

## ÉDITO . . . . .

### DOUBLE PEINE



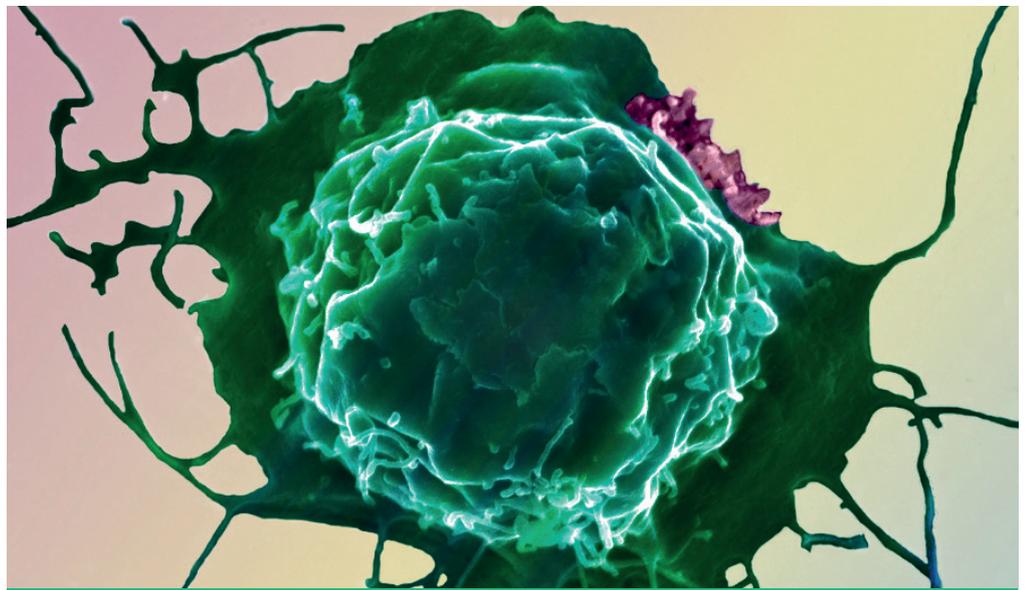
Avec les agents infectieux cancérogènes (virus, bactérie ou parasites), c'est un peu la double peine : on

souffre d'une maladie infectieuse ET on risque de développer, quelques années plus tard, un cancer. Comme vous le lirez dans ces pages, ces cancers d'origine infectieuse sont fréquents et peuvent être évités en empêchant ou en traitant rapidement l'infection qui les provoque. Internationalement reconnu pour son expertise en matière de maladies infectieuses, l'Institut Pasteur est particulièrement actif dans ce domaine de recherche. Ses chercheurs ont conçu dans les années 80 le premier « vaccin anti-cancer », contre le virus de l'hépatite B, qui a permis d'éviter des centaines de milliers de cas de cancers du foie dans de nombreux pays. Aujourd'hui, par l'étude des agents pathogènes cancérogènes, nos chercheurs développent de nouveaux moyens de lutte contre les cancers qu'ils induisent. Votre soutien fidèle est leur atout le plus précieux. Soyez-en vivement remerciés.

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

## LE DOSSIER

# Les cancers d'origine infectieuse



Virus HTLV-1 (en rose) à la surface d'un globule blanc.  
Ce virus oncogène est à l'origine de leucémies et de lymphomes.

**P**lus d'un cancer sur six dans le monde est d'origine infectieuse. Au total, chaque année 2,2 millions de nouveaux cas de cancers découleraient d'une infection par un agent pathogène. Huit virus, une bactérie et trois parasites ont en effet été classés agents cancérogènes du groupe 1 (agents cancérogènes « certains ») par le Centre International de Recherche sur le Cancer, une division de l'Organisation mondiale de la santé. Parmi eux, le virus de l'hépatite B et celui de l'hépatite C peuvent conduire à des infections

chroniques et au cancer du foie, et sont responsables de plus d'un million de décès annuels. La bactérie *Helicobacter pylori* est, elle, en cause dans la majorité des cas de cancer de l'estomac, deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. L'infection par certains papillomavirus est à l'origine des cancers du col de l'utérus – quatrième cause de mortalité par cancer chez les femmes. Le virus du sida est également classé cancérogène car l'immuno-déficience qu'il déclenche conduit à un risque accru de cancers.

SUITE P. 2



07 HISTOIRE

Louis Pasteur  
Vallery-Radot,  
petit-fils de...



08 LA BRONCHIOLITE

Pourquoi elle ne touche  
que les nourrissons



11 LA DÉPRESSION

Parlons-en !



## HELICOBACTER PYLORI: DES CIBLES THÉRAPEUTIQUES AUX MARQUEURS DU CANCER DE L'ESTOMAC



« Helicobacter pylori est la seule bactérie capable de se multiplier dans les conditions d'acidité de l'estomac. Elle infecte 50 % de

la population mondiale, à risque d'ulcères gastro-duodénaux, de gastrites chroniques, et, dans 1 à 3 % des cas, de cancers de l'estomac » indique Hilde De Reuse, responsable de l'unité de Pathogenèse de Helicobacter à l'Institut Pasteur. « Nous cherchons à comprendre les mécanismes moléculaires qui permettent à Helicobacter pylori de survivre dans l'environnement hostile de l'estomac, et de s'y maintenir des années en y provoquant des lésions. En décryptant ces mécanismes, nous avons trouvé de nouvelles cibles thérapeutiques, notamment un transporteur de nickel indispensable à l'activité de l'uréase, une enzyme essentielle à la bactérie pour coloniser l'estomac. » Découvrir des

cibles pour de futurs médicaments est aujourd'hui crucial car si un traitement à base d'antibiotiques permet d'éradiquer la bactérie chez la majorité des personnes infectées, son efficacité est grandement menacée par l'antibiorésistance croissante de *H. pylori*.



Dans le même laboratoire, d'autres avancées laissent espérer un diagnostic précoce du cancer de l'estomac, responsable

de 800 000 morts par an dans le monde. « Nous étudions les facteurs de l'hôte associés à la pathogenèse de l'infection », explique Eliette Touati. « Grâce à des collaborations dans le Réseau International des Instituts Pasteur, nous avons pu analyser un grand nombre de patients atteints de gastrites et de cancers de l'estomac. Nous avons ainsi identifié deux "biomarqueurs" potentiels, détectables



*Helicobacter pylori.*

dans le sang. Notre objectif vise à combiner plusieurs biomarqueurs qui signeraient une phase très précoce du cancer de l'estomac, pour pouvoir identifier les personnes à risque. » Ceci permettrait de les traiter précocement par antibiotiques pour éradiquer l'infection par *H. pylori* et espérer ainsi stopper l'évolution du cancer, mais aussi d'augmenter les chances de guérison des patients ayant déjà des lésions cancéreuses. ●

Dans les années 70,  
l'effet  
potentiellement  
cancérigène de  
plusieurs virus  
fut établi.

• • •

### Un parasite, premier suspect historique

Les suspicions autour de l'implication d'agents infectieux dans des cancers commencèrent dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et concernèrent alors des parasites, notamment l'agent de la bilharziose, qui sévit dans les régions tropicales et subtropicales. L'infection chronique par ce parasite peut conduire au cancer de la vessie, mais il fallut 50 ans pour que les preuves de son implication émergent. Aujourd'hui, il est établi que trois parasites peuvent être à l'origine de cancers : celui de la bilharziose donc, et deux autres vers parasites, l'un endémique dans certains pays d'Asie du Sud-Est (Thaïlande, Laos, Vietnam, Cambodge...) et l'autre en Extrême-Orient, tous deux associés à des cancers de la vésicule et des voies biliaires.

### Epstein-Barr: le premier virus impliqué

La deuxième grande étape dans l'histoire des cancers d'origine infectieuse débute en 1958 : un chirurgien britannique, Denis Burkitt, décrit un lymphome touchant les enfants en Afrique Équatoriale (nommé depuis « lymphome de Burkitt ») et émet l'hypothèse d'une origine infectieuse de ce cancer. En 1964, son compatriote Michael Epstein découvre des particules virales dans des cellules cultivées à partir de ces lymphomes. Il fut démontré au début des années 70 que le virus « d'Epstein-Barr » était bien à l'origine du lymphome de Burkitt. Présent chez la majorité des individus, heureusement le plus souvent sans conséquences, ce virus est également associé à un cancer du rhino-pharynx. C'est le tout premier virus qui fut formellement impliqué dans la survenue de cancers humains.

# Les cancers d'origine infectieuse

## Des cancers potentiellement évitables

Dans les années 70, l'effet potentiellement cancérigène de plusieurs autres virus fut établi : le virus de l'hépatite B, suspecté dès les années 50 d'être associé au cancer du foie, un rétrovirus associé à une forme rare de leucémie (HTLV-1, lire l'entretien), ou encore plusieurs types de papillomavirus en cause dans le cancer du col de l'utérus. Puis vint la preuve de l'implication de la bactérie *Helicobacter pylori*, la seule bactérie – même si d'autres sont actuellement suspectées – aujourd'hui classée agent cancérigène du groupe 1, depuis 1994. Cette même année fut découvert un autre virus cancérigène, l'herpèsvirus 8 en cause dans le sarcome de Kaposi, rendu tristement célèbre par l'épidémie de sida mais qui touche aussi des personnes séronégatives en Afrique. Le tout dernier agent classé dans le fameux

groupe 1 est un virus identifié en 2008 et relativement rare : le « polyomavirus » de Merkel, associé à un cancer très agressif de la peau.

Qu'ont en commun les cancers associés à tous ces pathogènes ? Ils sont évitables si l'on parvient à empêcher l'infection en cause ou à la traiter à temps. Un immense pas fut franchi en ce sens dans les années 80, face à l'hépatite B et au cancer du foie.

## Hépatite B : le premier vaccin anti-cancer

En 1981, une étude menée à Taiwan, en Chine, où la prévalence de l'hépatite B était alors considérable, montrait que les porteurs de ce virus (transmis le plus souvent de la mère à l'enfant, mais aussi par voies sanguine ou sexuelle) avaient 200 fois plus de risque que les autres de développer un cancer du foie. ● ● ●



SUITE P. 4



## HÉPATITE B : DU VACCIN PRÉVENTIF AU VACCIN CURATIF



L'actuel vaccin préventif contre l'hépatite B fut mis au point à l'Institut Pasteur, dans l'équipe du Professeur Pierre Tiollais.

Disponible dès 1985, ce vaccin efficace à plus de 95 % est aujourd'hui

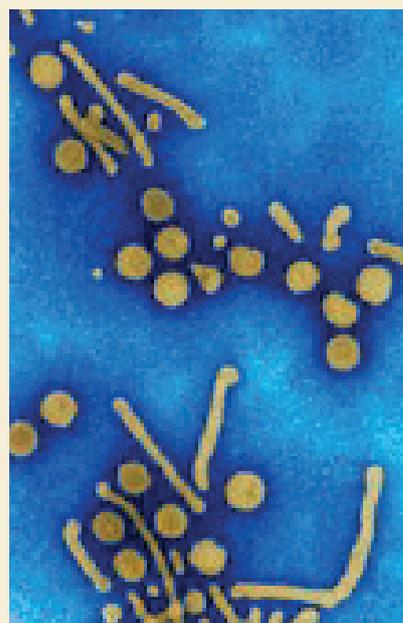
utilisé en vaccination systématique chez les nourrissons ou les adolescents dans quelque 200 pays. Selon l'Organisation mondiale de la santé, « plus d'un milliard de doses de vaccin contre l'hépatite B ont été administrées dans le monde. Dans nombre de pays, où 8 à 15 % des enfants devenaient auparavant des porteurs chroniques, la vaccination a permis de ramener le taux d'infection chronique à moins de 1 % parmi les enfants vaccinés. »

Reste qu'aujourd'hui 250 millions d'individus dans le monde sont déjà porteurs chroniques du virus.

« Il s'agit d'un enjeu de santé publique considérable » souligne Maryline Bourgine, dans l'unité de Virologie

moléculaire et vaccinologie de l'Institut Pasteur, dirigée par Pierre Charneau.

« Nous travaillons à développer un candidat-vaccin thérapeutique pour ces porteurs chroniques\*. Le principe est d'amener le patient à faire lui-même sa propre réaction immunitaire contre le virus pour l'éliminer. Nous espérons beaucoup de cette stratégie car, actuellement, les plus performants des antiviraux ne permettent pas de faire disparaître le virus du foie des porteurs chroniques. Nous construisons actuellement plusieurs candidats-vaccins, basés sur une technologie innovante mise au point dans ce laboratoire. Les premiers résultats des tests d'efficacité sont attendus dans les mois à venir. » ●



Virus de l'hépatite B.

\* Dans le cadre du Grand Programme Fédérateur Vaccinologie de l'Institut Pasteur.

# Les cancers d'origine infectieuse

ACTION  
PASTEUR

## Cancer du col de l'utérus : étudier l'impact de la vaccination

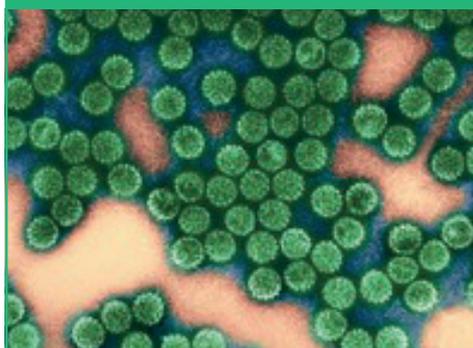


**Une vingtaine de papillomavirus sont considérés à haut risque car ils peuvent être à l'origine des cancers génitaux.**

Ces virus sexuellement transmissibles provoquent des lésions bénignes comme des verrues génitales ou des lésions malignes pouvant évoluer – en 15 à 20 ans – en cancer du col de l'utérus. Depuis 2007, les jeunes filles peuvent être vaccinées contre les deux types de papillomavirus majoritairement impliqués dans ce cancer. L'unité de Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses de l'Institut Pasteur, dirigée par **Didier Guillemot**, mène une étude chez 1 000 jeunes femmes participant à une cohorte d'étudiants pour évaluer l'impact de la vaccination sur la circulation de ces différents virus dans la population.

Jusqu'à quel point la vaccination va-t-elle faire baisser la fréquence des deux principaux virus (HPV16 et HPV18) chez les jeunes femmes ? Si elle conduit à leur diminution, d'autres papillomavirus plus rares aujourd'hui ne vont-ils pas prendre le dessus ? Cette étude post-vaccinale apportera des réponses importantes pour anticiper l'effet de la vaccination et proposer des actions de santé publique adaptées.

Papillomavirus, à l'origine du cancer du col de l'utérus.



• • •

Un tournant majeur s'amorçait alors : un vaccin contre l'hépatite B, conçu à l'Institut Pasteur (*lire l'encadré p.3*), facilement productible à l'échelle industrielle allait voir le jour en 1985. Généralisée dans de nombreux pays du monde, la vaccination allait permettre de réduire drastiquement l'incidence de l'infection et de ses complications, cirrhose et cancer du foie. Des dizaines de millions de personnes ont aujourd'hui été vaccinées dans le monde, et des millions de cancers évités. Le vaccin contre l'hépatite B fut ainsi le premier vaccin capable de prévenir un cancer.

### Papillomavirus : un deuxième vaccin anti-cancer

Une vingtaine d'années plus tard, en 2007, un deuxième « vaccin anti-cancer » était disponible : dirigé contre les types de papillomavirus les plus fortement impliqués dans le cancer du col de l'utérus, il permet d'éviter dans plus de 60 % des cas ce cancer, qui tue plus d'un millier

de femmes chaque année en France et constitue le deuxième cancer de la femme dans le monde. Les papillomavirus impliqués dans les cancers génitaux se transmettent par voie sexuelle, deux d'entre eux (HPV 16 et HPV 18) – « couverts » par les deux vaccins commercialisés – étant à eux seuls responsables de 70 % de ces cancers. Ils sont particulièrement courants et la vaccination en France est recommandée chez les filles avant qu'elles soient sexuellement actives, entre 11 et 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 20 ans. L'impact de cette vaccination est étudié de près (*lire l'encadré ci-contre*).

### Traiter pour éliminer l'agent cancérigène

Les deux vaccins cités sont aujourd'hui les seuls permettant de prévenir des cancers. En l'absence de prévention vaccinale, l'alternative pour éviter des cancers d'origine infectieuse consiste à traiter l'infection suffisamment précocement • • •

SUITE P. 6

ACTION  
PASTEUR

## HÉPATITE C : UN TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE

**On estime que 150 millions de personnes dans le monde sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite C.**



« La plupart ne connaissent pas leur statut » souligne **Darragh Duffy**, de l'unité d'immunobiologie des cellules dendritiques à l'Institut Pasteur. Ce chercheur a participé à un programme européen de 3 ans\* qui a abouti à un test de diagnostic mobile et rapide du virus. « Entre le temps

de transport des échantillons de patients vers un laboratoire et les méthodes d'analyse classiques, il faut souvent une à deux semaines pour le diagnostic. Le test que nous avons élaboré avec la société Epistem est utilisable au chevet du malade et donne le résultat en une heure. Il permettrait ainsi d'identifier facilement les personnes à traiter, car des médicaments très efficaces existent aujourd'hui. Nous le présentons actuellement à des ONG médicales humanitaires, en première ligne sur le terrain ».



\* PoC HCV, coordonné par Matthew Albert, ancien responsable de l'unité d'immunobiologie des cellules dendritiques à l'Institut Pasteur, sous l'égide de l'Inserm.

« Prévenir ou traiter l'infection,  
c'est faire disparaître

le risque de cancer associé. »



**Pr Antoine Gessain**

Responsable de l'unité d'Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes à l'Institut Pasteur.

« Pour qu'un cancer survienne, l'agent infectieux est nécessaire mais pas suffisant. »

**Quelle est la place des cancers d'origine infectieuse dans le monde ?**

30 à 50 % des 14 millions de cancers qui surviennent chaque année dans le monde sont évitables. Il y a le tabac, l'alcool, les pesticides, divers autres produits chimiques toxiques... et des agents infectieux, impliqués dans plus de 15 % des cas de cancers, avec de grandes disparités selon les régions du monde. Dans les pays occidentaux, on estime que moins de 10 % des cancers sont d'origine infectieuse – ce qui est déjà beaucoup –, un chiffre qui atteint 30 % dans les pays en développement. Si l'on prend l'exemple de l'Inde, où vit près d'une personne sur 5 dans le monde, elle concentre un quart des cas mondiaux de cancers du col de l'utérus. Une autre caractéristique des cancers d'origine infectieuse est qu'ils surviennent généralement plus tôt dans la vie que les autres. Pour un certain nombre d'agents pathogènes cancérogènes, le facteur de risque d'acquérir une tumeur, c'est le fait d'être infecté très jeune, voire bébé. C'est le cas de l'hépatite B et du cancer du foie, qui peut survenir chez de jeunes adultes.

**Comment ces agents pathogènes provoquent-ils des cancers ?**

Il y a différents cas de figure. Plusieurs types de papillomavirus, l'HTLV-1, le virus Epstein-Barr ou l'herspèsvirus 8 sont des oncogènes « directs » – ils produisent par exemple des protéines qui conduisent à la transformation des cellules. Et puis il y a les oncogènes indirects : soit par l'inflammation chronique qu'ils induisent, elle-même à l'origine de la cancérisation – comme les virus des hépatites B et C, la bactérie *H. pylori* et les parasites cancérogènes ; soit via l'immunosuppression : c'est le cas du virus du sida. La plupart des cancers liés à ce virus sont en fait déclenchés par des virus oncogènes directs comme le virus d'Epstein-Barr, l'herspèsvirus 8 ou des papillomavirus, contre lesquels l'organisme ne peut plus se défendre.

**L'infection par un agent cancérogène ne conduit-elle pas systématiquement au cancer ?**

Loin de là. Les cancers d'origine infectieuse surviennent chez un certain pourcentage seulement de personnes infectées. Le cas extrême, c'est le virus d'Epstein-Barr : la majorité des gens dans le monde est infectée par ce virus et quelques centaines de milliers d'entre eux seulement vont développer une tumeur associée. Ce virus est donc très fréquent mais donne rarement des cancers. Le risque est variable selon les agents infectieux cancérogènes, mais la part des gens infectés qui développent des cancers est relativement faible. Ce qui veut dire que pour qu'un cancer survienne, l'agent infectieux est nécessaire mais pas suffisant. Cela implique qu'il y ait des co-facteurs. C'est-à-dire d'autres facteurs de risque qui se sur-ajoutent.

**Comment la connaissance de l'agent infectieux en cause permet-elle de mieux combattre les cancers ?**

Cela permet d'étudier les mécanismes impliqués, de mieux les comprendre, et d'identifier des cibles moléculaires sur lesquelles on peut agir. En pratique, le grand progrès, c'est la vaccination, aujourd'hui possible contre l'hépatite B et les papillomavirus. Prévenir ou traiter l'infection, c'est faire disparaître le risque de cancer associé. Au-delà de la vaccination, d'autres moyens de prévention existent. Prenons l'HTLV-1, un virus très étudié dans mon laboratoire : il est associé à une leucémie extrêmement sévère, avec une moyenne de survie de 6 mois pour les formes aiguës, qui se développe chez ceux qui ont acquis le virus très tôt. Dans des pays où il est endémique et à bon niveau socio-économique – les Antilles, la Guyane, le Brésil ou le Japon par exemple –, le dépistage des femmes enceintes a été instauré. Chez celles qui sont infectées, on préconise d'éviter l'allaitement. Cela permet ainsi d'éviter le développement d'un des pires cancers qui soient.



## CANCER PRIMITIF DU FOIE : NOUVEAUX TRAITEMENTS ET BIOMARQUEURS



**700 000 nouveaux cas de cancer du foie surviennent chaque année dans le monde.**

« Si la majorité de ces cancers sont d'origine

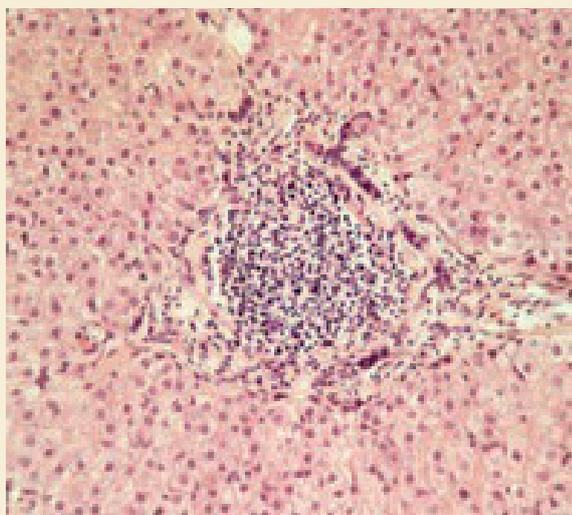
infectieuse, il faut souligner que dans les pays industrialisés, leur cause première est la cirrhose alcoolique » remarque le Pr Stanislas Pol, responsable de l'unité d'Immunobiologie des cellules dendritiques et du Centre de Recherche Translationnelle à l'Institut Pasteur, et chef du département d'hépatologie de l'hôpital Cochin. Quelle que soit leur origine, ces cancers sont difficiles à traiter : le cancer du foie est devenu la première cause de transplantation hépatique en France. La recherche de traitements plus efficaces est nécessaire. « Avec l'hôpital de La Pitié Salpêtrière, nous menons actuellement un essai d'immunothérapie chez des patients atteints de cancers du foie, avec une molécule nommée sitagliptine, en

vue notamment de réduire la taille des tumeurs » précise Stanislas Pol, déjà à l'origine d'importantes avancées dans le traitement des hépatites virales.

Autre enjeu : le dépistage précoce du cancer. Pascal Pineau, de l'unité



Organisation nucléaire et oncogénèse, dirigée par Anne Dejean, étudie les particularités des cancers du foie selon les régions du monde, à travers les dérèglements génétiques induits par les hépatites virales dans les hépatocytes de sujets cancéreux. Parmi ses objectifs : identifier des biomarqueurs des phases précoces de ces cancers. Il analyse actuellement biopsies du foie et prélèvements sanguins de centaines de patients africains, avec les Instituts Pasteur du Cameroun et de République Centrafricaine. « Mais le cancer du foie a une grande hétérogénéité géographique », souligne le chercheur. « Il nous faudra trouver un panel de marqueurs. Nous ne sommes qu'au début de cette quête. »



Coupe de foie d'un patient atteint d'hépatite C chronique.

La recherche a permis des avancées considérables face à plusieurs cancers d'origine infectieuse.

(sachant que plusieurs années s'écoulent – une dizaine au minimum, entre l'acquisition d'un agent pathogène et la survenue d'un cancer).

Citons quelques exemples : une antibiothérapie permet aujourd'hui d'éradiquer la bactérie *Helicobacter pylori* – qui infecte la moitié de la population mondiale, à risque de cancer de l'estomac. La dernière génération de traitements contre le virus de l'hépatite C élimine définitivement le virus chez ses porteurs chroniques – ils sont des millions dans le monde (lire l'encadré p. 4). Si leur généralisation dans les pays en développement est encore limitée par leur coût élevé, ils offrent la perspective de prévenir à l'avenir des centaines de milliers de cas de cancer du foie...

La recherche a donc permis des avancées considérables face à plusieurs cancers

d'origine infectieuse, mais il reste encore beaucoup à faire. Pas moins de 250 millions de personnes dans le monde sont déjà chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B et là aucun traitement ne permet d'éliminer le virus de leur organisme... (lire l'encadré p. 3). L'éradication de la bactérie *H. pylori* par les antibiotiques, remarquable prévention du cancer de l'estomac, est sérieusement menacée par le développement de l'antibiorésistance... (lire l'encadré p. 2). Les solutions viendront des réponses aux nombreuses questions (quels sont les mécanismes intimes par lesquels ces agents infectieux peuvent induire des cancers ? Comment notre organisme réagit-il face à ces pathogènes ? Pourquoi certaines personnes infectées développent-elles des cancers et pas d'autres ?...) à l'étude dans les laboratoires.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

# Louis Pasteur : : : : : Vallery-Radot

Petit-fils de...



**Petit-fils de Louis Pasteur, médecin, académicien, Louis Pasteur Vallery-Radot œuvrera pour la mémoire de son grand-père, en éditant notamment l'intégralité de ses écrits.**

Né en 1886 de l'union de Marie-Louise, fille de Louis Pasteur, et de l'homme de lettres René Vallery-Radot, il fut prénommé... Louis Pasteur. Plus tard, par décret de l'État français, « Pasteur » fut officiellement intégré à son patronyme. Louis Pasteur Vallery-Radot signait P.V.R., et cet acronyme devint son surnom. « *Je suis un enthousiaste, un impulsif, un passionné* » dira celui qui, à 12 ans, fut renvoyé du collège pour avoir protesté contre les élèves qui brûlaient les articles de Zola sur l'affaire Dreyfus. Amoureux des arts – il deviendra un proche ami du compositeur Claude Debussy, auquel il consacra un livre, et de l'écrivain Paul Valéry –, c'est la médecine qu'il choisit d'étudier. P.V.R. fit une brillante carrière de médecin hospitalier, agrégé en 1927, membre de l'Académie nationale de médecine en 1936, Professeur à la faculté de médecine de Paris en 1939, spécialiste reconnu des affections rénales et des maladies allergiques.

Il joua un rôle majeur pendant la Seconde Guerre mondiale en fondant le Comité médical de la Résistance : recherché par la Gestapo, il demanda en 1942 à deux pasteuriens (Trefouël et Nitti) de monter un dépôt clandestin de médicaments à l'Institut Pasteur – dont il était depuis deux ans Président du Conseil d'administration (poste qu'il occupa jusqu'en 1964). Ceci lui valut d'être, brièvement, secrétaire d'État à la santé publique à la Libération. Et a peut-être joué dans son élection à l'Académie française en 1944. Il fut élu député en 1951, mais retourna vite à la médecine. Décoré de la Grand Croix de la Légion d'honneur, auteur de nombreux ouvrages médicaux, P.V.R. consacra une partie de sa vie à la mémoire de son grand-père (*lire l'encadré ci-contre*) et à l'institut qu'il avait créé. Il fut emporté à 84 ans des suites d'un accident cardiaque. Il venait d'être élu président de l'Académie nationale de médecine. ●

## TRAVAIL DE MÉMOIRE



Louis Pasteur et son petit-fils en 1892.

« *Pasteur n'est pas mon grand-père, il est celui de tout le monde* », déclara Louis Pasteur Vallery-Radot, qui avait 9 ans à la mort de son illustre aïeul. Faire admirer Pasteur était un des trois buts qu'il s'était assigné dans la vie. « *Son grand-père maternel était son dieu* », dira l'un de

ses anciens élèves. « *Il se vouait, au prix d'un travail de Titan, à rassembler, à publier puis à résumer l'œuvre de Louis Pasteur. Nous lui devons de connaître le cheminement d'un génie* », précisera un autre de ses proches. Ainsi, dès 1918, il fera rééditer *La vie de Pasteur*, livre de son père René Vallery-Radot, puis fera publier entre 1922 et 1939 les *Œuvres complètes de Louis Pasteur*, en sept volumes. Il mettra 17 ans à réunir et présenter la correspondance de son grand-père, donnera ses meubles et objets à l'Institut Pasteur pour qu'y soit créé, dans l'ancien appartement du savant, un musée Pasteur, fera don à la Bibliothèque nationale de France des manuscrits de son grand-père : cahiers de laboratoire, mémoires et lettres, et écrira lui-même un *Pasteur inconnu*.

## REPÈRES

> **13/05/1886**

Naissance à Paris.

> **1911-1913**

Reçu à l'Internat ; assistant à l'Institut impérial de bactériologie de Constantinople.

> **1914-1918**

Médecin auxiliaire dans plusieurs régiments ; dirige des laboratoires d'armée.

> **1918**

Thèse de doctorat en médecine sur *le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques*.

> **1920**

Devient médecin des hôpitaux.

> **1926-1932**

Chef de service à l'Hôpital Bicêtre. Professeur agrégé de médecine.

> **1932-1946**

Chef de service à l'Hôpital Bichat. Élu secrétaire du conseil d'administration de l'Institut Pasteur (1933) ; Élu membre de l'Académie nationale de médecine (1936).

> **1940-1944**

Est envoyé comme médecin militaire en Indochine, puis en Espagne. Revient en France après l'annonce de la défaite française. Répond à l'appel du général de Gaulle en s'affiliant au réseau de l'Organisation civile et militaire. Fonde le Comité médical de la Résistance.

> **1940**

Élu président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur.

> **1941**

Professeur de clinique médicale à la faculté de médecine de Paris.

> **1942**

Professeur de thérapeutique médicale à l'Hôpital de la Pitié. Fait monter à l'Institut Pasteur un dépôt de médicaments pour la Résistance.

> **09/1944-1945**

Secrétaire d'État à la Santé publique.

> **1944**

Élu membre de l'Académie française.

> **1946-1959**

Chef de service à l'Hôpital Broussais. Élu membre du Conseil de l'Ordre des médecins.

> **1951**

Élu député du Rassemblement du Peuple Français dans la 2<sup>e</sup> circonscription de Paris, démissionne en mai 1952.

> **1959**

Devient professeur honoraire à la faculté de médecine de Paris.

> **1959-1965**

Nommé membre du Conseil constitutionnel.

> **1964**

Abandonne la présidence du conseil d'administration de l'Institut Pasteur.

> **1970**

Élu président de l'Académie nationale de médecine.

> **09/10/1970**

Décès à Paris.

## BRONCHIOLITE • • • • • • • • • •

Pourquoi elle ne touche que **les nourrissons**

**D**ue au virus respiratoire syncytial (VRS) et affectant les voies respiratoires basses, la bronchiolite est, l'hiver, la première cause de consultation et d'hospitalisation dans les services de pédiatrie et en réanimation pédiatrique. Elle touche chaque année en France près de 500 000 nourrissons de moins de 2 ans. Les nouveau-nés, particulièrement ceux de moins de 3 mois, sont très sensibles au virus alors que l'infection reste asymptomatique chez les adultes et les enfants de deux ans et plus.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et leurs collaborateurs\* viennent d'expli-

quer cette sensibilité des nourrissons à la bronchiolite. Ils ont identifié une population de globules blancs jamais décrite auparavant, présente uniquement chez les enfants de moins d'un an, et constituant la cible privilégiée du virus de la bronchiolite : les lymphocytes « nBreg » (« lymphocytes B régulateurs néonataux »), qui ont des propriétés régulatrices en réduisant la réponse immunitaire contre le virus. En les infectant, le virus respiratoire syncytial active et limite ainsi sa propre élimination, d'où la gravité de l'infection chez les bébés. L'identification de ces nouvelles cellules immunitaires comme biomarqueurs



pronostiques de la sévérité de la bronchiolite devrait permettre de détecter à la naissance les terrains à risque et aider au développement de traitements adaptés. ●

\* Équipe de Richard Lo-Man à l'Institut Pasteur (unité Histopathologie humaine), en collaboration avec l'hôpital Bicêtre AP-HP (service de réanimation pédiatrique), l'Université Paris-Sud, le CNRS et l'Institut Pasteur de Shanghai.

## NEUROSCIENCES • • • • • • • • • •

## Comment la nicotine agit sur le cerveau des schizophrènes

**P**lusieurs études rapportent la forte dépendance à la nicotine des patients schizophrènes : ils ont fréquemment recours au tabagisme comme automédication pour compenser les déficits dus à leur maladie ou atténuer les lourds effets secondaires de leur traitement (léthargie, perte de motivation...). Des chercheurs de l'Institut Pasteur\* sont parvenus à décrypter dans un modèle expérimental le mode d'action de la nicotine sur les cellules du cortex préfrontal, une région du cerveau associée à la prise de décision et à la mémoire de travail, alté-



rée chez les schizophrènes. Dans une situation non pathologique, l'activité du cortex préfrontal est modulée par un neurotransmetteur (l'acétylcholine) via les récepteurs

nicotiniques situés à la surface des cellules nerveuses. Grâce à l'imagerie et à l'analyse computationnelle, l'effet direct de la nicotine sur l'activité de cellules nerveuses impliquées dans la schizophrénie a pu être visualisé. « L'administration répétée de nicotine rétablit une activité normale du cortex préfrontal, ce qui laisse présager une possible cible thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie », soulignent les chercheurs. La molécule thérapeutique devra présenter le même effet que la nicotine sans en avoir les effets nocifs (dépendance, hypertension...). ●

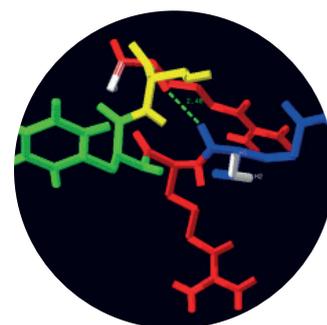
\* Étude menée dans l'unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques (Institut Pasteur / CNRS), dirigée par Uwe Maskos, en collaboration avec des chercheurs de l'ENS et de l'Inserm.

## TRAITEMENT DE LA DOULEUR • • • • • • • • • •

## Mieux que la morphine

**U**ne étude\* a démontré l'intérêt d'une molécule antalgique naturellement produite par l'organisme et découverte il y a quelques années à l'Institut Pasteur\*\* – l'opiorphine – sur les douleurs post-opératoires. L'opiorphine et sa forme stabilisée, le STR-324, s'avèrent aussi efficaces que la morphine, mais n'induisent pas ses effets secondaires les plus redoutés (graves problèmes respiratoires, troubles confusionnels, somnolence, nausées, vomissements, constipation...). Ces bons résultats, obtenus sur des modèles expérimentaux, devraient conduire au lancement d'essais chez l'homme fin 2017. ●

\* Étude menée par des chercheurs de Gustave Roussy, de l'Inserm, de l'Université Paris-Sud, de l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (Hôpital Bicêtre) et de l'Institut Pasteur. \*\* Par le Dr Catherine Rougeot.



Structure 3D de l'opiorphine.

### ENVIRONNEMENT . . . . .

## Qu'est-ce qu'un agent cancérigène ?

**O**n appelle agent cancérigène tout facteur physique, chimique ou biologique de l'environnement susceptible de provoquer ou favoriser la survenue d'un cancer lorsqu'un individu y est exposé sur une certaine durée.

Il peut s'agir de substances présentes dans notre alimentation ou auxquelles nous sommes exposées en milieu professionnel, du soleil, des rayonnements ionisants, ou de certains agents infectieux. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), branche de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les classent en quatre groupes :

- **les agents cancérigènes certains** (groupe 1) : 119 ont été répertoriés\* parmi lesquels les boissons alcoolisées, la fumée de tabac, les rayons X, les rayonnements ultraviolets – notamment émis par les

appareils de bronzage –, l'amiante, l'arsenic ou encore les virus, bactérie, ou parasites cités dans notre dossier (*lire p. 1 à 6*).



L'amiante est un agent cancérigène du groupe 1, auquel près de 125 millions de personnes dans le monde sont exposées sur leur lieu de travail selon l'OMS.

- **les agents cancérigènes probables** (groupe 2A), au nombre de 81, et possibles (groupe 2B), au nombre de 292.

- **les agents inclassables quant à leur cancérogénicité chez l'homme** (groupe 3) : 505 agents de ce type ont été identifiés, pour lesquels « les études sont insuffisantes pour conclure à l'existence ou non d'une relation de cause à effet entre l'exposition à l'agent et le cancer », précise le CIRC.

- **les agents probablement non cancérigènes** (groupe 4) : à ce stade, une seule substance a été classée dans ce groupe, le caprolactame, un composé employé dans la synthèse du nylon.

À l'échelle mondiale, selon l'OMS, 19 % de tous les cancers peuvent être attribués à l'environnement. ●

\* Au 26 janvier 2017.

### FOCUS

## Allergies : comment agit un antihistaminique ?

Les personnes allergiques les connaissent bien. En gélules, spray nasal, comprimés, ou collyres, les médicaments antihistaminiques sont en effet couramment prescrits en cas de rhume des foins, d'allergie de contact, d'urticaire, d'eczéma, ou encore de conjonctivite allergique. Mais comment fonctionnent-ils au juste ?

L'antihistaminique réduit ou élimine les effets de l'histamine, un médiateur chimique sécrété par l'organisme lors de réactions allergiques, notamment. L'histamine provoque par exemple une dilatation des vaisseaux sanguins à l'origine d'œdèmes, de rougeurs ou de congestion nasale. Elle est principalement stockée dans des cellules immunitaires nommées mastocytes, qui la libèrent lorsqu'ils sont stimulés par la présence d'un allergène (*voir photo*). Les antihistaminiques empêchent

l'action de l'histamine en inhibant ses récepteurs, présents à la surface des cellules. Ils permettent ainsi de diminuer les manifestations de l'allergie telles que les démangeaisons, l'œdème, le nez qui coule, les yeux qui pleurent, les éternuements... S'ils apportent une amélioration considérable du confort des personnes allergiques, ils n'agissent que sur les symptômes, et non sur la cause de l'allergie, contrairement à la désensibilisation (traitement curatif). ●



Mastocyte (dont le noyau apparaît en doré) ayant de nombreux granules (en violet foncé) contenant l'histamine.

## ASIE

## Paludisme : l'Institut Pasteur du Cambodge équipé d'un insectarium mobile

**A**u Cambodge circulent les parasites les plus résistants aux traitements antipaludiques de dernière génération, les dérivés de l'artémisinine. Si un marqueur moléculaire permettant de diagnostiquer les patients infectés par ces parasites résistants a été identifié à l'Institut Pasteur du Cambodge, le rôle du moustique dans leur transmission a été

jusqu'à présent peu étudié. L'acquisition d'un insectarium mobile, grâce au soutien des Rotary Clubs de Versailles et de Phnom Penh, va permettre des activités de recherche entomologiques dans les zones rurales cambodgiennes, au plus proche des populations touchées par le paludisme. Complètement autonome, ce laboratoire dispose d'un insectarium pour le maintien

et l'élevage des moustiques vecteurs, d'une pièce sécurisée pour les infections expérimentales à partir du sang de patients et d'une troisième salle dédiée à l'accueil des patients et aux prélèvements de sang. Au-delà de la recherche et des actions de santé publique, il servira à des formations à l'entomologie médicale aidant à améliorer les compétences locales. ●



L'insectarium mobile.



## AFRIQUE

## Maladies diarrhéiques : des entérobactéries hypermutatrices isolées pour la première fois en Côte d'Ivoire

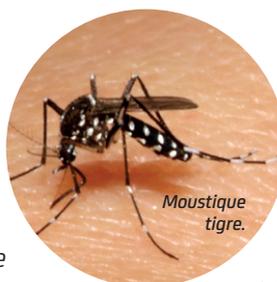
**B**ien connue en Europe où elle est la troisième cause de diarrhées bactériennes, *Yersinia enterocolitica* est une bactérie responsable de gastroentérite dont le réservoir naturel est le porc. Une étude menée par des chercheurs de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire dans 41 fermes porcines des environs d'Abidjan a permis de montrer sa présence dans les élevages et son implication dans des maladies diarrhéiques humaines, à une fréquence similaire à celle observée en Europe. Les chercheurs ont de plus observé que certaines des souches en circulation avaient la caractéristique inhabituelle de muter beaucoup plus rapidement que la normale : « Ces souches hypermutatrices de *Yersinia enterocolitica* n'avaient jusqu'ici jamais été isolées de façon naturelle. Cette propriété peut rendre les bactéries mieux adaptées à de nouveaux environnements, plus virulentes pour leur hôte, ou capables de résister à certains traitements couramment utilisés ». Un phénomène à surveiller de près... ●

## PROGRAMME EUROPÉEN

## Infravec2 : lutter contre les maladies transmises par le moustique

**L**es Instituts Pasteur de Dakar, de la Guyane et de Nouvelle-Calédonie participent au projet européen Infravec2, coordonné à l'Institut Pasteur à Paris. Lancé en mars dernier et réunissant 24 institutions partenaires, ce projet a pour but d'améliorer les installations de grande envergure – comme les insectariums sécurisés – destinées à la recherche sur les moustiques et autres insectes transmettant des maladies à l'Homme ou à l'animal. Ces maladies

virales (dengue, Zika ou fièvre jaune) ou parasitaires (paludisme, leishmaniose...) constituent un problème de santé publique majeur dans le monde. « De nombreuses personnes les associent aux régions tropicales, ce qui était vrai par le passé, mais ne l'est plus aujourd'hui », souligne Kenneth Vernick de l'Institut Pasteur, coordinateur d'Infravec2. « Ces maladies se sont propagées



Moustique tigre.

aux pays européens au cours de la dernière décennie, principalement sous l'effet d'un phénomène de migration des insectes. » Avec le réchauffement climatique, l'aire de répartition du fameux moustique tigre par exemple s'étend désormais au sud de l'Europe. Doté de 10 millions d'euros jusqu'en 2021, Infravec2 vise notamment à améliorer la réponse aux futures épidémies véhiculées par les insectes. ●

# La dépression

Près  
d'1 Français  
sur 5  
a vécu ou vivra une  
dépression au cours  
de sa vie.

«La dépression, parlons-en»: tel était le slogan de la Journée Mondiale de la Santé 2017, le 7 avril dernier. L'Organisation mondiale de la santé souhaitait ainsi lutter tout particulièrement contre la stigmatisation entourant cette maladie «*qui touche les personnes de tous les âges, de tous les horizons et dans tous les pays*».

Chaque année, 350 millions de personnes dans le monde en souffrent, dont plus de 3 millions en France : 19% des Français de 15 à 75 ans – soit près de 9 millions de personnes – ont vécu ou vivront une dépression au cours de leur vie.

## Une conjonction de symptômes

Tristesse persistante ; perte d'intérêt pour les activités qui, normalement, procurent du plaisir ; incapacité à accomplir les tâches quotidiennes ; sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi ; idées de mort ou de suicide récurrentes (sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue) ; ralentissement psychomoteur ; fatigue, souvent dès le matin ; perte d'appétit, troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) ; difficultés de concentration et de mémorisation : selon les critères fixés par l'Organisation mondiale de la santé et l'Association américaine de psychiatrie, le diagnostic de dépression peut être posé si le patient présente au moins cinq de ces symptômes (dont deux des trois premiers) presque tous les jours depuis plus de deux semaines. La survenue de cette maladie résulte d'une interaction complexe entre des facteurs sociaux, psychologiques et biologiques. Les personnes exposées à des événements malheureux dans leur vie (chômage, deuil, traumatisme psychologique) sont par exemple plus susceptibles de développer une dépression. Il existe aussi une vulnérabilité génétique : un individu dont l'un des parents a fait une dépression présente deux à quatre fois plus de risque d'être lui-même dépressif au cours de sa vie.

## Des traitements efficaces... mais pas chez tous

Heureusement, la dépression se soigne : les traitements médicamenteux ou psychologiques permettent d'obtenir une guérison dans près de 70% des cas. Devant une dépression « légère », une psychothérapie peut suffire. Dans les cas plus sévères, des médicaments antidépresseurs sont prescrits (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou antidépresseurs tricycliques). Leur effet n'est pas immédiat : l'amélioration des symptômes s'observe le plus souvent après 3 semaines de traitement, parfois plus. Le traitement doit être pris régulièrement pendant plusieurs semaines pour surmonter la phase aiguë de la dépression, puis prolongé 4 à 9 mois pour réduire le risque de rechute.

Mais si l'efficacité des antidépresseurs est démontrée, les praticiens font face au problème de la résistance au traitement. Après 8 semaines d'un traitement donné, une réponse correcte est observée chez un tiers des patients, une réponse partielle pour un autre tiers, et pas de réponse pour un dernier tiers, ce qui oblige à changer d'antidépresseur et retarde les chances de guérison. ●



## À l'Institut Pasteur,

un test pronostic qui permettrait d'évaluer la réponse des patients aux différents médicaments antidépresseurs a notamment été développé dans l'Unité Perception et mémoire, dirigée par Pierre-Marie Lledo.

# ISF 2017

Derniers jours pour réduire votre ISF à zéro:

**75 % du montant de votre don est déductible de votre Impôt de Solidarité sur la Fortune (dans la limite de 50 000 euros).**

Pour toute information, rendez-vous sur [isf.pasteur.fr](http://isf.pasteur.fr) ou contactez notre service Donateurs au **01 44 38 95 95** – courriel : [donateurs@pasteur.fr](mailto:donateurs@pasteur.fr)

LIVRE . . . . .

## Vaccins : pourquoi sont-ils indispensables ?

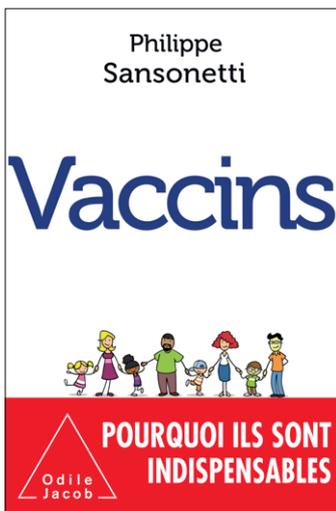
**P**rofesseur à l'Institut Pasteur et au Collège de France, spécialiste des maladies infectieuses, Philippe Sansonetti nous livre un ouvrage original sur les vaccins.



Dans des pages dignes d'un roman dont les personnages principaux s'appelleraient tuberculose, poliomyélite ou diphtérie, il nous plonge d'emblée dans le « monde d'hier », celui d'avant les vaccins, celui des noires époques des maladies infectieuses, à travers quantité d'anecdotes et autant de drames humains. Un préalable bien utile pour comprendre « le nouveau monde », l'histoire de la vaccination et son impact en termes de vies humaines. L'auteur nous conte cette histoire sans détours,

ses succès comme ses échecs, poignant au passage moult aventures scientifiques. Il explique la fabrication des vaccins, les normes de sécurité, la question des adjuvants, cible des « antivaccins ». Il précise leur place en santé publique, au nord comme au sud, souligne leur utilité face au péril sanitaire qu'est l'antibiorésistance. Il imagine un monde à nouveau sans vaccins : « *Que serait le scénario du pire ? (...) Réveillons-nous de ce cauchemar.* » S'inquiète de la baisse de la vaccination contre certaines maladies, comme la grippe chez les plus de 65 ans (« *Il faut se ressaisir !* »). « *Cri d'alarme contre l'oubli et l'irresponsabilité* », ce livre est, comme l'écrit son auteur, « *un plaidoyer pour des vaccins sans frontières, ni sociales, ni économiques, ni géographiques, ni générationnelles, ni même microbiennes.* »

→ **Vaccins de Philippe Sansonetti**  
Éditions Odile Jacob - 21,90 euros.



## SPORTIFS SOLIDAIRES

# Courir pour l'Institut Pasteur



**La Défi Run Assu 2000, course à obstacles originale et solidaire, revient cette année encore pour soutenir l'Institut Pasteur.**

Seul ou en équipe, vous pouvez dès à présent vous inscrire pour courir 5 ou 10 km dans l'une des six villes qui accueillera l'événement entre juin et novembre : Toulouse, Marseille, Amiens, Villeneuve d'Ascq, Paris ou Nice. Pour chaque participant, 1 € sera reversé à un programme de recherche de l'Institut Pasteur visant à lutter contre les maladies cardiovasculaires.

Pour en savoir plus et s'inscrire, rendez-vous sur : <http://www.defirun.com/>



## 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](http://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-7524 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 : Pierre Bruhns, Marion Doucet, Françoise Lazarini-Serandour, Annick Perrot, Laurent Reber, Olivier Rescanière • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : Mathilde Boissole, Institut Pasteur, Shutterstock, D.R. • Impression : Imprimerie Guillaume • N° de commission paritaire : 0122 H 88711 • ISSN : 1243-8863 • Abonnement : 6 euros pour 4 numéros par an • Contact : Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33

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

[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

[dons@pasteur.fr](mailto:dons@pasteur.fr)