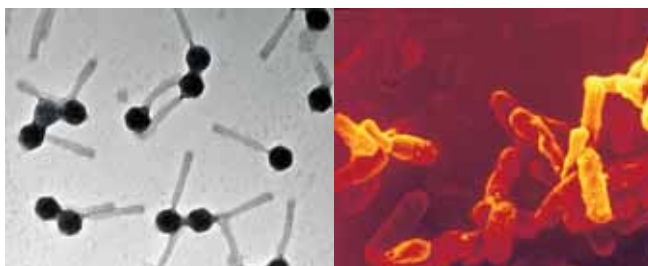
L'âge d'or de la phagothérapie

Le phénomène de destruction des bactéries par les bactériophages fut décrit pour la première fois en 1917 à l'Institut Pasteur, par Félix d'Herelle. Deux ans plus tard, les grandes lignes de la phagothérapie, nouvelle thérapie antibactérienne, étaient présentées. Les antibiotiques n'étaient pas encore découverts : on ne disposait d'aucune arme contre les bactéries, responsables de nombreuses maladies infectieuses. Plusieurs entreprises pharmaceutiques lancèrent alors la commercialisation de solutions de bactériophages : ce fut l'âge d'or de la phagothérapie. Mais la nature et le mode d'action des bactériophages étaient à cette époque mal connus, et il était difficile de maîtriser leur préparation. L'arrivée des antibiotiques (la pénicilline est découverte en 1929) – molécules chimiques inertes, clairement définies, faciles à produire à l'échelle industrielle – supplanta donc rapidement la phagothérapie. Celle-ci continua cependant d'être appliquée dans certains pays du bloc de l'Est, tout d'abord de manière soutenue puis de moins en moins.

Regain d'intérêt

Les bactériophages en médecine ont donc été vite utilisés... et vite oubliés, et c'est seulement depuis une vingtaine d'années qu'on assiste à un regain d'intérêt pour leur rôle potentiel de « virus guérisseurs ».

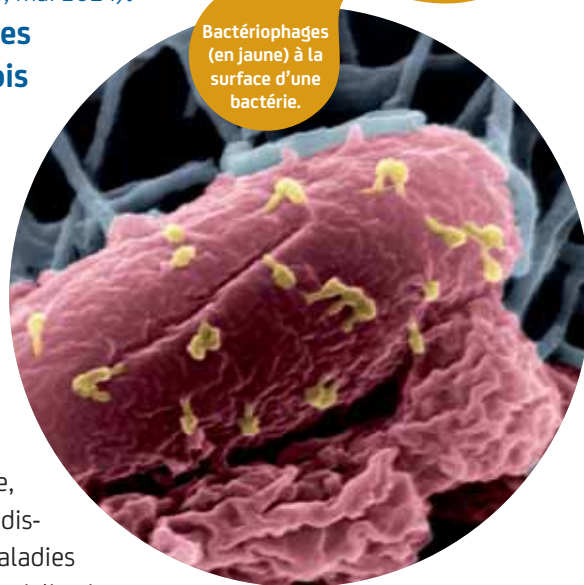
De nombreuses études sont actuellement en cours. Les domaines d'applications de la phagothérapie sont nombreux : traitements locaux des infections pulmonaires, oculaires, auditives, oro-pharyngées, ostéo-articulaires, urinaires, digestives, plaies, brûlures, surinfections diabétiques... Un essai clinique européen ciblant le traitement des infections cutanées des grands brûlés a démarré. Par ailleurs, en 2006, l'utilisation de bactériophages a été autorisée dans l'industrie agro-alimentaire : des bactériophages spécifiques de *Listeria*, une bactérie à l'origine de graves infections alimentaires, peuvent désormais être appliqués sur des produits alimentaires destinés à la consommation humaine. ●



Bactériophages (à gauche) infectant *Pseudomonas aeruginosa* (à droite), bactérie responsable d'infections pulmonaires.

Une solution face à la résistance aux antibiotiques ?

Bactériophages (en jaune) à la surface d'une bactérie.



À l'Institut Pasteur, le groupe « interactions bactériophages-bactéries chez l'animal »,

dans l'unité de Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles, se consacre à l'étude des bactériophages à visée médicale. Il a notamment apporté la preuve expérimentale de leur efficacité contre les infections pulmonaires dues à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène majeur multirésistant aux antibiotiques.

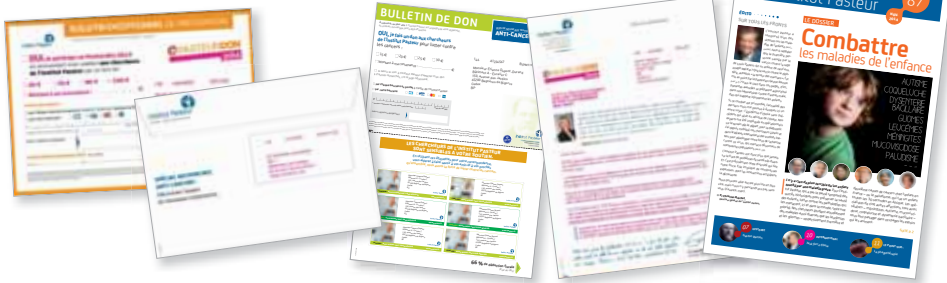


Retrouvez notre spécialiste en vidéo sur www.pasteur.fr

(Dans « Pasteur vidéos », au bas de notre page d'accueil : Les bactériophages, par Laurent Debarbieux)

QUESTIONS/RÉPONSES

Pourquoi dépensez-vous de l'argent en m'envoyant des courriers ?



Comme vous le savez, l'Institut Pasteur est une fondation dont les ressources dépendent à plus d'un quart de la générosité du public. Il nous faut donc chaque année solliciter de nouveaux soutiens mais aussi donner envie à nos donateurs fidèles... de le rester ! Notre démarche vise à rendre compte de l'utilisation concrète des dons tout en assurant la meilleure efficacité économique de nos opérations de collecte. Aujourd'hui, le courrier est le moyen qui nous permet le mieux de répondre à ce double objectif. Ainsi, nous envoyons 4 fois par an à nos donateurs *La lettre de l'Institut Pasteur*, qui vous informe en détail de nos avancées, ainsi que des courriers consacrés à un axe de recherche particulier. Tous nos envois sont accompagnés d'un bulletin de don pour permettre à ceux qui le souhaitent de nous renouveler leur soutien (il est diffusé à l'ensemble des donateurs car nous ne pouvons savoir d'avance lesquels nous aideront par un don). Les coûts générés par ces envois sont largement inférieurs aux dons que nous collectons grâce à eux. Par exemple, sachez que pour un courrier envoyé à l'ensemble de nos donateurs, quand nous dépensons 50 centimes (c'est le coût moyen d'un courrier, timbre inclus), nous collectons environ 2 €, soit 4 fois plus, et parfois même davantage ! Notre seul objectif en vous sollicitant est de reverser à nos équipes de recherche tous les fonds dont elles ont besoin pour faire avancer les connaissances et se rapprocher, jour après jour, de nouveaux traitements dont nous bénéficierons tous.

La Lettre de l'Institut Pasteur est l'occasion d'apporter une réponse à vos questions les plus fréquentes.

Écrivez-nous à :
Institut Pasteur,
service donateurs
25 rue du Dr Roux
75015 Paris
ou par e-mail :
dons@pasteur.fr



PASTEURDON 2014

un million de plus pour la recherche! **Merci**

Les Assurances-vie et l'Institut Pasteur

Chaque année, environ 6 millions d'euros sont versés à l'Institut Pasteur grâce aux contrats d'assurance-vie souscrits par des particuliers : ceux-ci avaient généreusement désigné l'Institut Pasteur comme bénéficiaire de leur contrat à leur décès. Si, comme eux, vous souhaitez gratifier notre Fondation de cette manière et permettre ainsi à nos chercheurs de disposer de moyens accrus, voici le libellé à indiquer dans la clause bénéficiaire de votre contrat : *«L'Institut Pasteur ayant son siège social à Paris (15^e), 25, rue du Docteur Roux.»*. À noter : les contrats d'assurance-vie sont traités hors succession et bénéficient d'une **exonération fiscale totale** pour l'Institut Pasteur en sa qualité de fondation reconnue d'utilité publique. Si vous souhaitez découvrir d'autres moyens de soutenir l'Institut Pasteur, n'hésitez pas à demander notre brochure sur les legs, donations et assurances-vie.

× Votre contact, pour toute information :

Caroline Pottier,
Service des Legs,
01 40 61 32 03 ou
caroline.pottier@pasteur.fr



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-75224 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 : Laurent Debarbieux, Marion Doucet, Richard Lo-Man, Annick Perrot, Myriam Rebeyrotte • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : François Gardy / Institut Pasteur, photothèque Institut Pasteur, iStock, 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.

www.pasteur.fr