

## ÉDITO . . . . .

### PERPÉTUELLE MENACE



Chaque année, la grippe revient. Loin d'être une infection bénigne, elle touche chaque hiver dans notre pays plusieurs milliers de

personnes et en tue des centaines, surtout des jeunes enfants et des personnes âgées. L'Institut Pasteur est au cœur du dispositif français de lutte contre cette maladie. Il coordonne en effet le Centre National de Référence de la grippe (voir p.5), chargé de surveiller les virus grippaux en France, en lien étroit avec l'Institut de veille sanitaire et l'Organisation mondiale de la santé. Assurant chaque hiver l'analyse de l'épidémie "saisonnaire", ce centre est aussi en première ligne en cas de pandémie, comme en 2009. A côté de cette importante mission de santé publique, nos chercheurs multiplient les angles d'attaque contre la grippe, ce fléau perpétuel : ils travaillent à comprendre les mécanismes d'évolution des virus grippaux, à découvrir comment ces virus persistent dans l'environnement ou à mettre au point un vaccin "universel". Pour avancer, ils ont besoin de votre soutien. Merci d'être présents à leurs côtés.

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

## LE DOSSIER

# La grippe sous haute surveillance



**Chaque année dans le monde, trois à cinq millions de cas graves et 250 000 à 500 000 décès sont attribués à la grippe.** C'est dire que

la grippe "saisonnaire" responsable des épidémies annuelles est loin d'être une infection banale, et encore moins bénigne. « *Je ne pensais pas qu'une grippe pouvait anéantir de la sorte* » témoigne une ancienne victime, « *incapable de se lever de son lit* » pendant six jours.

L'expression "grippe carabinée" correspond bien à l'intensité des symptômes (apparition brutale d'une forte fièvre, douleurs musculaires, maux de tête, malaise général, toux sèche, gorge irritée, rhinite) qui caractérise le plus souvent l'infection. La grippe saisonnière touche chaque année 3 à 8 % de la population française. Elle tue à elle seule environ 2 000 personnes par an en France, et aggrave l'état de santé des personnes **SUITE P. 2**



07 HISTOIRE

Louis Pasteur  
et la rage



11 VIRUS ZIKA

Le moustique-tigre en  
cause dans la transmission



12 ÉDITION

Une biographie  
de Louis Pasteur

# La grippe

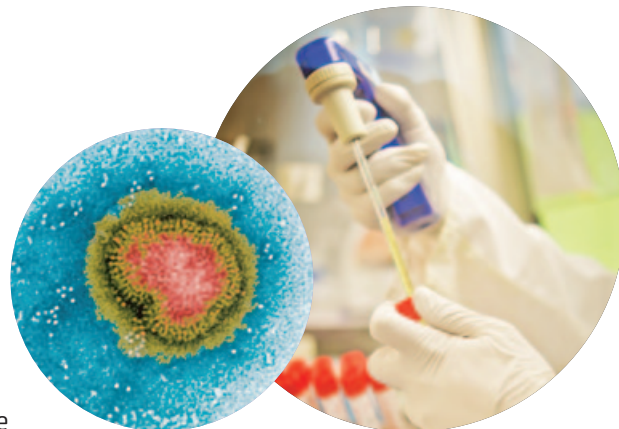
## sous haute surveillance

fragiles. Un excès de 18 300 décès (chez des personnes de plus de 65 ans dans 90% des cas) a été enregistré l'hiver dernier pendant l'épidémie, qui dura 9 semaines (de mi-janvier à mi-mars) ; 2,9 millions de personnes ont consulté pour un syndrome grippal, 30 000 sont allées aux urgences pour une grippe. Au-delà de leur impact sanitaire, les épidémies saisonnières de grippe ont des conséquences économiques importantes, générant dans notre pays un absentéisme de 2 à 12 millions de journées de travail selon leur ampleur.

### Une grande diversité de virus

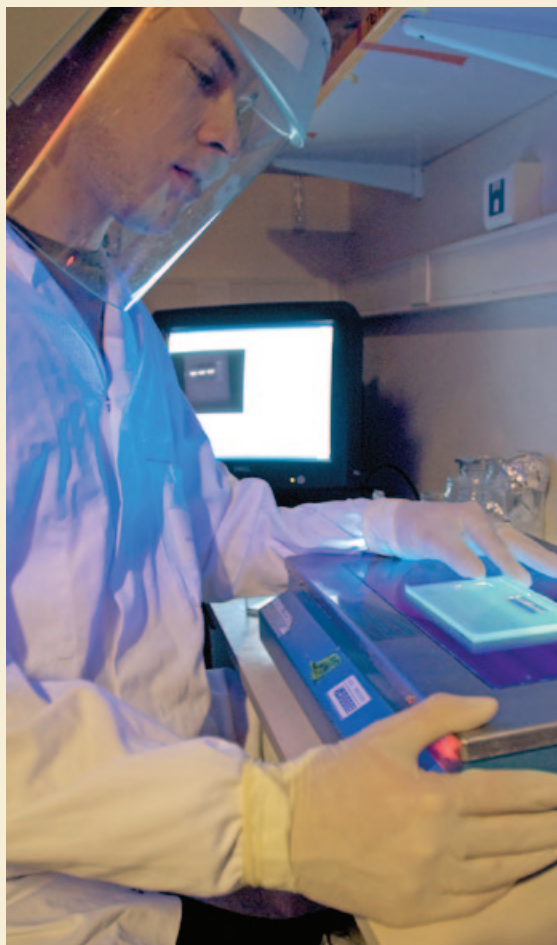
Pour contrôler ces épidémies saisonnières, des dispositifs de surveillance très élaborés aux niveaux national et

mondial sont en place, faisant des virus grippaux les virus les mieux surveillés de la planète (voir *Entretien p.5*). La tâche est complexe car une multitude de virus est à l'origine de la grippe. Il en existe trois types, A, B et C en circulation chez l'homme, les types A et B étant responsables des épidémies annuelles. Pour les virus de type A, il existe une classification en sous-types déterminée par les protéines présentes à leur surface : hémagglutinine (H1 à H17) et neuraminidase (N1 à N11). Le virus majoritairement circulant en France lors de la dernière épidémie est par exemple un virus



Virus de la grippe A (à gauche). Analyse de prélèvements à l'Institut Pasteur (à droite).

A(H3N2). Pour compliquer encore ce tableau, il existe différents variants au sein de chaque sous-type car les virus de la grippe évoluent en permanence et de nouvelles souches apparaissent sans cesse (ce qui explique pourquoi le vaccin est différent chaque année). Les virus de



Plateforme de l'unité Génomique virale et vaccination à l'Institut Pasteur.

## VERS UN VACCIN UNIVERSEL

« Le vaccin universel ? C'est le Graal de la recherche vaccinale contre la grippe ! » souligne Nicolas Escriou, de l'Unité Génomique virale et vaccination à l'Institut Pasteur, dirigée par Frédéric Tangy. Un vaccin qui nous protégerait une bonne fois pour toutes contre tous types de virus de la grippe (y compris ceux qu'on ne connaît pas encore) n'est pas facile à concevoir.

« Les vaccins saisonniers apportent une protection en s'attaquant aux deux protéines de surface du virus (H et N), mais elles sont extrêmement variables, d'où la nécessité de changer le vaccin chaque année. L'idée est de s'affranchir de cette variabilité. » explique Nicolas Escriou. Son équipe travaille sur un talon d'Achille du virus, une toute petite protéine nommée M2 qui émerge à peine à sa surface. 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, spécialiste de l'utilisation du vaccin rougeole en vaccinologie, 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, c'est-à-dire qu'il a un fort pouvoir de stimulation des défenses immunitaires, qui 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 ». ●



Nicolas Escriou.

## La grippe sous haute surveillance

la grippe sont classés selon leur origine géographique et leur année d'isolement. La souche de virus A(H3N2) entrant dans la composition du vaccin de cette saison 2015-2016 est par exemple nommée : A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2). L'identité des souches entrant dans la composition du vaccin – au nombre de 3 – est établie chaque année par l'Organisation mondiale de la santé grâce aux informations qu'elle reçoit des différents pays sur les virus circulant chez eux, ce qui permet d'identifier les souches majoritaires en circulation et les nouveaux variants contre lesquels la population doit être protégée.

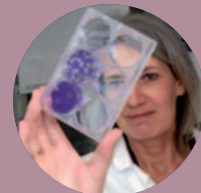
### Une couverture vaccinale en baisse

Ce vaccin ainsi renouvelé chaque année constitue le meilleur moyen de protection contre la grippe. Il est particulièrement recommandé aux personnes de plus de 65 ans, mais aussi conseillé à plusieurs groupes à risque. Les autorités de santé déplorent une baisse de la vaccination. « La grippe reste une maladie grave pour les personnes à risque, notamment les seniors. La baisse de la couverture vaccinale dans cette population est inquiétante (48 % en 2014-2015 versus 52 % en 2013-2014) » soulignait l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) dans son bilan de la dernière épidémie saisonnière. Certaines personnes réticentes à la vaccination avancent que le vaccin n'est pas efficace. « Même si cette année l'adéquation avec les souches vaccinales n'était pas optimale, il faut tout de même souligner que la majorité des virus grippaux circulant étaient couverts par le vaccin. » précisait l'InVS en mai dernier.

### Une prévention aussi par l'hygiène

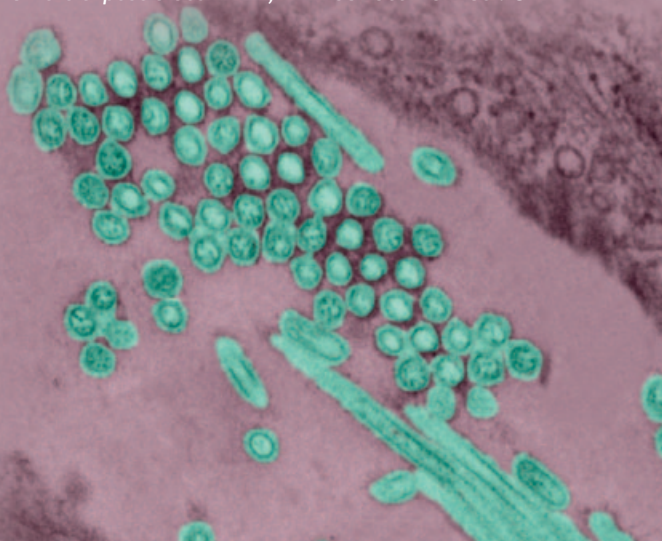
En complément de la vaccination, on peut aussi faire barrage à la grippe par des mesures d'hygiène. Si le virus se transmet de personne à personne essentiellement par voie respiratoire, par l'intermédiaire de particules de salive et surtout d'aérosols émis lors de la toux ou des éternuements, une certaine résistance des virus grippaux dans le milieu extérieur rend possible la transmission manuportée (par le biais d'une

## POURQUOI LE VIRUS H1N1 DE 2009 N'A-T-IL PAS EU L'IMPACT CRAINT AU DÉPART ?



« En grande partie parce que l'immunité pré-existante vis-à-vis de ce virus était plus importante que ce qu'on pouvait penser, et fort heureusement. », explique le Pr Sylvie van der Werf, responsable de l'unité de Génétique moléculaire des virus à ARN à l'Institut Pasteur. « La population était certes naïve vis-à-vis de ce nouveau virus, mais, surtout chez les personnes âgées, l'immunité n'était pas complètement nulle, car le virus A(H1N1)pdm2009 a des éléments qui dérivent du virus A(H1N1) de 1918, qui a circulé jusqu'en 1957. De plus, d'autres virus dérivés de celui de 1918 ont circulé dans la population pendant une longue période. Peu ou prou, beaucoup de monde avait été exposé à des H1N1,

certes différents, mais qui ont induit une immunité conférant un certain niveau de protection contre le virus H1N1 de 2009. Personne n'avait mesuré l'ampleur de cette immunité résiduelle. Pour autant, la pandémie de 2009-2010 n'a pas été une "grippette" comme on a pu l'entendre. Oui, l'impact a été plus faible que ce qu'on craignait, mais il s'agissait bien d'un virus au comportement pandémique, qui a provoqué des cas graves et mortels chez des jeunes dans une proportion que nous n'avions jamais vue lors des épidémies saisonnières. » Le virus A(H1N1)pdm2009 circule toujours, mais a acquis un caractère saisonnier, et l'une de ses souches entre désormais dans la composition du vaccin annuel. ●



poignée de porte par exemple). Ainsi, il est conseillé pour se protéger d'éviter bien sûr les contacts rapprochés avec les personnes malades mais aussi de se laver les mains à l'eau et au savon après contact avec un malade et de nettoyer les objets couramment utilisés par lui. Il s'agit aussi de protéger les autres quand on est soi-même touché : se couvrir la bouche quand on tousse, le nez quand on éternue, se moucher dans des mouchoirs en papier à usage unique ● ● ●

SUITE P. 4

La bonne attitude consiste à se protéger et à protéger les autres.

# La grippe

## sous haute surveillance

• • •

jetés dans une poubelle recouverte d'un couvercle, et se laver les mains après tous ces gestes.

### La menace pandémique

De telles mesures préventives sont à retenir, qu'il s'agisse de limiter la diffusion de la grippe saisonnière ou... pandémique. Car la crainte de voir apparaître un virus nouveau capable de se répandre rapidement à l'échelle mondiale est permanente. Le XX<sup>e</sup> siècle a été marqué par trois grandes pandémies : la grippe "espagnole" (1918-1920, 40 millions de morts (Voir ci-dessous)) ; la grippe asiatique (1957-1958, 1 à 1,5 million de morts)



Au Centre National de Référence de la grippe à l'Institut Pasteur.

• • •

SUITE P. 6

## RETOUR SUR LA PANDÉMIE DE GRIPPE "ESPAGNOLE"

« Dans les derniers jours de novembre 1918, Edmond Rostand quitta sa propriété de Cambo et se rendit à Paris pour participer à l'allégresse générale de l'armistice. Un soir il alla au théâtre Sarah Bernhardt assister à une répétition de l'Aiglon avec la grande actrice. Il prit froid dans les coulisses et rentra chez lui frissonnant et souffrant de douleurs thoraciques. Le lendemain, 30 novembre, la

fièvre atteignait 41 °C. Deux jours plus tard il était mort. »\*  
La fin foudroyante de l'auteur de Cyrano de Bergerac illustre bien la violence de la grippe "espagnole", qui emporta aussi le poète français Guillaume Apollinaire ou le peintre autrichien Egon Schiele, et 40 millions d'autres personnes dans le monde (plus de 400 000 morts en France). Cette grippe plus meurtrière que

la Première Guerre mondiale se répandit en quelques mois sur la planète, touchant plus d'un tiers de la population mondiale entre 1918 et 1919. Elle fut baptisée "grippe espagnole" car l'Espagne, neutre en ces temps de guerre donc non concernée par le secret militaire, fut le premier pays à mentionner publiquement l'épidémie. Mais cette pandémie, la plus meurtrière de l'Histoire dans un laps de temps aussi court, prit probablement sa source en Chine avant de passer aux États-Unis, par le biais d'un bataillon américain revenant de la région de Canton vers une base de Boston. C'est dans des camps militaires américains que les premiers morts furent recensés dès février 1918. Le virus aurait muté aux États-Unis pour devenir plus virulent et plus mortel, puis aurait été introduit au printemps en Europe lors du débarquement des troupes américaines. Il diffusa ensuite dans le reste du monde au gré des échanges entre les

métropoles européennes et leurs colonies.

Le virus A(H1N1) de 1918 (un lointain ancêtre de celui de la pandémie 2009) a pu être caractérisé dans les années 1990 par l'équipe de Jeffery Taubenberger grâce à l'analyse de tissus fixés dans la paraffine, issus des collections du service de santé de l'armée américaine, provenant de 2 soldats décédés en 1918. Puis la même équipe révéla la séquence génomique complète du virus en 2005, grâce à l'ARN viral isolé des poumons d'une femme inuit, autre victime de 1918, exhumée en Alaska du permafrost (partie profonde du sol gelée toute l'année) par le pathologiste suédois Johan Hultin. Certains éléments sont désormais mieux compris, mais on ne sait toujours pas pourquoi le virus de 1918 fut si virulent (ce qui aiderait à évaluer les risques liés à n'importe quelle souche de grippe). L'enquête scientifique n'est pas close... ●



Patients atteints de grippe espagnole, Kansas, 1918.

\* In La grippe "espagnole" en France en 1918-1919 par Jean Guénel ; Histoire des sciences médicales.

# « Le réseau mondial de surveillance des virus grippaux est incontestablement le plus structuré et le plus ancien. »

## **L'Institut Pasteur est au cœur la surveillance de la grippe en France. Comment s'organise cette surveillance ?**

Nous coordonnons le Centre national de référence de la grippe. En France métropolitaine, on s'appuie sur les 1 300 médecins généralistes du Réseau Sentinelles, qui surveillent les syndromes grippaux fébriles et réalisent des prélèvements chez les malades. En moyenne, 2 000 prélèvements sont envoyés chaque année à l'Institut Pasteur pour la partie Nord de la France, et dans un laboratoire associé au CNR à Lyon pour la partie Sud. On y recherche les virus grippaux et aussi systématiquement d'autres virus respiratoires importants, comme le virus respiratoire syncytial. Nous caractérisons les virus grippaux et réalisons leur séquence génomique, pour voir comment ils évoluent et s'ils sont en adéquation avec le vaccin. En parallèle, on reçoit des données du réseau de laboratoires hospitaliers RENAL (nombre de diagnostics, nombre de détections positives...) pour toute une liste d'agents respiratoires. Cela nous permet d'avoir une vision de ce qui circule à l'hôpital et avec quel impact. Puis nous éditons chaque semaine un bulletin qui fait le point sur la grippe et d'autres infections respiratoires. Les hôpitaux nous envoient de plus des souches de virus grippaux correspondant à des cas graves ou à des échecs de traitement pour que nous évaluions leur sensibilité aux antiviraux. Cette surveillance virologique nationale est supervisée par l'Institut de Veille Sanitaire, qui surveille également la mortalité par grippe, le nombre de passages aux urgences, les appels à SOS médecin...

## **Comment ce dispositif national s'insère-t-il dans la surveillance mondiale ?**

C'est un jeu de poupées russes ! Notre dispositif s'insère dans le réseau européen piloté par le Centre européen de contrôle

des maladies en Suède, pour l'Europe au sens strict. Lui-même fait partie du réseau "Euroflu" pour la région Europe au sens géographique, coordonné par l'OMS Europe, et qui s'intègre au réseau grippe de l'Organisation mondiale de la santé. Chaque pays fournit à un des cinq Centres OMS mondiaux (Londres, Atlanta, Melbourne, Tokyo, Pékin) une sélection de virus de la saison ayant circulé sur son territoire, pour qu'ils puissent comparer les virus circulant dans les différents pays. Nous, nous travaillons avec le Centre de Londres, et faisons en général trois envois par an. *In fine*, tout remonte à l'OMS et les analyses comparatives vont servir à déterminer la composition du vaccin de l'année suivante, décidée en février pour le vaccin disponible en octobre pour l'hémisphère Nord et en septembre pour le vaccin lancé en avril dans l'hémisphère sud. Bien sûr, cette organisation permet aussi de voir rapidement si un nouveau variant viral émerge ou monte en puissance, et de donner l'alerte : dès que nous observons un virus un peu particulier, qui sort de l'ordinaire, nous l'envoyons immédiatement à Londres.

## **Peut-on dire que les virus grippaux sont les plus surveillés de la planète ?**

Le réseau mondial de surveillance des virus grippaux est incontestablement le plus structuré et le plus ancien des réseaux de veille virologique. On s'appuie d'ailleurs sur lui pour surveiller d'autres virus respiratoires émergents. C'est assez logiquement qu'on a fait appel au Réseau grippe lors de l'émergence du SRAS en 2003. En 2013 en France, c'est l'Institut Pasteur qui a confirmé deux cas du coronavirus du Moyen-Orient (Mers-CoV) dans le Nord de la France. Il n'y a pas eu de nouveaux cas depuis, mais nous analysons régulièrement des cas "possibles". Pour en revenir à la grippe, nous avons aussi vocation à analyser les cas humains suspects de grippe aviaire, H5N1 ou H7N9, ou d'une grippe porcine présente aux États-Unis, mais les alertes sont heureusement rares.



## **Pr Sylvie VAN DER WERF**

Responsable du Centre National de Référence des virus influenzae (Grippe) et de l'Unité de Génétique moléculaire des virus ARN, coordinatrice du programme européen PREDEMICS.

**« Notre organisation  
permet de voir  
rapidement si un  
nouveau variant viral  
émerge ou monte en  
puissance, et de donner  
l'alerte : dès que nous  
observons un virus  
un peu particulier,  
qui sort de l'ordinaire,  
nous le signalons  
et l'envoyons  
immédiatement  
au Centre OMS  
de la grippe. »**

**En cas de crise sanitaire, le CNR de la grippe est épaulé par la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur, dirigée par Jean-Claude Manuguerra. Lors de la pandémie de 2009, la CIBU a été mobilisée 7 jours sur 7 de fin avril à fin août.**

## LA PERSISTANCE DES VIRUS GRIPPAUX DANS L'ENVIRONNEMENT

Combien de temps les virus de la grippe persistent-ils sur une surface lisse ?

« Jusqu'à 6 jours à 4°C, 3 jours à 35°C », répond Jean-Claude Manuguerra, responsable de l'Unité Environnement et risques infectieux à l'Institut Pasteur. Son équipe a testé le comportement de ces virus sur des verres de montre et étudie actuellement la persistance de virus d'oiseaux dans l'eau\*. « Nous effectuons des simulations au laboratoire en faisant varier la température de l'eau ou sa salinité, pour mimer les conditions naturelles des océans et mers jusqu'à celles de la Mer Morte, par exemple. » explique le chercheur. « Nous avons montré que des virus d'oiseaux aquatiques peuvent se maintenir plus de 1000 jours dans de l'eau non salée à 4°C, comme celle du fond des lacs de Sibérie. Nos résultats suggèrent que l'environnement peut être un « réservoir » pour ces virus : ils pourraient persister dans des lacs en attendant la prochaine migration des oiseaux l'année suivante. » En comparant des virus plus ou moins résistants, l'équipe travaille à comprendre au niveau moléculaire ce qui confère ces propriétés de persistance aux virus grippaux. Des caractéristiques qu'il serait intéressant de connaître tant pour leur surveillance que pour l'élaboration de vaccins. « Nous allons aussi lancer des études sur la persistance dans l'air, grâce à un appareil que nous venons tout juste de recevoir : il permet de générer des aérosols en contrôlant jusqu'à la taille des gouttelettes et comprend une chambre climatique dans laquelle on peut faire varier et contrôler la température et l'humidité. » ●



Jean-Claude Manuguerra.

\*Dans le cadre du programme européen PREDEMICS, coordonné par l'Institut Pasteur.

• • •

et la grippe de Hong Kong (1968-1969, 1 million de morts). Et la première pandémie du XXI<sup>e</sup> siècle, due au virus de la grippe A (H1N1)pdm09 (2009-2010, 400 000 morts), heureusement moins dévastatrice qu'attendu (Voir encadré p.3), ne sera probablement pas la dernière.

### Le réservoir animal

Toutes ces pandémies ont été provoquées par des virus de type A. Ceux-ci infectent l'homme et de nombreuses espèces d'animaux dont les volailles, les porcs, les chevaux et divers autres mammifères. Des oiseaux aquatiques comme les canards sauvages servent de "réservoir" naturel pour la quasi-totalité des sous-types connus de virus de grippe A, et n'ont pas de symptômes. Ils peuvent transmettre ces virus aux volailles domestiques mais aussi aux porcs ou aux chevaux – qui souffrent alors comme l'Homme d'une maladie respiratoire. Durant ces "séjours" dans différents animaux – et souvent chez le porc, considéré comme un creuset –, les virus peuvent se rencontrer et s'échanger du matériel génétique (réassortiments).

le virus de  
la grippe aviaire  
A(H5N1)  
a tué des millions  
d'oiseaux, et contaminé  
844 personnes



Le génome du virus A(H1N1) pandémique de 2009 est par exemple une recombinaison inédite de gènes de virus d'oiseaux, de virus humains et de virus porcins.

### Grippe aviaire et grippe porcine

De plus, certains virus déjà présents chez l'animal peuvent passer directement à l'Homme. Ainsi depuis 2003, le virus de la grippe aviaire A(H5N1), responsable d'une gigantesque "épidémie" qui a tué des millions d'oiseaux, a contaminé 844 personnes dont 449 sont

décédées, essentiellement en Égypte, en Indonésie et au Vietnam. Ce virus hautement pathogène pour les oiseaux pourrait acquérir par mutation la capacité de se transmettre facilement d'un individu à l'autre. Tout comme d'autres virus très surveillés comme le virus aviaire A(H7N9) qui a fait depuis 2013 plusieurs victimes humaines en Chine, ou un virus porcine présent aux États-Unis. Mais la prochaine pandémie viendra peut-être d'où on ne l'attend pas... ●

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

# Louis Pasteur : : : : : et la rage

**Il y a 130 ans, le vaccin contre la rage mis au point par Louis Pasteur était administré pour la première fois chez l'Homme...**

En 1880, Louis Pasteur s'attaque au problème de la rage, maladie incurable à l'issue toujours fatale transmise par des animaux enragés, des chiens le plus souvent. Le caractère contagieux de la maladie est déjà établi, mais le virus est invisible, beaucoup trop petit pour être vu avec les microscopes de l'époque. Qu'importe. Pasteur démontre que le système nerveux central est bien le siège principal du virus rabique. Fort de la réussite de ses deux vaccins vétérinaires (contre le choléra des poules et le charbon du mouton), il applique sa méthode à la rage : atténuer la virulence de l'agent infectieux pour l'utiliser comme vaccin. Pour cela, il développe un procédé découvert par son collaborateur Emile Roux : la dessiccation de moelle épinière de lapin rabique à l'air, dans un flacon contenant des sels de potasse. Le protocole vaccinal consiste en plusieurs injections de broyats de moelles d'abord non virulentes, puis de moins en moins inactivées jusqu'à finir, au bout d'une quinzaine de jours, par une moelle "fraîche", virulente. En 1884, Pasteur révèle ses premiers succès : sur 23 chiens vaccinés, pas un seul cas de rage. En juillet 1885, le cas désespéré du jeune Joseph Meister (voir ci-contre) le pousse, avec

ses collègues médecins, à franchir le pas chez l'Homme. Le 26 octobre, il rend compte à l'Académie des sciences du cas Meister et de celui de Jean-Baptiste Jupille,



Dessiccation de moelle épinière de lapin rabique.



Le laboratoire de Pasteur à l'École normale.



Louis Pasteur entouré d'enfants mordus, vaccinés contre la rage, en 1886.



le deuxième "vacciné", un jeune berger du Jura. Tous deux seront guéris. Très vite, un grand nombre de personnes venues du monde entier se présentent au laboratoire de Pasteur à l'École normale, rue d'Ulm à Paris, pour bénéficier du traitement. Un échec marque profondément le savant : le décès de la petite Louis Pelletier (10 ans) qui lui a été amenée trop tard, 37 jours après ses morsures. Mais le vaccin est un succès : en quelques mois, des dizaines de vies sont

sauvées. Devant les résultats obtenus et l'afflux des "mordus" rue d'Ulm, l'Académie des sciences lance en 1886 une souscription internationale pour qu'un dispensaire soit ouvert. Un immense élan de générosité permet d'acquiescer un terrain et de fonder en 1887 un institut comprenant à la fois un dispensaire pour le traitement de la rage, un centre d'études pour les maladies virulentes et contagieuses, et un centre d'enseignement. L'Institut Pasteur était né. ●

## JOSEPH MEISTER, LE PREMIER VACCINÉ

6 juillet 1885. Les travaux de Louis Pasteur sur la rage sont déjà connus du public. Trois personnes venues d'Alsace se présentent à son laboratoire : un enfant de 9 ans, mordu par un chien le jour même à 8 h du matin, sa mère et le propriétaire du chien. Avec ses quatorze morsures, le petit Joseph Meister est si blessé qu'il peut à peine marcher. Sa mère supplie Pasteur d'intervenir, mettant le savant face à un grave dilemme. Le vaccin est-il prêt pour une application à l'Homme ? Un échec peut signer la fin de sa carrière. Mais peut-on refuser à l'enfant une chance de vivre ? Pasteur prend l'avis du Dr Vulpian, de l'Académie des sciences et du Dr Grancher, professeur à la Faculté de Médecine. La décision est prise : il faut tenter de sauver Joseph. À 8 heures du soir, le Dr Grancher lui inocule le vaccin de Pasteur. Il recevra 13 injections en 10 jours. Et il vivra. Pasteur lui écrira souvent, comme à d'autres "vaccinés", et Joseph deviendra gardien à l'Institut Pasteur, par fidélité à son sauveur.



Joseph Meister.



Les instruments de vaccination antirabique.

SIDA • • • • •

## Premier cas de rémission prolongée chez un enfant

Le premier cas mondial de rémission prolongée chez une personne infectée dès la naissance par le virus du sida (VIH) a été rendu public en juillet dernier. Il s'agit d'une jeune femme de 18 ans, infectée par sa mère pendant la grossesse ou à l'accouchement. Elle est aujourd'hui en rémission virologique alors qu'elle ne prend plus de traitement antirétroviral depuis 12 ans. Le Dr Asier Saez-Cirion\* de l'Institut Pasteur (Unité HIV, inflammation et persistance) a répondu à nos questions :

### À quoi cette jeune femme doit-elle sa rémission ?

« Elle a bénéficié d'un traitement initié peu après sa naissance, poursuivi près de 6 ans, puis stoppé. Nous avons prouvé qu'elle ne présente aucun des facteurs génétiques connus pour être associés à un contrôle naturel de l'infection. Selon toute vraisemblance, c'est le fait d'avoir reçu très tôt après sa contamination une combinaison d'antirétroviraux efficace qui lui permet d'être en rémission virologique depuis aussi longtemps. Un traitement très précoce permettrait de limiter la constitution des "réservoirs" du virus et de préserver les défenses immunitaires. »

### Cette découverte va-t-elle aider la prise en charge des patients ?

« Ce premier cas très documenté devrait certainement encourager d'une façon globale la mise sous antirétroviraux, dans les semaines qui suivent la naissance, de tous les enfants infectés pendant la grossesse ou l'accouchement. Cependant nous ne pou-



Dr Asier Saez-Cirion.

vons pas prédire aujourd'hui qui va bénéficier d'une rémission suite à un arrêt du traitement. De ce fait, l'arrêt du traitement antirétroviral n'est pas recommandé, chez l'adulte comme chez l'enfant, en dehors d'essais cliniques. »

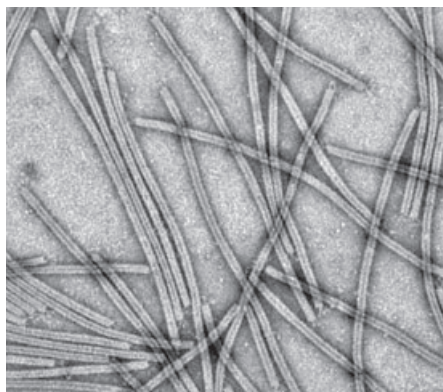
### D'autres cas similaires sont-ils connus ?

« Une rémission aussi longue n'a jamais été observée chez des personnes contaminées dès la naissance. Mais nous suivons des patients adultes dont les caractéristiques cliniques, immunologiques et virologiques sont similaires au cas de cette jeune femme. Eux aussi ont reçu un traitement antirétroviral (durant 3 ans en moyenne) rapidement après la contamination et ils contrôlent parfaitement leur infection depuis une dizaine d'années sans avoir repris d'antirétroviraux. Cette nouvelle observation d'une rémission très prolongée chez une enfant née séropositive est un fait clinique majeur qui ouvre de nouvelles perspectives de recherche. » ●

\*Asier Saez-Cirion est coordinateur de l'étude de ce cas clinique menée par des équipes de l'Institut Pasteur, de l'Inserm et de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, dans le cadre du suivi de la cohorte pédiatrique de l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS).

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE • • • • •

## Un "virus de l'extrême" au secours de la thérapie génique



Virus "SIRV2".

On l'appelle "SIRV2". Ce virus est capable de survivre dans des environnements extrêmes, dans des sources chaudes acides presque en ébullition. Il est pour cela doté d'un mécanisme particulier lui permettant de résister à la chaleur, à la déshydratation et au rayonnement ultraviolet. Ce mécanisme – mis à jour par des chercheurs américains en collaboration avec des scientifiques de l'Institut Pasteur\*\* –, permet à SIRV2 de protéger son ADN dans les situations les plus hostiles et

pourrait être utile à la thérapie génique. En effet, le corps humain met en œuvre de nombreuses stratégies pour dégrader et détruire tout ADN provenant d'un corps étranger : ceci constitue un obstacle majeur à l'utilisation en médecine humaine de gènes pour combattre les maladies. La protéine du virus hyperthermophile SIRV2 qui lui permet de protéger son ADN pourrait, selon les chercheurs, être utilisée pour concevoir des "encapsidations" d'ADN inédites pour la thérapie génique. ●

\*\*Groupe de David Prangishvili dans l'Unité de Biologie moléculaire du gène chez les Extrémophiles à l'Institut Pasteur avec des chercheurs de l'Université de Washington et de l'Université de Virginie.



### SANTÉ . . . . .

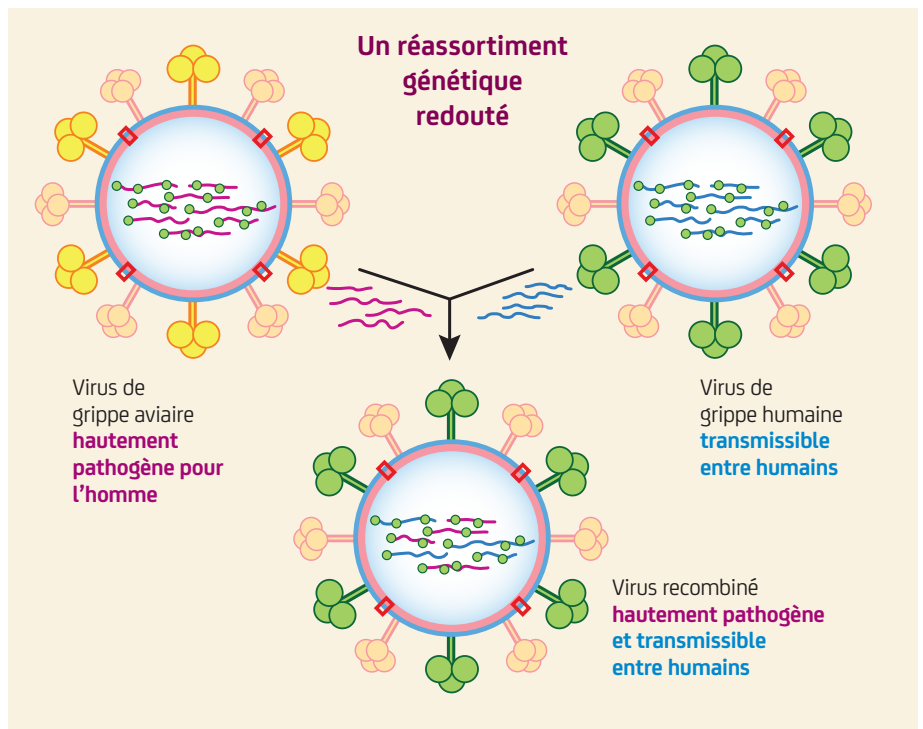
# Comment les virus de la grippe évoluent-ils ?

**Les virus de la grippe évoluent et mutent selon deux mécanismes. Le premier est le "glissement antigénique" : des mutations surviennent dans des gènes codant des protéines de surface et provoquent des modifications mineures du virus.**

Le nouveau variant reste proche du précédent : si une personne a déjà attrapé une grippe précédemment, l'immunité acquise à cette occasion peut être efficace contre lui. Mais l'accumulation des modifications aboutit à une moindre reconnaissance du nouveau virus par le système immunitaire, d'où le changement des souches vaccinales chaque année. L'aspect progressif de ce phénomène explique que la plupart des épidémies qui naissent de ce processus sont mineures ou de moyenne importance. Pour les virus de type A, un deuxième mode de variation peut être à l'origine d'épidémies plus sévères : on parle de "cassures" dans le matériel génétique des virus. Celles-ci résultent de réassortiments génétiques entre des virus de sous-types différents, entraînant des changements radicaux des protéines antigéniques du virus, avec le remplacement d'une protéine par une autre. Un virus totalement différent de ceux d'origine peut ainsi apparaître

brutalement. S'il est plus virulent, plus transmissible, ou encore plus résistant que les virus d'origine, il peut gagner tous les continents. C'est la pandémie. C'est ainsi que certains nouveaux virus sont apparus, causant des pandémies dramatiques (grippe espagnole de 1918, grippe asiatique en 1957 ou grippe de Hong Kong

en 1968). Aujourd'hui, les spécialistes craignent par exemple une recombinaison génétique entre un virus de la grippe aviaire A(H5N1) et un virus humain circulant, qui pourrait donner naissance à un nouveau virus hautement pathogène et facilement transmissible entre humains (voir ci-dessous). ●



### FOCUS

## Grippe, rhume : quelles différences ?

**De nombreux virus respiratoires – notamment des rhinovirus ou des adénovirus responsables de rhumes – circulent à la même période que les virus grippaux, occasionnant des symptômes assez similaires à celui de la grippe.**

Bien des gens disent être « grippés » dès qu'ils présentent des symptômes respiratoires (nez bouché, rhino-pharyngite, maux de gorge, toux...). Comment faire alors la part entre les "vraies" et les "fausses" gripes ?

L'apparition soudaine et l'intensité des symptômes ainsi que la grande fatigue physique et musculaire qui accompagne la grippe aident le médecin à la distinguer

des autres maladies virales respiratoires. Si l'écoulement nasal, les éternuements ou le mal de gorge sont habituels lors d'un rhume, ils sont plus rares en cas de grippe. À l'inverse une forte fièvre, des maux de tête et des courbatures sont plus caractéristiques d'une grippe. Un rhume ne provoque qu'une légère fatigue, contrairement à la grippe, à l'origine d'un épuisement intense qui peut persister jusqu'à 2 ou

3 semaines. Lorsqu'on est enrhumé, il est rare de ressentir une douleur à la poitrine, un symptôme plutôt associé à un état grippal. La grippe peut de plus être à l'origine, surtout chez les enfants, de nausées et de vomissements, voire de diarrhée et de douleurs au ventre, qui ne surviennent pas lors d'un simple rhume. ●

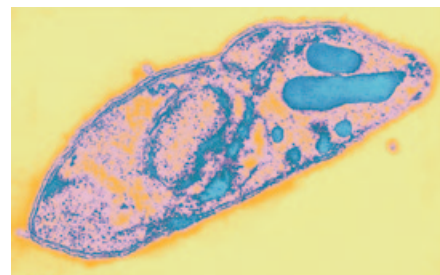


## PARASITOLOGIE • • • • • • • • • •

## Paludisme : une nouvelle mutation annule la résistance à la chloroquine

**L**e laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane vient de décrire, pour la première fois dans le monde, une réversion de la résistance du parasite du paludisme à un antipaludéen obsolète. En Guyane, le traitement de *Plasmodium falciparum* (espèce responsable du paludisme pouvant être mortelle) par la chloroquine a été abandonné en 1995 : 100 % des parasites étaient alors résistants. Plus de 15 ans après cette levée de la pression médicamenteuse, 75 % des parasites sont redevenus sensibles au trai-

tement alors même qu'ils restent porteurs de la mutation initialement responsable de leur résistance. Grâce à l'importante collection de parasites obtenue au cours de leurs activités de santé publique\*, les chercheurs ont montré que *P. falciparum* avait acquis une nouvelle mutation dans le même gène, qui abolit complètement l'effet de la mutation de résistance pré-existante. L'émergence et la dispersion de cette nouvelle modification génétique aurait été favorisée par la résistance qu'elle confère vis-à-vis d'un antipaludique actuel, la pipé-



Parasite du paludisme.

raquine. L'autre scénario généralement décrit en Afrique consistait en la ré-expansion des parasites sauvages (sans aucune mutation). Ce résultat apporte un éclairage nouveau sur les différentes voies possibles de retour à la sensibilité et va être extrêmement utile pour optimiser l'usage et la conception des antipaludéens. ●

\* Le laboratoire est Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance de la résistance aux antipaludiques et Centre National de Référence du paludisme pour la région Antilles-Guyane.

## CLIMAT ET SANTÉ • • • • • • • • • •

## Deux projets novateurs en Guyane et en Guadeloupe



**P**armi les 14 lauréats de l'appel à projet "recherche" 2015 sur la thématique du changement climatique, le ministère des Outre-mer a retenu deux projets portés par les Instituts Pasteur de la Guyane et de la Guadeloupe. Le premier vise à étudier l'impact du climat et des facteurs météorologiques dans la prédiction des épidémies de dengue. Le second va évaluer les effets néfastes des brumes de sable provenant du Sahara en améliorant la connaissance

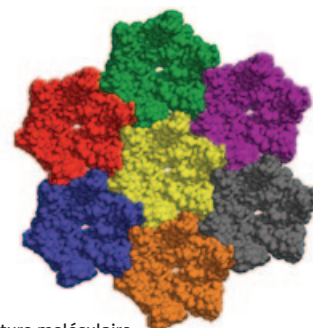
des micro-organismes (champignons, bactéries, virus) qu'elles contiennent et qui peuvent présenter un risque pour l'Homme. À l'heure de la 21<sup>e</sup> Conférence des Nations unies sur les changements climatiques qui s'ouvre le 30 novembre prochain à Paris, l'accélération de telles recherches est cruciale : l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime que le changement climatique sera responsable de 250 000 décès annuels supplémentaires entre 2030 et 2050. ●

## VIROLOGIE • • • • • • • • • •

## La capsidie d'un rétrovirus observée pour la première fois à haute résolution

**D**es chercheurs de l'Institut Pasteur de Montevideo, en Uruguay, ont obtenu pour la première fois la structure tridimensionnelle de la protéine de capsidie du virus de la leucémie bovine (VLB) à l'état naturel. La capsidie est une structure composée de protéines qui entoure le matériel génétique des rétrovirus comme le VLB mais aussi le virus du sida (VIH). Ces images, obtenues à haute résolution, montrent comment le cristal

est composé de couches 2D de protéines, des couches qui miment la capsidie naturelle des virus matures. L'étude a mis en évidence une plasticité des protéines de la capsidie bien plus importante que ce qui était jusqu'ici envisagé, et ouvre de nouvelles voies pour le développement de traitements antirétroviraux. Le VLB représente de plus un problème vétérinaire et économique majeur pour des pays qui, comme l'Uruguay, dépendent fortement du com-



Structure moléculaire de la capsidie du virus de la leucémie bovine. Les protéines se rassemblent spontanément en hexamères, identifiés ici en couleurs différentes.

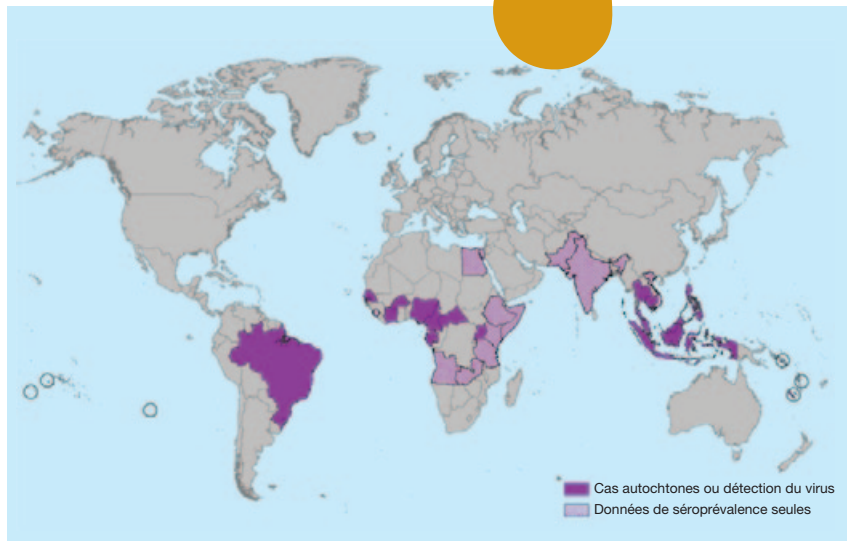
© Alejandro Buschiazzi

merce du bétail : il provoque une immunodéficience chez les bovins et la mort prématurée de certains animaux, surtout dans les exploitations laitières. ●

# Le virus Zika

Zones  
d'implantation  
du virus Zika

**Cet été, un rapport du Haut Conseil de la santé publique alertait sur un «risque d'introduction de la maladie Zika dans les départements français d'Amérique, à La Réunion, à Mayotte et dans les départements de France métropolitaine où *Aedes albopictus* est implanté». Après la dengue et le chikungunya\*, le fameux moustique-tigre pourrait donc nous transmettre un troisième virus ... Mais quel est donc ce virus Zika ?**



## Un virus émergent

Il tire son nom d'une forêt en Ouganda où il a été identifié pour la première fois en 1947. Installé dans plusieurs pays d'Afrique et d'Asie, il est considéré comme "émergent" depuis la fin des années 2000, alors qu'il se répand hors des régions habituelles, tout d'abord dans le Pacifique : en 2007, le virus de lignée asiatique provoque une épidémie sur les îles Yap, en Micronésie, infectant près des trois quarts des 7 400 habitants de ce petit archipel ; puis en 2013-2014, il sévit en Polynésie française, touchant 32 000 personnes ; de là, le virus est ensuite passé en Nouvelle-Calédonie, faisant dès 2014 plusieurs centaines de malades. En 2015 enfin, il est apparu pour la première fois en Amérique latine, au Brésil, provoquant une épidémie de plusieurs milliers de personnes, partie du nord-est du pays.

## Une fièvre proche de la dengue et du chikungunya

Le virus Zika peut provoquer (de 2 jours à une semaine après une piqûre par un moustique infecté) une forte fièvre, des maux de tête, des douleurs articulaires et musculaires, une éruption cutanée, parfois des œdèmes des extrémités, une conjonctivite ou des troubles digestifs. La "fièvre Zika" est généralement bénigne et guérit spontanément en moins d'une semaine. Mais dans certains cas, heureusement rares, des complications neurologiques surviennent, de type syndrome de Guillain-Barré, pouvant aboutir à une paralysie des membres et de la face.

Aucun traitement ni vaccin n'existe à ce jour contre cette infection encore mal connue, dont les symptômes les plus courants sont proches de ceux de la dengue et du chikungunya, d'où de possibles confusions lors du diagnostic. Des chercheurs de l'Institut de recherche et développement (IRD) et leurs collègues gabonais ont d'ailleurs récemment ré-analysé les échantillons sanguins prélevés lors d'une épidémie attribuée à la dengue et au chikungunya, survenue en 2007 à Libreville : ils ont ainsi montré que le virus Zika serait à l'origine de nombreux cas humains.

À ce stade, le virus Zika n'a pas été détecté en France. Mais nul doute qu'il fera parler de lui, ici ou ailleurs. Il donne en tous les cas une raison de plus de se protéger du moustique-tigre... ●

\* En 2014, en France métropolitaine, 489 cas de chikungunya et 201 cas de dengue ont été déclarés. La plupart étaient importés mais des cas autochtones ont été détectés, 4 de dengue en région PACA et 11 de chikungunya autour de Montpellier.



ACTION  
PASTEUR

## À l'Institut Pasteur, l'unité Arbovirus et insectes vecteurs\* évalue

actuellement, à la demande des autorités sanitaires, la capacité des *Aedes albopictus* (moustiques-tigres) installés dans le Sud de la France et des populations d'*Aedes aegypti* présentes dans les départements français d'Amérique et au Brésil à transmettre le virus Zika.

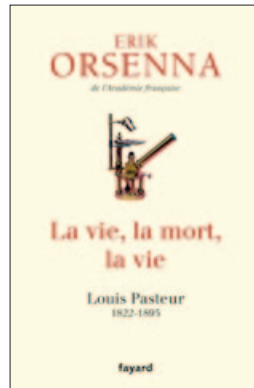
En parallèle, l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes et l'unité Environnement et risques infectieux étudient, avec des chercheurs polynésiens, les mécanismes impliqués dans le développement de syndromes de Guillain-Barré au cours de l'épidémie de fièvre Zika survenue en Polynésie française.

\* C'est la seule structure de recherche en France dotée d'un laboratoire de haute-sécurité permettant l'étude de moustiques infectés.

ÉDITION . . . . .

## Regard sur Louis Pasteur

**D**ans son livre *La vie, la mort, la vie*, Erik Orsenna nous embarque avec passion dans le parcours de Louis Pasteur, retraçant les 73 ans de son existence (1822-1895) en une série de courts chapitres. Autant de tableaux qui brossent les différentes facettes du chercheur, les moments forts de sa vie, et bien sûr ses découvertes. Autant d'anecdotes sur Pasteur et sur son époque, émaillées de clins d'œil au présent. Erik Orsenna livre un portrait sans complaisance, décrivant le génie du savant sans gommer ses travers.



**3**  
questions  
à l'auteur

### D'où est venue votre envie d'écrire sur Louis Pasteur ?



Erik Orsenna.

De mon amitié infiniment admirative envers le Prix Nobel de médecine François Jacob [de l'Institut Pasteur], qui fut mon voisin à l'Académie française pendant treize années. Accablé par mon ignorance abyssale en biologie, il m'avait dit : « *Puisque par on ne sait quel désolant hasard tu occupes le fauteuil de Pasteur, plonge-toi dans son existence, tu seras bien obligé d'apprendre un peu !* ».

### Au cours de votre enquête sur Louis Pasteur, qu'est-ce qui vous a le plus surpris ?

J'ai été fasciné par l'extraordinaire fidélité de ses collaborateurs : je croyais découvrir un personnage, j'ai découvert une équipe. D'où le titre de mon livre, parce que la vie de Pasteur se poursuit après sa mort. Parmi les nombreux chercheurs, combien ont construit un institut qui est toujours là, presque 130 ans après ? Cette continuité est tout à fait admirable.

### Que retenez-vous du scientifique ?

La méthode ! Pasteur multiplie les angles. Il commence par la physique et la chimie, il invente la science – avec son génie de l'expérimentation –, il part du laboratoire puis va sur le terrain, mélange le public et le privé, la recherche fondamentale et la recherche appliquée... Dans ce monde hyper spécialisé, Pasteur nous montre qu'il faut sans arrêt croiser les regards.

Mardi 15 décembre  
2015 à 18h  
à l'Institut Pasteur

**Conférence-débat sur Louis Pasteur**  
par Erik Orsenna et Maxime Schwartz,  
ancien Directeur général de l'Institut Pasteur.  
**ENTRÉE LIBRE.**

LEGS . . . . .

## L'appartement de Catherine...



Legs | Donations | Assurances-vie

L'été dernier, vous avez peut-être vu dans la presse cette annonce, diffusée dans plusieurs journaux et magazines. Au même moment, Catherine occupait les ondes au travers d'un spot radio. Cette annonce a éveillé l'intérêt de nombreuses personnes sur les donations et legs qui peuvent être consentis à l'Institut Pasteur. Beaucoup se sont manifestés pour demander de l'information, et nous avons répondu à chacun de façon personnalisée et en toute discrétion.

Si le sujet des donations et legs fait partie de vos préoccupations du moment, n'hésitez plus : contactez-nous dès à présent par e-mail à [legs@pasteur.fr](mailto:legs@pasteur.fr), ou par courrier à Mme Florence Desparmet, Service des Legs, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15.



**PASTEURDON**  
du 8 au 11 octobre  
[pasteurdon.fr](http://pasteurdon.fr)

**1,2 million d'euros** de dons a été collecté pour les chercheurs de l'Institut Pasteur en octobre dernier au cours du Pasteurdon 2015.

**Merci** pour votre générosité !



## 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-75724 Paris Cedex 15. Vos coordonnées peuvent être communiquées sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre , à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public.

### MES COORDONNÉES

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

La lettre  
de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Christian Bréchet • Directeurs de la rédaction : Jean-François Chambon • Rédactrice en chef : Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Elisabeth Liber, Annick Perrot, Myriam Rebeyrotte, Olivier Rescanière • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : William Beaucardet, Olivier Roller, Institut Pasteur, 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](http://www.pasteur.fr)  [dons@pasteur.fr](mailto:dons@pasteur.fr)