

ÉDITO

UNE TRADITION PASTEURIENNE



La vaccinologie est une discipline profondément ancrée dans la tradition pasteurienne : l'Institut Pasteur a été bâti sur le succès du vaccin contre

la rage de Louis Pasteur et des vaccins contre plusieurs maladies ont ensuite été mis au point par des pasteuriens (voir page 2). Aujourd'hui, malgré d'immenses progrès, de nombreuses maladies ne peuvent toujours pas être prévenues par la vaccination. Depuis deux ans, la recherche vaccinale dans notre institut a été renforcée par la mise en place d'un Grand programme fédérateur « vaccinologie », afin de stimuler cette recherche et de donner plus de moyens à certains projets. Vous découvrirez dans ces pages que de nombreux candidats-vaccins sont à l'étude dans nos laboratoires. Vous lirez aussi que la recherche d'un vaccin requiert de longues années de recherche. C'est en grande partie grâce à votre soutien fidèle que nous pouvons accompagner sur le long terme les travaux de nos chercheurs. Je tiens à vous en remercier très sincèrement.

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

LE DOSSIER

Vers de nouveaux vaccins



Deux à trois millions de vies sont sauvées chaque année dans le monde grâce à la vaccination selon l'Organisation mondiale de la santé.

Celle-ci considère qu'1,5 million de vies supplémentaires pourraient être épargnées en améliorant l'accès à la vaccination, précisant notamment que « 18,7 millions d'enfants, soit près d'un sur cinq dans le monde, ne bénéficient pas encore de certaines vaccinations systématiques pour des maladies évitables, comme la diphtérie, la coqueluche ou

le tétanos. » Aujourd'hui, plus de 25 maladies peuvent être prévenues par la vaccination, du zona aux oreillons en passant par les hépatites A et B ou le choléra. Grâce aux campagnes mondiales de vaccination, la poliomyélite est en passe d'être éradiquée : présente dans 125 pays en 1988, elle est actuellement endémique dans seulement deux pays (Afghanistan et Pakistan) et des millions de cas de paralysie ont déjà été évités grâce au vaccin. Des programmes d'élimination du tétanos maternel et néo-natal, de la rougeole ou de **SUITE P. 2**



07 HISTOIRE

Émile Duclaux
« L'apôtre »



08 PALUDISME

Première cartographie mondiale de la résistance à l'artémisinine

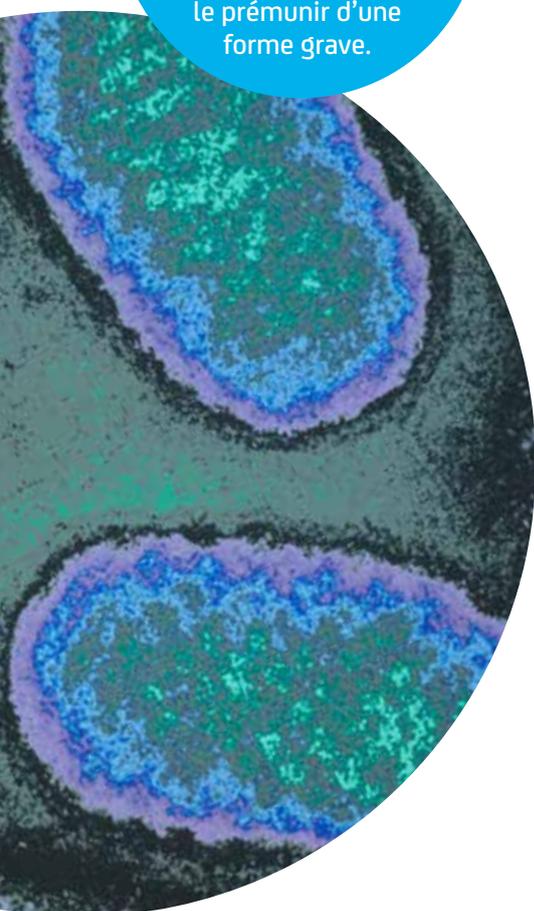


11 LA MALADIE DU LÉGIONNAIRE

Explications sur cette infection pulmonaire aiguë

le principe de la vaccination :

exposer l'individu à une forme atténuée de la maladie pour le prémunir d'une forme grave.



Virus de la vaccine.

• • •

la rubéole sont en cours. Et un virus a pu être totalement éradiqué de la planète, dès 1977, grâce à la vaccination : celui de la très contagieuse variole ou « petite vérole », une maladie redoutable qui pouvait tuer jusqu'à 5 millions de personnes par an.

D'Edward Jenner à Louis Pasteur

C'est d'ailleurs contre la variole que la toute première vaccination officiellement reconnue fut effectuée. Un médecin anglais, Edward Jenner, avait constaté que les femmes qui traient les vaches ne contractaient généralement pas la variole. Il postula qu'elles avaient développé une maladie touchant ces animaux, la vaccine,

semblable à la variole mais beaucoup moins virulente, et que, grâce à elle, ces personnes étaient protégées de la maladie humaine. Le 14 mai 1796, Jenner inoculait avec succès James Phipps, un jeune garçon de huit ans, avec le contenu de vésicules de vaccine prélevé de la main de Sarah Nelmes, une trayeuse qui avait été infectée par une vache... Voilà d'où vient le terme de « vaccination ».

C'est Louis Pasteur au siècle suivant qui proposa cette dénomination en hommage à Jenner et posa le principe de la vaccination : exposer l'individu à une forme atténuée de la maladie pour le prémunir d'une forme grave. Il sera à l'origine de vaccins vétérinaires – contre le choléra des poules et le charbon du mouton

INSTITUT PASTEUR : LES VACCINS D'HIER À AUJOURD'HUI

Fondé sur le succès du vaccin contre la rage de Louis Pasteur, l'Institut Pasteur a toujours été fortement impliqué dans la recherche de vaccins.



Ses chercheurs ont élaboré par le passé des vaccins contre la tuberculose (le B.C.G., bacille de Calmette et Guérin, en 1921), contre la fièvre jaune (1932), contre la poliomyélite (1954) ou contre l'hépatite B (1982). Aujourd'hui, à Paris et dans le Réseau International des Instituts Pasteur, la recherche vaccinale concerne de nombreuses maladies pour lesquelles aucune prévention par la vaccination n'est encore possible : le paludisme, le sida, la bronchiolite du nourrisson, la shigellose, la peste, la grippe aviaire, la fièvre de lassa, la leishmaniose, la maladie pieds-mains-bouche, la fièvre West Nile, le Chikungunya, la fièvre Ebola et depuis peu la maladie à virus Zika...

De nouveaux candidats-vaccins contre la tuberculose sont aussi à l'étude, le B.C.G. n'étant pas suffisamment efficace pour enrayer la transmission de cette maladie toujours très meurtrière (9,6 millions de nouveaux cas et 1,5 million de décès dans le monde en 2014). ●

– puis d'un vaccin pour l'Homme, contre la rage, appliqué dès 1885 chez des personnes mordues, déjà infectées. Louis Pasteur concevra pour l'élaboration de vaccins des méthodes « d'atténuation de la virulence », consistant à rendre l'agent pathogène « inoffensif » par sa mise en culture dans des conditions particulières : l'agent infectieux reste vivant, mais inapte à déclencher la maladie.

Différents types de vaccins

Plusieurs vaccins du type « vaccins vivants atténués » ont ainsi été mis au point depuis contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la fièvre jaune ou encore la tuberculose. Ces vaccins provoquent une

infection avec peu ou pas de symptômes et confèrent une protection de longue durée après une ou deux injections. Leur aptitude à déclencher une réponse immunitaire – leur « immunogénicité » – est excellente, proche de celle du pathogène virulent. Mais ces vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des personnes présentant un déficit immunitaire ou aux femmes enceintes.

Par ailleurs, atténuer la virulence d'un microbe tout en lui conservant des propriétés immunogènes n'est pas toujours possible : ce principe ne peut donc pas être décliné pour tous les agents infectieux (bactéries, virus, parasites...) contre lesquels on voudrait développer un vaccin. D'autres méthodes ●●●

SUITE P. 4



ACTION PASTEUR

UN VACCIN « UNIVERSEL » CONTRE LA GRIPPE ?



Vous le savez : pour être protégé contre la grippe, il faut se faire vacciner chaque année.

Les virus grippaux sont extrêmement variables et de nouvelles souches apparaissent d'une année sur l'autre, d'où la nécessité d'un nouveau vaccin à chaque saison. La recherche d'un vaccin « universel », qui protégerait une bonne fois pour toutes contre tous types de virus de la grippe, est très active. Une piste prometteuse est à l'étude à l'Institut Pasteur. « Nous travaillons sur un talon d'Achille du virus de la grippe, une toute petite protéine nommée M2 qui émerge à peine à sa surface » explique Nicolas Escriou, de l'unité Génomique virale et vaccination, dirigée par Frédéric Tangy. « Son intérêt : elle ne varie pas d'une souche virale à une autre. Son inconvénient : à elle seule, elle déclenche très peu de réponses immunitaires ». Nicolas Escriou et Frédéric Tangy ont pu contourner le problème : « Nous avons mis au point un vaccin mixte rougeole-grippe, composé de la souche vaccinale de la rougeole et de M2. Le vaccin rougeole est très immunogène et ce fort pouvoir de stimulation des défenses immunitaires s'élargit à M2. Nos résultats préliminaires sont très encourageants. Nous devons encore travailler à améliorer la formulation vaccinale. Mais nous espérons à terme pouvoir proposer un vaccin pédiatrique qui protège de la rougeole tout en induisant une immunité durable et quasi universelle contre la grippe. » ●

SHIGELLOSE : UN CANDIDAT-VACCIN À L'ESSAI



ACTION PASTEUR



Un essai clinique de « phase I » a été lancé cet été pour évaluer la tolérance d'un candidat-vaccin contre la dysenterie

bacillaire ou shigellose, une diarrhée aiguë touchant principalement les enfants de moins de 5 ans dans les pays en développement. La mortalité reste élevée et les conséquences à long terme de l'infection sur le développement des enfants représentent un sérieux problème de santé publique. La maladie se manifeste par de violentes douleurs abdominales et des diarrhées sanglantes dues à la destruction de la muqueuse intestinale par la bactérie, suite à son ingestion via l'eau ou des aliments contaminés. Le candidat-vaccin cible la souche de *Shigella* la plus répandue et a été élaboré à l'Institut Pasteur par Armelle Phalipon dans l'unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire (dirigée par le Professeur Philippe Sansonetti) et

Laurence Mulard (chef de l'unité de Chimie des Biomolécules). C'est un vaccin de type « sous-unités », qui comporte une composante synthétique mimant l'élément bactérien nécessaire à l'induction des anticorps protecteurs. L'essai en cours se déroule au Centre Médical Sourasky de l'université de Tel Aviv*. « Si cet essai clinique valide l'approche originale que nous avons suivie, il faudra alors poursuivre avec l'élaboration d'un vaccin « multivalent » permettant de protéger contre l'ensemble des souches de *Shigella* rencontrées dans le monde », précise Armelle Phalipon. ●



* Dans le cadre du consortium européen STOPENERICs, un réseau Nord-Sud de 15 partenaires scientifiques coordonné par Philippe Sansonetti.

PALUDISME : UN ENJEU MAJEUR

Avec 214 millions de cas dans le monde et 438 000 morts en 2015, le paludisme reste un fléau majeur.



«Aujourd'hui, le vaccin le plus avancé, le RTS,S*, n'offre que 30% de protection», souligne Chetan Chitnis, responsable

de l'unité Biologie de Plasmodium et Vaccins. «Il cible une forme du parasite qui envahit le foie. Nous voulons améliorer son efficacité en ciblant également le stade sanguin du parasite, pour bloquer l'invasion des globules rouges responsable de la maladie. Nos candidats-vaccins sont des protéines utilisées par le parasite pour entrer dans ces cellules sanguines.» Pour les rendre plus immunogènes, plusieurs stratégies sont à l'étude avec l'unité de Chimie des biomolécules (coupler l'antigène vaccinal à une protéine porteuse) et avec l'unité Génomique virale et vaccination (utiliser le vaccin rougeole pour présenter l'antigène). «À terme, nous voulons développer des vaccins multi-composants qui pourraient par exemple contenir une protéine du stade hépatique et deux ou trois protéines du stade sanguin» précise Chetan Chitnis.



Parallèlement, l'équipe de Rogerio Amino (unité Infection et Immunité Paludéennes) a développé avec

l'unité de Virologie moléculaire et vaccinologie une technique permettant d'identifier des antigènes protecteurs parmi... les quelque 5 000 protéines du parasite! «Par comparaison, un virus n'a qu'une dizaine de protéines, ce qui illustre bien la difficulté de travailler sur ce parasite», souligne Rogerio Amino. Ces recherches concernent *Plasmodium falciparum*, l'espèce à l'origine des cas mortels. Contre *Plasmodium vivax*, responsable de 50% des cas de paludisme dans certains pays, un candidat-vaccin élaboré par l'équipe Chetan Chitnis devrait prochainement entrer en essais cliniques en Inde. ●

* Développé par le laboratoire GlaxoSmithKline.



Enfants au Niger.



Globule rouge parasité par *Plasmodium falciparum*. En rouge l'érythrocyte infecté, en violet le parasite avec noyaux en bleu.



... ont donc été utilisées. Certains agents infectieux peuvent être tués par un traitement chimique ou par la chaleur et rester capable de susciter une réponse du système immunitaire. On parle alors de vaccins «inactivés». Les vaccins contre l'hépatite A ou contre la grippe font partie de cette catégorie.

Dans d'autres cas, seule une petite partie de l'agent infectieux est utilisée pour la vaccination. Ce sont les vaccins «sous-unitaires» contenant des fragments de microbes (des «antigènes») purifiés, suffisants pour apprendre au système immunitaire à reconnaître le germe entier. C'est le cas des vaccins contre le pneumocoque, le méningocoque C ou encore la coqueluche. Certains vaccins sous-unitaires comme ceux du tétanos et de la diphtérie utilisent des toxines bactériennes inactivées pour ne plus être toxiques (anatoxines). Enfin, plusieurs vaccins peuvent être

associés pour produire des vaccins «combinés», dirigés contre plusieurs agents infectieux différents. Le vaccin ROR par exemple protège à la fois contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.

Des cellules «mémoires»

Quel que soit le type de vaccin, la vaccination préventive consiste, à l'aide de l'agent infectieux atténué ou inactivé, ou à l'aide de certains de ses composants, à déclencher une réaction immunitaire qui va protéger d'une infection ultérieure. Le système immunitaire est capable de reconnaître l'agent pathogène des mois ou des années après la vaccination et d'activer des cellules «mémoires» pour produire des anticorps spécifiques, des cellules tueuses et un ensemble de médiateurs chimiques qui bloqueront rapidement l'infection.

... ●

SUITE P. 6

« En matière de vaccins, tout ce qui était facile à faire a déjà été fait et tout ce qui est difficile n'a toujours pas abouti. »



Frédéric Tangy

Directeur de recherche au CNRS, responsable de l'unité Génomique virale et vaccination à l'Institut Pasteur, co-coordonateur du Grand programme fédérateur « vaccinologie ».

Pourquoi faut-il tant de temps pour mettre au point un vaccin ?

La première grande étape de la recherche vaccinale – la recherche pure, quand on démarre de zéro et qu'il faut élaborer un candidat-vaccin – a une durée extrêmement variable. Elle peut être rapide – un an ou deux – ou très longue, selon la maladie sur laquelle on travaille. Pour le sida la recherche d'un vaccin dure depuis 30 ans, pour le paludisme 40 ans, pour la dengue 50 ans ! Les sources d'échec sont nombreuses : la variabilité du pathogène, la difficulté à le manipuler, l'échappement aux réponses immunitaires, etc. En matière de vaccins, tout ce qui était facile à faire a déjà été fait et tout ce qui est difficile n'a toujours pas abouti. La recherche fondamentale est indispensable pour que naissent des solutions nouvelles. La deuxième étape – incompressible – est le développement préclinique et clinique du candidat-vaccin. La phase préclinique dure environ 2 ans : il s'agit de mettre au point un procédé industriel de fabrication du candidat-vaccin et de démontrer son absence de toxicité. Seulement alors, les essais cliniques chez l'Homme peuvent être initiés. Leur durée dépend de l'épidémiologie de la maladie : la phase I évalue sur 10 à 30 volontaires la non toxicité et la tolérance au vaccin. Elle peut être réalisée en un an ou deux. La phase II évalue ensuite sur 100 à 300 volontaires l'immunogénicité du vaccin et doit confirmer la tolérance. Enfin, la phase III évalue l'efficacité du vaccin sur des milliers ou des dizaines de milliers de personnes et prend 4 ou 5 ans.

Vous êtes un des coordinateurs du Grand programme fédérateur « vaccinologie » de l'Institut Pasteur. Quels sont ses objectifs ?

Ce programme consiste à coordonner et structurer les activités de recherche vaccinale à l'Institut Pasteur, et à favoriser la transformation de ces recherches en applications. Un premier appel à projets ouvert l'an dernier a permis sélectionner 3 projets de recherche fondamentale qui ont été lancés. Après un deuxième appel d'offres cette année, 5 autres projets viennent de démarrer sur des recherches plus avancées

pour pousser des candidats-vaccins vers le développement industriel (paludisme, grippe, peste). Ce programme permet donc de générer des projets, mais aussi de favoriser les échanges à travers des réunions et des ateliers scientifiques, et de s'investir dans des appels d'offre internationaux ou dans l'organisation de congrès internationaux en vaccinologie. Des groupes qui n'étaient pas dans la recherche vaccinale s'y investissent. Des idées nouvelles émergent. C'est très stimulant.

Vous utilisez dans votre laboratoire une approche originale avec le « vecteur rougeole ». De quoi s'agit-il ?

Nous utilisons le vaccin rougeole comme un véhicule : imaginez que le virus vaccinal de la rougeole est une petite voiture. Dans son coffre, on met des antigènes du sida ou de la dengue... et cette voiture va délivrer ces antigènes chez les individus à vacciner directement dans les compartiments du système immunitaire aptes à induire une réponse mémoire protectrice. Le vaccin rougeole est un des meilleurs vaccins existant, utilisé depuis plus de 40 ans, distribué dans le monde entier, déjà administré à 3 milliards d'enfants avec un succès total – une protection de 95 % sans aucun effet secondaire. En le modifiant pour faire des vaccins contre d'autres pathogènes, on bénéficie de tous ces avantages. Nous élaborons ainsi des candidats-vaccins contre le sida, le virus du Nil occidental, la dengue, la fièvre jaune, le virus de la grippe (voir encadré page 3), celui de la grippe aviaire, Ebola, Lassa... Notre projet le plus avancé est un candidat-vaccin combiné rougeole-Chikungunya, qui a déjà fait l'objet d'un essai clinique de phase I très réussi et qui entre actuellement en essai de phase II avec un partenaire industriel. Très récemment, nous avons obtenu avec la même stratégie un candidat-vaccin contre le virus Zika, extrêmement efficace dans des modèles expérimentaux, qui pourrait entrer en essai clinique de phase I avant la fin de l'année.

« Très récemment, nous avons obtenu un candidat-vaccin contre le virus Zika très efficace en préclinique et qui pourrait entrer en essai clinique de phase I avant la fin de l'année. »

ACTION
PASTEUR

DES VACCINS POUR TRAITER LES CANCERS?



Des vaccins « thérapeutiques » contre les cancers pourraient à l'avenir venir renforcer les traitements actuels

par chimiothérapie ou radiothérapie. Ils ont pour principe de stimuler le système immunitaire spécifiquement contre une tumeur afin qu'il la détruise. Deux

candidats-vaccins ont été développés à l'Institut Pasteur dans l'unité de Régulation immunitaire et vaccinologie dirigée par le Pr Claude Leclerc, avec d'autres équipes pasteurienne. L'un cible une protéine oncogène des deux principaux papillomavirus à l'origine des cancers du col de l'utérus. Une ancienne start-up de l'Institut Pasteur mène actuellement un essai clinique de phase II pour valider

son efficacité chez des patientes. L'autre est basé sur un composé synthétique, capable de provoquer le rejet de tumeurs par le système immunitaire dans des modèles expérimentaux. Très prometteur au laboratoire sur un adénocarcinome mammaire, il est en essai clinique de phase I chez des patientes atteintes de cancer du sein, et pourrait aussi être efficace contre d'autres adénocarcinomes (côlon, ovaire...). Parallèlement, l'équipe de Frédéric Tangy (unité Génomique virale et vaccination) étudie l'utilisation d'une version modifiée du vaccin contre la rougeole dans le traitement des cancers. La souche vaccinale de la rougeole a en effet la propriété d'infecter massivement les cellules cancéreuses, les rendant ainsi visibles par le système immunitaire, qui les détruit. Des phases précliniques sont en cours pour le cancer de l'ovaire, le cancer de la vessie et le mésothéliome (« cancer de l'amiante »). ●



les vaccins de demain

en préparation dans les laboratoires de recherche sont autant d'espoirs de sauver toujours plus de vies humaines.

• • •

Les vaccins actuels peuvent ainsi permettre de prévenir plusieurs maladies infectieuses, et par ricochet la survenue de certains cancers d'origine infectieuse (des cancers du foie avec le vaccin contre l'hépatite B, ou des cancers du col de l'utérus, avec les vaccins contre les papillomavirus (HPV)).

Mais on manque toujours aujourd'hui de vaccins contre de nombreuses infections, et non des moindres : le sida, le paludisme (voir encadré page 4), l'hépatite C, ou quantité de maladies émergentes comme la fièvre Ebola, le Chikungunya ou la maladie à virus Zika. L'avancée des biotechnologies a permis la conception de nouvelles stratégies vaccinales, comme par exemple les vaccins chimériques ou recombinants, obtenus par l'insertion dans le génome d'une souche vaccinale efficace des gènes de l'agent infectieux contre lequel on veut immuniser (voir entretien page 5).

Des vaccins « thérapeutiques »

Tandis que de nombreux chercheurs s'attachent à mettre au point de nouvelles

générations de vaccins préventifs, d'autres travaillent au développement de vaccins « thérapeutiques » : ils ne sont pas destinés à empêcher la survenue d'une infection, mais à traiter un individu déjà malade en stimulant son système immunitaire. De tels vaccins sont à l'étude pour traiter des infections chroniques comme le sida ou l'hépatite B, mais aussi des maladies auto-immunes ou des cancers (voir encadré ci-dessus) : il existe en effet à la surface des cellules cancéreuses des « antigènes tumoraux » absents des cellules saines, pouvant être utilisés pour diriger le système immunitaire contre la tumeur afin de la détruire. Qu'ils soient préventifs ou thérapeutiques, les vaccins de demain en préparation dans les laboratoires de recherche sont autant d'espoirs de sauver toujours plus de vies humaines. Mais pour chaque vaccin, il faut trouver la bonne « formule », les bons antigènes, la voie d'administration optimale... La quête d'un vaccin est une longue aventure : 12 ans s'écoulent en moyenne entre le début des recherches au laboratoire et, dans le meilleur des cas, la mise sur le marché d'un vaccin. ●

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Émile Duclaux

« L'apôtre »

Physicien, chimiste et biologiste, chercheur et enseignant, Émile Duclaux fut un des plus proches et des plus fidèles collaborateurs de Louis Pasteur. Au décès de son mentor en 1895, il lui succédera à la Direction de l'Institut Pasteur.

Émile Duclaux n'aura de cesse de propager la doctrine de Louis Pasteur dans ses cours, ses conférences ou ses publications au point d'être surnommé le « Saint-Paul de l'Évangile pasteurien ». En 1862, à 22 ans, il intègre le laboratoire de Pasteur à l'École normale supérieure (où il fit ses études) et participe aux expériences qui invalideront la théorie de la génération spontanée. Il entame en 1865 une carrière universitaire, enseignant à Tours, puis à Clermont-Ferrand, Lyon et, dès 1878, Paris. Il reste néanmoins proche de Pasteur, collaborant à l'étude de la maladie des vers à soie à Pont-Gisquet en 1866 ou aux travaux sur la bière, tandis qu'il accueille la famille Pasteur à Clermont-Ferrand pendant la Guerre de 1870 et la Commune. Esprit curieux, il approche des sujets aussi éloignés que la fabrication du fromage et la météorologie. À la création de l'Institut Pasteur en 1887, il en devient sous-directeur – lance les *Annales de l'Institut Pasteur*, développe



les recherches sur les fermentations –, puis directeur en 1895, à la mort du fondateur. Grâce à de généreux donateurs, il acquiert des terrains, fait construire l'hôpital Pasteur et le bâtiment de Chimie Biologie qui porte aujourd'hui son nom. Remarquable enseignant, chercheur passionné, modeste et bienveillant, il s'illustrera aussi par son humanisme en défendant le capitaine Dreyfus en 1898, déclarant avant même le « J'accuse » de Zola : « *Si dans les questions scientifiques, nous dirignons nos instructions comme elles semblent l'avoir été dans cette affaire, ce serait bien par hasard que nous arriverions à la vérité.* » Il sera ensuite nommé vice-président de la Ligue des droits de l'homme et du citoyen, dont il fut un des fondateurs. Duclaux écrira avoir eu « *le bonheur d'approcher Pasteur et de vivre dans son rayonnement* » et mourra d'une hémorragie cérébrale à 64 ans, laissant son vaste *Traité de microbiologie* inachevé. ●



LA LEÇON DE SCIENCE DU PROFESSEUR DUCLAUX



En 1872, un jeune étudiant en médecine, Émile Roux, rend visite à Émile Duclaux, alors professeur à l'université de

Clermont-Ferrand. Il souhaite s'exercer à l'analyse chimique. Duclaux lui donne à analyser une pincée de sel : « *Qu'est-ce que ce produit ?* » Son expérience faite, Émile Roux répond : « *Monsieur, je pense que c'est du sulfate de cuivre.* » « *Ah vous le pensez ? Vraiment ? Eh bien, il faut recommencer.* » Quelques heures plus tard, l'élève revient. « *Monsieur, je crois que c'est du sulfate de cuivre.* » « *Recommencez mon ami !* » La troisième fois, le jeune homme, avec un peu d'irritation dans la voix affirme : « *Monsieur, c'est du sulfate de cuivre !* » « *En effet mon ami,* » répond Duclaux. « *Mais vous voyez, en chimie, il ne faut ni croire ni penser, il faut savoir !* ». Duclaux présentera plus tard son ancien élève à Pasteur. Le Docteur Roux deviendra un précieux collaborateur du savant, notamment pour ses travaux sur la vaccination, et dirigera l'Institut Pasteur à la mort de Duclaux, en 1904.

REPÈRES

> 24 juin 1840

Naissance à Aurillac (Cantal).

> 1859

Entre à l'École normale supérieure.

> 1862

Agrégé de sciences physiques, entre dans le laboratoire de Louis Pasteur (École normale supérieure). Participe aux expériences contre la théorie de la génération spontanée.

> 1863-1865

Passe trois étés à Arbois (Jura) où Louis Pasteur mène des expériences sur le vin.

> 1865

Thèse de doctorat ès sciences. Professeur au lycée de Tours.

> 1866

Suppléant de la chaire de chimie à la faculté des sciences de Clermont-Ferrand. Collabore avec Louis Pasteur sur la maladie des vers à soie, à Pont-Gisquet.

> 1870-1873

Pendant la guerre puis la Commune, accueille Louis Pasteur à Clermont ; travaux sur la bière.

> 1873

Épouse Mathilde Briot (ils auront deux fils).

> 1873-1878

Occupe la chaire de physique de la faculté des sciences de Lyon.

> 1877

Établit une station laitière dans une maison à Fau (Cantal) pour étudier la composition du lait et

la fabrication du fromage. Conduit une campagne de vaccination anticharbonneuse.

> 1878

Professeur de météorologie à l'Institut agronomique à Paris ; chargé d'une conférence de chimie biologique à la Sorbonne.

> 1880-1900

Travaux et publications relatifs à l'agriculture, la bactériologie, la chimie, l'étude des vins et du lait, la médecine et l'hygiène, la physique.

> 1887

Fonde les *Annales de l'Institut Pasteur*.

> 1888

Entre à l'Académie des sciences.

> 1888-1895

Sous-directeur de l'Institut Pasteur. Entre à l'Académie de médecine (1894).

> 1895-1904

Directeur de l'Institut Pasteur.

> 1896

Publie *Pasteur, histoire d'un esprit*.

> 1898

Participe à la défense du capitaine Dreyfus ; devient vice-président de la Ligue des droits de l'homme et du citoyen.

> 1898-1901

Publie les premiers tomes du *Traité de microbiologie*.

> 02 mai 1904

Décès à Paris.

PALUDISME • • • • • • • • • •

Première cartographie mondiale de la résistance à l'artémisinine

Depuis 2008, l'effort mondial de lutte contre le paludisme est gravement menacé par l'émergence au Cambodge de souches du parasite *Plasmodium falciparum* résistantes à la dernière génération de médicaments antipaludéens : les dérivés de l'artémisinine. Réalisée par des chercheurs de



l'Institut Pasteur à Paris et de l'Institut Pasteur du Cambodge*, avec de nombreux instituts du Réseau international, la première cartographie mondiale de cette résistance à l'artémisinine vient de confirmer formellement qu'elle est pour le moment confinée en Asie du Sud-Est et n'a pas (encore) atteint l'Afrique subsaharienne. L'étude s'est appuyée sur un réseau international de 41 partenaires dirigé par l'Institut Pasteur et soutenu par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les chercheurs ont analysé sur 14 037 échantillons sanguins de patients infectés par *Plasmodium falciparum* – provenant de 59 pays endémiques (72 % d'Afrique, 19 % d'Asie, 8 % d'Amérique latine et 1 % d'Océanie) – la diversité du gène K13, identifié par les pasteuriens comme un déterminant majeur de la résistance du



parasite à l'artémisinine. « Nous avons désormais la possibilité de tracer ainsi la résistance aux antipaludéens à l'échelle mondiale et quasiment en temps réel », soulignent les chercheurs. « Nous devons impérativement utiliser cette technologie pour prendre le parasite de vitesse. » Deux foyers d'émergence de parasites résistants à l'artémisinine sont actuellement identifiés dans les régions Cambodge-Vietnam-Laos et Myanmar-ouest de la Thaïlande-sud de la Chine. ●

* Odile Mercereau-Pujalon, du département des Parasites et insectes vecteurs de l'Institut Pasteur à Paris et Didier Ménard, responsable de l'unité d'Épidémiologie moléculaire du paludisme de l'Institut Pasteur du Cambodge.

DYSENTERIE ÉPIDÉMIQUE • • • • • • • • • •

Enquête sur l'exportation d'un fléau européen

Une vaste enquête scientifique* a permis de retracer l'histoire du bacille de la dysenterie épidémique, l'un des pires fléaux qu'ait connu l'humanité aux cours des XVIII^e et XIX^e siècles. Elle s'est basée sur l'analyse des génomes de plus de 330 souches de la bactérie *Shigella dysenteriae* type 1, isolées de 1915 à 2011 et collectées dans 66 pays par 35 instituts internationaux. L'étude montre que la bactérie sévissant actuellement en Afrique et en Asie est certainement d'origine européenne : en moins de 20 ans, de 1889 et 1903, *S. dysenteriae*, partant d'Europe, s'est d'abord implantée en Amérique, en Afrique et en



Asie ; cette dissémination a probablement bénéficié des mouvements de populations dues à l'émigration européenne en Amérique ainsi qu'à la colonisation de différents territoires en Afrique et en Asie, et a sans doute été favorisée par la marine à vapeur et l'ouverture du Canal de Suez en 1869. Au XX^e siècle, la bactérie est à nouveau identifiée en Europe lors du premier conflit mondial, en particulier lors de l'expédition des Dardanelles (1915-1916), où elle contribua grandement à la défaite des troupes alliées, puis lors de la seconde guerre mondiale en Europe centrale, avant de disparaître du continent. Elle a en revanche continué son expansion en Asie, en Afrique et en Amérique centrale sous forme de flambées épidémiques violentes (500 000 cas pour l'épidémie d'Amérique centrale de 1969-1972). Le foyer du sous-continent Indien (Inde et Bangladesh)

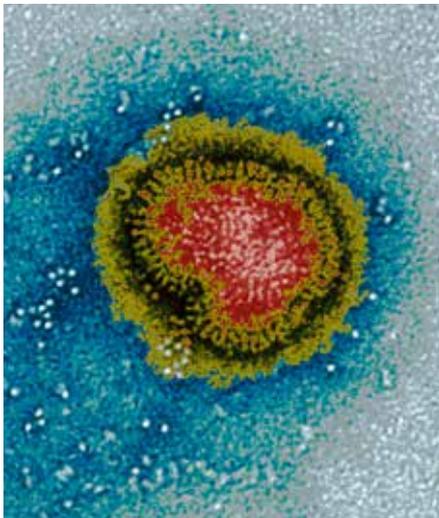


deviendra par la suite le plus actif tout au long du XX^e siècle et sera à l'origine de plusieurs vagues épidémiques vers l'Afrique et l'Asie du Sud Est. Les chercheurs ont par ailleurs montré qu'entre 1965 et 1990, 99 % des souches sont devenues résistantes aux antibiotiques, et souligné la nécessité d'un vaccin efficace. ●

* Menée par François-Xavier Weill (unité des Bactéries pathogènes entériques, Institut Pasteur) et Nicholas Thomson (Bacterial Genomics and Evolution, Wellcome Trust Sanger Institute, Royaume-Uni).

GRIPPE • • • • •

Que deviennent les virus de la grippe en été ?



Chaque année, les virus grippaux provoquent des épidémies entre octobre et mars dans l'hémisphère Nord et entre avril et septembre dans l'hémisphère Sud, pendant l'hiver austral. On parle de « basculement hémisphérique ». Les virus déménagent de proche en proche, à travers les individus qui les portent. Il n'y a que dans la zone intertropicale qu'ils circulent toute l'année, avec notamment un pic à la saison des pluies. L'hémisphère Sud bénéficie d'un vaccin spécifique, les souches en circulation pouvant différer entre l'hiver septentrional et l'hiver austral, dont la composition est annoncée au mois de

septembre par l'Organisation mondiale de la santé.

Celle-ci précise qu'on « ne connaît pas précisément les effets des épidémies de grippe saisonnière dans les pays en développement, mais les estimations de la recherche indiquent que, chaque année, une part importante des décès d'enfants associés à la grippe survient » dans ces pays. Nord et Sud confondus, les épidémies annuelles de grippe sont responsables d'environ trois à cinq millions de cas de maladies graves, et 250 000 à 500 000 décès. ●

Les virus grippaux

provoquent des épidémies entre octobre et mars dans l'hémisphère Nord et entre avril et septembre dans l'hémisphère Sud.

FOCUS



Réchauffement climatique : quel impact sur la santé ?

« Entre 2030 et 2050, on s'attend à ce que le changement climatique entraîne près de 250 000 décès supplémentaires par an, dus à la malnutrition, au paludisme, à la diarrhée et au stress lié à la chaleur », prévient l'Organisation mondiale de la santé.

Le climat agit en effet sur des éléments clés pour la santé : air pur, eau potable, nourriture en quantité suffisante...

Si le réchauffement climatique peut présenter localement quelques avantages – une baisse de la mortalité hivernale dans nos zones tempérées par exemple – dans l'ensemble, ses effets risquent d'être très largement négatifs. La chaleur extrême contribue directement à la mortalité par maladies cardiovasculaires ou respiratoires, en particulier chez les personnes âgées. Rappelons que la canicule de l'été 2003 en Europe avait provoqué plus de 70 000 décès supplémentaires. L'augmentation de la teneur de l'air en ozone et en autres polluants devrait aussi exacerber les maladies cardiovasculaires et respiratoires ; celle en pollen et autres allergènes

pourrait déclencher des crises d'asthme, dont souffrent déjà 300 millions de personnes dans le monde. Le caractère de plus en plus aléatoire des précipitations et l'augmentation en fréquence et en intensité des inondations risquent d'altérer l'approvisionnement en eau douce et compromettre l'hygiène, augmentant le risque de maladies diarrhéiques (600 000 décès annuels aujourd'hui chez les moins de 5 ans). Parallèlement, une diminution de la production vivrière est attendue dans de nombreux pays défavorisés, jusqu'à 50 % d'ici 2020 dans certains pays africains, augmentant les cas de malnutrition et de dénutrition (3,1 millions de décès par an aujourd'hui).

Enfin, le réchauffement climatique devrait rallonger la saison de transmission de maladies véhiculées par des insectes et d'autres vecteurs, et modifier leur répartition géographique. On craint ainsi une augmentation des cas de paludisme (près de 800 000 décès par an) transmis par des moustiques *Anophèles*, et la prolifération de moustiques du genre *Aedes* vecteurs de la dengue : 2 milliards de personnes supplémentaires pourraient être exposées au risque de transmission de cette maladie d'ici les années 2080.



MADAGASCAR • • • • • • • • • •

En lutte contre la malnutrition



Entretien avec
Rindra Rendremanana,
médecin épidémiologiste, adjointe de l'unité
d'épidémiologie et responsable de la thématique
nutrition à l'Institut Pasteur de Madagascar.

Quelle est la situation de la malnutrition à Madagascar ?

Il s'agit d'une des grandes menaces pour la santé infantile dans notre pays. La malnutrition chronique affecte près de la moitié des enfants malgaches, qui ont un poids et une taille insuffisants pour leur âge. La malnutrition aigüe, quant à elle, touche 8 % des enfants à Madagascar. En cas de manque soudain d'alimentation ou de maladie aigüe, les enfants maigrissent rapidement et souffrent de complications physiques pouvant entraîner le décès.

En quoi consiste la recherche sur la malnutrition à l'Institut Pasteur de Madagascar ?

Elle a démarré en 2013 par une étude visant à élaborer des recommandations de prévention de la malnutrition chronique. Nous avons montré la nécessité d'amé-

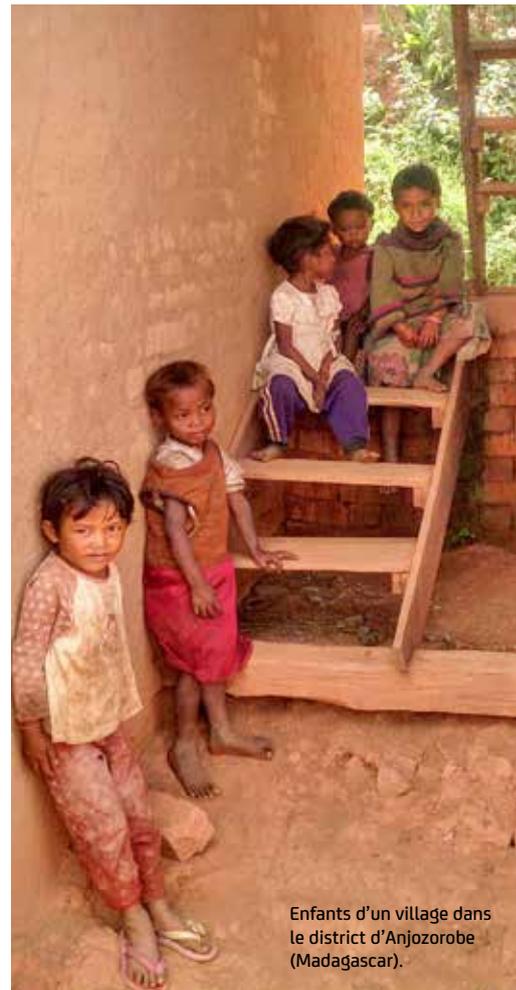
liorer les conditions d'hygiène et d'assainissement, l'accessibilité de la population aux services de soins et l'alimentation des enfants (besoins en protéines et fer). En 2014, nous avons conduit une enquête avec l'Unicef et le gouvernement malgache pour évaluer le statut iodé de la population, la carence en iode entraînant, surtout durant la grossesse, des troubles graves du développement cérébral du fœtus et des retards de croissance. Et depuis peu, nous avons débuté deux projets internationaux de recherche sur la malnutrition : Malinéa, sur la malnutrition aigüe, et Afribiota, sur l'entéropathie environnementale pédiatrique, une inflammation de l'intestin cause probable de malnutrition chronique.

Quels sont les objectifs du projet Afribiota ?

Aujourd'hui, le test le plus utilisé pour diagnostiquer l'entéropathie environnementale pédiatrique nécessite le recueil d'un échantillon d'urine pendant 5 heures chez un enfant à jeun. C'est très contraignant et difficilement réalisable à large échelle à Madagascar. Pour élaborer un test plus simple, nous espérons identifier un marqueur biologique en comparant divers prélèvements chez des enfants normo-nutris et malnutris chroniques. Nous recherchons aussi les facteurs démographiques, alimentaires, sociaux-économiques, responsables de cette entéropathie.

Malinéa est un essai thérapeutique ?

Oui, Malinéa va évaluer l'efficacité de trois stratégies de renutrition chez les enfants



Enfants d'un village dans le district d'Anjozorobe (Madagascar).

malnutris aigus. Les enfants inclus dans l'essai bénéficieront tous du traitement de référence, une farine enrichie fabriquée par une entreprise locale, mais celle-ci sera soit administrée seule, soit accompagnée d'un antibiotique ou d'un prébiotique. Nous verrons ensuite quelle approche est la plus efficace pour assurer la prise de poids des enfants.

Vous avez toujours travaillé sur la malnutrition ?

Non, initialement je me destinais à la chirurgie. Quand j'ai préparé ma thèse de doctorat en médecine, j'ai trouvé un stage à l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur de Madagascar et je me suis passionné pour ce domaine de recherche. J'ai participé à des projets sur le paludisme, la tuberculose ou les diarrhées infantiles. Aujourd'hui je suis heureuse de partager mes connaissances avec des étudiants et de former la nouvelle génération de chercheurs qui demain prendront la relève. Il y a tant à faire pour la santé à Madagascar ! ●



Dans un centre de nutrition à Antananarivo, capitale de Madagascar.

La maladie du légionnaire

Aussi appelée légionellose, la « maladie du légionnaire » doit son nom à une épidémie d'infections pulmonaires aiguës survenue en 1976 à Philadelphie aux États-Unis chez 182 participants du 58^e congrès de la Légion Américaine ; 29 d'entre eux moururent de pneumonie sévère.

Une bactérie affectionnant particulièrement les eaux tièdes (de 20 à 50 °C), qui s'était propagée par le système de climatisation de leur hôtel, fut mise en cause et nommée *Legionella pneumophila*. Depuis, de nombreuses épidémies de légionellose ont eu lieu en Amérique du Nord, en Asie et en Europe. Si *Legionella pneumophila* est la plus souvent responsable des infections humaines, d'autres espèces de *Legionella*, parmi la soixantaine connues aujourd'hui, peuvent infecter l'Homme.

Climatiseurs et jacuzzi

L'émergence récente de la maladie s'explique par l'affinité des bactéries *Legionella* pour les systèmes modernes d'alimentation en eau comme les tours de refroidissement, les climatiseurs, les bains à jet, les bains à remous (jacuzzi), les humidificateurs d'air, les canalisations d'eau chaude, etc. La présence dans ces installations de dépôts organiques et d'autres micro-organismes, ainsi que de fer, zinc et aluminium, favorisent la croissance des *Legionella*. Résistantes à la chaleur, elles peuvent être retrouvées au fond de cuves d'eau chaude. L'Homme est contaminé par le biais d'aérosols contenant les bactéries. Des milliers de cas de légionellose surviennent ainsi chaque année aux États-Unis et jusqu'à 1 500 cas annuels sont recensés en France, où plusieurs épidémies ayant pour origine des tours aéroréfrigérantes sont survenues : la plus importante toucha près de 90 personnes et fit 17 morts dans le courant de l'hiver 2003 dans le Pas-de-Calais.

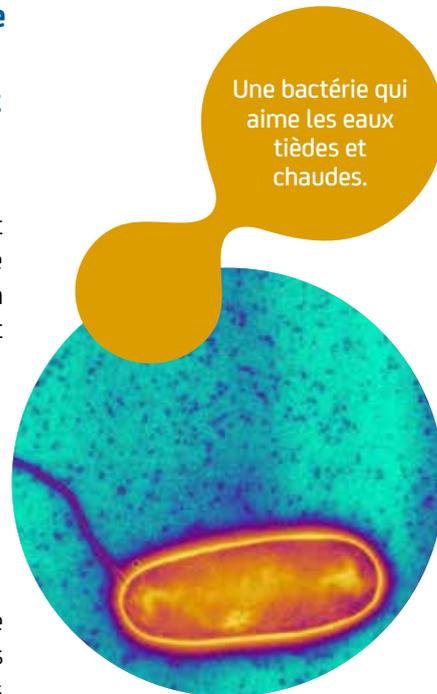
Fièvre et hallucinations

Dans tous les cas, la légionellose se manifeste par des infections pulmonaires aiguës de type pneumopathies, qui surviennent de 2 à 10 jours après l'inhalation de la bactérie. Les premiers symptômes ressemblent à une grippe (fièvre, toux sèche). Le malade ressent ensuite des sensations de malaise, ainsi que des douleurs abdominales (nausées, vomissements, diarrhées), accompagnées de troubles psychiques (confusion, désorientation, hallucinations pouvant aller jusqu'au *delirium* et au coma).



Des complications – insuffisance respiratoire irréversible et insuffisance rénale aiguë – peuvent survenir et être fatales, surtout chez les personnes immunodéprimées ou fragilisées : opérés, personnes âgées, nourrissons... Sur l'ensemble des cas signalés, 75 à 80 % ont plus de 50 ans et 60 à 70 % sont des hommes. Les autres facteurs de risque sont le tabagisme, des antécédents de consommation importante d'alcool, les maladies respiratoires ou rénales chroniques. Plusieurs antibiotiques sont efficaces contre la maladie... s'ils sont prescrits à temps. ●

Une bactérie qui aime les eaux tièdes et chaudes.



Legionella pneumophila.



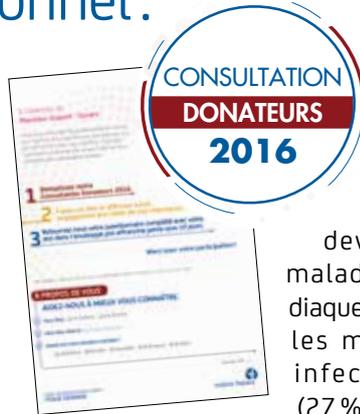
Une unité spécialisée à l'Institut Pasteur

L'unité de Biologie des bactéries intracellulaires dirigée par Carmen Buchrieser est spécialisée dans l'étude des *Legionella*. Elle mène notamment des études de génomique comparative et fonctionnelle, de biologie cellulaire et d'épidémiologie moléculaire pour comprendre comment *Legionella* peut détourner les fonctions de l'hôte pour causer la maladie. Ses récentes avancées permettent d'envisager la mise au point de tests de diagnostic rapide, pour améliorer la surveillance de ces bactéries dans l'environnement.

GÉNÉROSITÉ

Questionnaire personnel: les résultats

Vous avez été très nombreux à répondre au questionnaire que nous vous avons adressé en avril dernier, dans le souci constant d'améliorer la relation qui nous unit et de tenir compte de vos avis et de vos centres d'intérêt. Nous avons eu le plaisir de constater que 97 % des donateurs qui nous ont répondu jugent l'Institut Pasteur efficace; 79 % d'entre eux jugent l'Institut Pasteur transparent dans sa gestion. Côté science, l'analyse des questionnaires montre que les cancers et les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...) sont en tête des champs de recherche considérés comme prioritaires (respectivement pour 84 % et 75 % des



répondants), devant les maladies cardiaques (34%), les maladies infectieuses (27%) et l'autisme (25%). Par ailleurs, les informations traitées dans votre *Lettre de l'Institut Pasteur* sont jugées claires et précises par 78 % des répondants. Enfin, parmi ceux qui ont eu affaire à notre Service donateurs, 85 % ont été satisfaits de la qualité de notre accueil. À nous d'augmenter ces pourcentages!



Erik Orsenna, ambassadeur de l'Institut Pasteur

L'écrivain Erik Orsenna, qui occupe à l'Académie française le fauteuil autrefois attribué à Louis Pasteur, a été nommé en mars dernier ambassadeur de l'Institut Pasteur et du Réseau international des Instituts Pasteur, pour les trois ans à venir. L'académicien s'est donné comme objectif de mieux faire connaître et de promouvoir les actions de l'Institut Pasteur et du Réseau international auprès du grand public, des médias et plus généralement de l'ensemble des partenaires de l'Institut. Il contribuera également à sensibiliser et à réunir autour de l'institution, les donateurs et mécènes potentiels susceptibles de soutenir les grands projets de l'Institut et du Réseau international. « Plus de 120 ans après le disparition du fondateur, des milliers de chercheurs pasteurien bataillent aujourd'hui pour la vie au sein de 33 instituts dans le monde entier. M'engager au côté de l'Institut Pasteur est donc pour moi une évidence. Et d'abord un honneur » a déclaré Erik Orsenna.

Le Pasteurdon a 10 ans !



La dixième édition du Pasteurdon, opération annuelle de sensibilisation et de soutien de l'Institut Pasteur, se tiendra du 6 au 9 octobre prochain.

Cette année, LCI et France 24 ont rejoint les chaînes de la TNT partenaires du Pasteurdon. Au total, 22 chaînes de télévision mobiliseront leurs animateurs et journalistes et diffuseront des programmes courts portés par des chercheurs de l'Institut Pasteur, ainsi qu'un clip d'appel à dons. Sur les ondes, RFI a rejoint cette année les radios partenaires de l'événement: 14 radios nationales diffuseront chacune un message personnalisé de soutien et d'appel à la générosité. Enfin, pour la sixième année consécutive, la comédienne Alexandra Lamy sera la marraine du Pasteurdon.

Pour en savoir plus: pasteurdon.fr



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

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 à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public ou envoyées hors Union Européenne, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre .

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: Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • Rédactrice en chef: Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro: Carmen Buchrieser, Marion Doucet, Christine Goudal, Annick Perrot, Myriam Rebeyrotte, Olivier Rescanière • Direction artistique, réalisation: BRIEF • Crédit photos: William Beaucardet, Charles Dauget, Krees Raharison, Olivier Rescanière/IP, Antoinette Ryter, Institut Pasteur, Shutterstock, 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 dons@pasteur.fr