

ÉDITO

FACE AU VIRUS ZIKA, L'INSTITUT PASTEUR RÉPOND PRÉSENT



Il n'est plus une année sans qu'un virus, nouveau ou ancien, ne fasse la une de l'actualité et ne menace la santé humaine à l'échelle planétaire.

C'est le cas du virus Zika, identifié pour la première fois en 1947 chez des singes, en 1952 chez l'homme puis tombé dans l'oubli jusqu'aux grandes épidémies de 2013 et 2015. Alors que les symptômes étaient jusque-là bénins, on découvre des complications potentielles neurologiques et auto-immunes, ainsi qu'un risque de microcéphalie pour les nouveau-nés dans des zones épidémiques. L'Institut Pasteur mobilise actuellement, au sein d'une "task force", plusieurs de ses unités de recherche sur le sujet. Car face à une menace de cette ampleur qui exige un très haut niveau de compétence, une capacité de mobilisation immédiate et un réseau international parfaitement efficace, nous sommes naturellement à la pointe du combat, armés scientifiquement pour le mener. Et nous vous espérons, encore une fois, à nos côtés pour soutenir généreusement nos efforts dans l'intérêt de tous.

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

LE DOSSIER

Les moustiques *Aedes*, vecteurs de virus dangereux



Repas de sang d'*Aedes aegypti*, moustique vecteur de la dengue, de la fièvre jaune, du chikungunya et de la maladie à virus Zika.

Pas moins de 3 546 espèces de moustiques existent sur Terre. Une centaine seulement pique l'homme. Et parmi elles, deux espèces qui se distinguent par leur capacité à véhiculer la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et la maladie à virus Zika, tuent environ 60 000 personnes chaque année. Ce sont les moustiques *Aedes*, *Aedes albopictus* (ou moustique

tigre) et son alter ego *Aedes aegypti*. Plus discrets que leurs cousins les anophèles, vecteurs du paludisme (435 000 morts en 2015), ils n'en sont pas moins inquiétants et sont dorénavant présents un peu partout dans le monde, y compris sur le territoire français, *Aedes albopictus* en métropole et *Aedes aegypti* dans les territoires et départements d'Outre-Mer du continent américain.

SUITE P. 2



07 HISTOIRE

Elie Metchnikoff,
La flamme scientifique



08 LISTERIA

De nouvelles pistes
de recherche



11 LE DIABÈTE

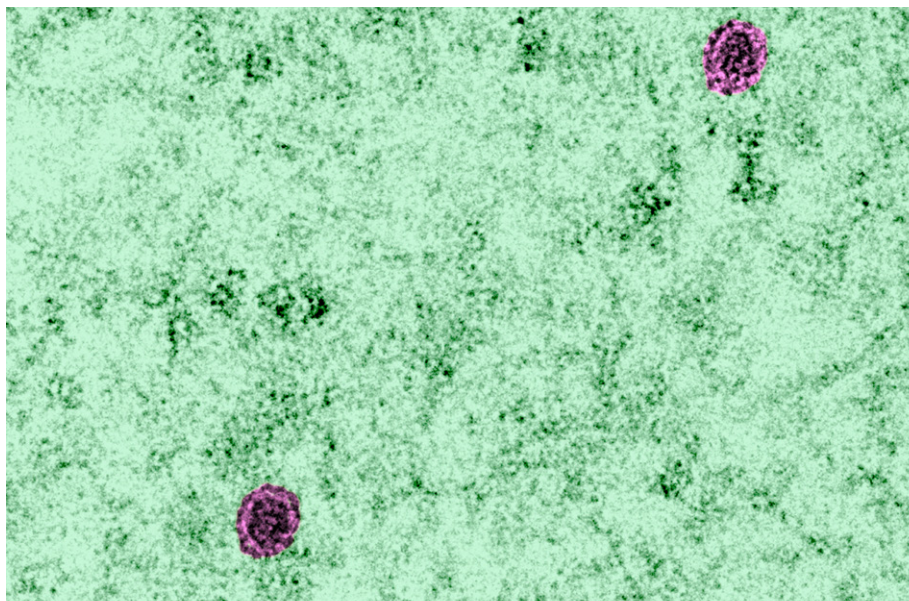
Mieux comprendre
les mécanismes

Moustiques *Aedes*, vecteurs de virus dangereux

• • •

Une reproduction rapide et adaptée aux situations défavorables

Comme tous les moustiques, *Albopictus* et *Aegypti* se reproduisent facilement et vite. Quand la femelle est mature et que la température est favorable, elle s'accouple. Si comme le mâle, elle se nourrit de sucs d'origine végétale, pour se reproduire, elle a alors besoin de sang. On la dit hémaphroditique. Une fois qu'elle a piqué un animal ou un homme, elle part en quête d'un habitat humide pour ses œufs. Certains moustiques apprécient les grands espaces comme les bords de lacs ou de grands fleuves, mais *Albopictus* et *Aegypti* préfèrent déposer leurs œufs dans des gîtes larvaires plus petits : un trou d'arbre, une soucoupe de



Cellules de singe vert infectées par le virus du Zika en microscopie électronique à transmission.

RÉ-ÉMERGENCE DE LA DENGUE

L'incidence de la dengue progresse actuellement de manière très importante, et l'inscrit aujourd'hui aux rangs des maladies dites « ré-émergentes ». L'OMS estime à 50 millions le nombre de cas annuels, dont 500 000 cas de dengue hémorragique qui sont mortels dans plus de 20 % des cas.

La dengue aussi appelée "grippe tropicale", est une maladie virale transmise à l'homme par les moustiques *Aedes*. Il existe 4 souches virales, DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4, très différentes les unes des autres.



Une infirmière d'une équipe mobile de l'Unité d'Épidémiologie et de Santé Publique de l'Institut Pasteur du Cambodge sur le terrain.

La dengue "classique" se manifeste tout d'abord par une forte fièvre, des maux de tête, des nausées, des vomissements, des douleurs articulaires et musculaires et une éruption cutanée ressemblant à la rougeole. Viennent ensuite des hémorragies conjonctivales, des saignements de nez ou des ecchymoses. Elle est très invalidante, mais on en guérit. En revanche, la dengue hémorragique, environ 1 % des cas, est très sévère. Outre la fièvre, les malades souffrent d'hémorragies multiples, gastro-intestinales, cutanées et cérébrales. Chez les enfants de moins de quinze ans notamment, un état de

choc hypovolémique – une diminution rapide du volume sanguin – peut entraîner leur décès. On ne sait pas précisément pourquoi certains malades développent la forme hémorragique. Cependant, si on a été infecté par une des quatre souches du virus, on est protégé pour celle-ci toute sa vie, mais pas pour les autres. Or, il semblerait que les infections successives favorisent le risque de développer une dengue hémorragique.

Au niveau épidémiologique, trois milliards et demi de personnes vivent dans des zones à risque. Initialement présente dans les zones tropicales et subtropicales du monde, la dengue a désormais touché l'Europe où les deux premiers cas autochtones ont été recensés en 2010. En 2014, le moustique vecteur était implanté dans 18 départements français. Le risque de propagation sera réel si des personnes infectées arrivent en France métropolitaine. ●



La dengue est une maladie très étudiée à l'Institut Pasteur. Plusieurs équipes travaillent sur des thématiques complémentaires et pluridisciplinaires dans les domaines de la recherche fondamentale comme appliquée. Ces équipes* sont rassemblées en un groupe de travail transversal, déployant une stratégie sur les différents aspects de l'épidémie dans le but de la stopper. Il s'agit de développer conjointement des outils thérapeutiques innovants : un nouveau candidat vaccin, des marqueurs de pronostic, et une stratégie de contrôle des vecteurs du virus.

* Équipes dirigées par Anavaj Sakuntabhai, Frédéric Tangy, Anna-Bella Failloux, Valérie Caro et Hugues Bédouelle.

Moustiques *Aedes*, vecteurs de virus dangereux

pot de fleur, un pneu, etc. Les œufs vont alors progressivement se transformer en larves, en nymphes puis en moustiques ; un développement qui n'est possible que s'ils sont plongés dans l'eau. Or, si pour certaines espèces, l'absence d'eau est fatale à leur descendance, *Albopictus* et *Aegypti* savent s'en accommoder. En effet, leurs œufs peuvent attendre en milieu sec sans éclore, pendant plusieurs mois. Un ou deux jours après le retour de l'eau, ils reprennent leur cycle normal qui dure de 10 à 15 jours. Enfin, une fois "adulte", le moustique va vivre de trois semaines à trois mois. Sachant qu'une femelle pond tous les cinq jours 100 à 200 œufs, dont la moitié sont des femelles, on comprend pourquoi *Albopictus* et *Aegypti* sont des colonisateurs hors pair.

Des moustiques grands voyageurs

À l'origine, *Aedes aegypti* résidait dans la forêt africaine et *Aedes albopictus* en Asie. Pour leur reproduction, les femelles se nourrissaient alors exclusivement de sang animal, surtout celui des singes, jusqu'à ce que l'homme pénètre leur habitat. Cette intrusion les a poussées à s'adapter génétiquement. Elles sont devenues en partie anthropophiles. Puis la déforestation a entraîné leur mutation. Face à la réduction de leur habitat et de leurs sources de nourriture, les moustiques ont gagné les villes. Certaines lignées d'*Aedes aegypti* sont devenues exclusivement anthropophiles, tandis qu'*Aedes albopictus* a conservé des goûts plus variés. Enfin, les échanges internationaux et la capacité de leurs œufs à patienter au sec ont favorisé leur dispersion sur l'ensemble du globe. *Aegypti* a gagné tout d'abord l'Asie et l'Amérique du Sud, alors qu'*Albopictus* a fait le chemin inverse. Aujourd'hui, tous deux colonisent également l'Europe grâce notamment à l'absence de services de démoustication dans certains pays. *Albopictus*, présent dans le sud de la France, tend à remonter vers le nord tandis qu'*Aegypti* se déploie vers l'est depuis la Turquie et la Géorgie.

LE CHIKUNGUNYA, UNE INFECTION TRÈS INVALIDANTE

Le chikungunya ne tue pas, mais il handicape et peut entraîner des séquelles. Longtemps resté discret, ces dernières années, les épidémies se multiplient alors que les moustiques qui le transmettent se propagent.

Le virus chikungunya est un virus de la famille des *Togaviridae*, transmis par les moustiques *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*. Le nom de "chikungunya" vient de la langue Makondée, parlée en Tanzanie et au Mozambique, qui signifie "qui marche courbé en avant", en référence aux symptômes de la maladie.

Et pour cause. Certes, souvent, l'infection peut passer inaperçue. Mais quand ce n'est pas le cas, la maladie est très handicapante. Après un délai d'incubation de 2 à 10 jours, surviennent de la fièvre, des atteintes au niveau des articulations des poignets, des doigts, des chevilles, des pieds, des genoux et plus rarement, des hanches et des épaules. À cela s'ajoutent des douleurs musculaires importantes, une éruption cutanée au niveau du tronc et des membres, une inflammation au niveau cervical et une conjonctivite. La plupart des symptômes disparaissent au bout de quelques jours. Cependant, les atteintes articulaires qui sont très invalidantes peuvent persister plusieurs semaines, voire se manifester de manière chronique durant des années chez certains malades.

Depuis le début des années 2000, le chikungunya touche plusieurs millions de personnes tous les ans.

En 2007, la transmission de la maladie a été enregistrée pour la première fois en Europe, au nord-est de l'Italie. ●



La riposte de l'Institut Pasteur face au chikungunya, dès le début de l'épidémie en 2005, illustre les capacités de mobilisation et la réactivité des chercheurs. Dès cette date, l'Institut Pasteur a lancé un vaste programme de recherches sur le virus chikungunya. Aujourd'hui, une dizaine d'équipes* se consacrent toujours à l'étude de la maladie. Ces équipes étudient entre autres les mécanismes d'évasion du virus chikungunya aux mécanismes de défense anti-virale de la cellule hôte, l'aptitude des moustiques à transmettre la maladie du chikungunya à l'homme, ainsi qu'un outil de diagnostic moléculaire. Parallèlement, un candidat-vaccin contre le virus chikungunya est en cours d'évaluation.

* Équipes dirigées par Philippe Desprès, Frédéric Tangy, Anna-Bella Failloux

Des virus adaptés à leurs hôtes

Lors de leurs différentes migrations, les moustiques *Albopictus* et *Aegypti* ne voyagent pas à vide et sont potentiellement porteurs de virus. En effet, quand une femelle *Albopictus* ou *Aegypti* pique un singe ou un homme infecté par un virus, elle ingère ce dernier. S'il s'agit du virus HIV ou celui de la grippe, elle le digère et le virus disparaît. En revanche, pour le virus Zika, celui de la dengue, ● ● ●

SUITE P. 6

Depuis le début des années 2000, le chikungunya touche plusieurs millions de personnes chaque année.



LES INSTITUTS PASTEUR EN PREMIÈRE LIGNE SUR LE FRONT DE LA LUTTE CONTRE ZIKA

La mobilisation de l'Institut Pasteur, au sein d'une "task force" coordonnée par Maria Van Kerkhove¹, prend de l'ampleur. Face aux complications médicales associées et à la vitesse de propagation du virus, l'Institut Pasteur organise ses équipes...

Le virus Zika est un Flavivirus transmis par les moustiques du genre *Aedes*. Le plus souvent, le virus ne provoque aucun symptôme chez les personnes infectées. Et quand la maladie se manifeste, elle ressemble à une grippe. Dans la plupart des cas, les symptômes restent bénins et disparaissent en deux à sept jours. Cependant, il semble que chez certains malades, l'infection soit associée au syndrome de Guillain-Barré², une maladie neurologique, ou qu'elle provoque une microcéphalie, c'est-à-dire une anomalie de la croissance du crâne, chez les bébés dont les mères étaient porteuses du virus pendant le premier trimestre de la grossesse. Enfin, il est avéré qu'elle puisse se transmettre par voie sexuelle même si les cas sont très rares. Face à l'essor du virus, l'Institut Pasteur agit sur plusieurs fronts.

Le premier front concerne le diagnostic et l'étude du virus.

Le Pôle d'Identification Virale (PIV) de la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU), dirigée par Jean-Claude Manuquerra³, développe actuellement un test diagnostic simple, rapide et peu coûteux afin d'accélérer la prise en charge des patients. D'autres tests basés sur de nouvelles approches méthodologiques sont également en cours de développement. En parallèle, l'Institut Pasteur

de Nouvelle Calédonie collabore avec ceux de Paris et de Guyane, en vue d'un diagnostic dans la salive et les urines. L'Institut Pasteur de Dakar a, quant à lui, formé pendant des mois les équipes de l'université de Sao Paulo au Brésil aux techniques de diagnostic. Concernant le virus, le Pôle de Génotypage des Pathogènes (PGP) de la CIBU travaille avec l'Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie au séquençage des souches du virus présentes dans le Pacifique, en Asie et en Afrique. L'unité Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur, dirigée par Anavaj Sakuntabhai, en collaboration avec Amadou Sall de l'Institut Pasteur de Dakar, cherche à identifier une région du génome contenant un gène de résistance au virus. Enfin, les Instituts Pasteur de Nouvelle Calédonie et de Dakar, avec ceux du Cambodge, du Laos et de Paris évaluent la capacité des différents moustiques à transmettre le virus.

Le deuxième front porte sur les liens entre le virus et les complications neurologiques.

L'unité Épidémiologie des maladies émergentes (UEME), dirigée par Arnaud Fontanet à l'Institut Pasteur, associée au Bureau de Veille Sanitaire en Polynésie française, étudie spécifiquement l'augmentation des syndromes de Guillain-Barré (GBS) survenus pendant l'épidémie qui a touché la Polynésie française entre octobre 2013 et avril 2014. Concernant les microcéphalies, l'UEME travaille à une description de l'incidence de cette malformation congénitale avant et après l'épidémie, à déterminer si l'infection de la

Chercheur de l'unité Arbovirus et Insectes Vecteurs (AIV) dans un insectarium.

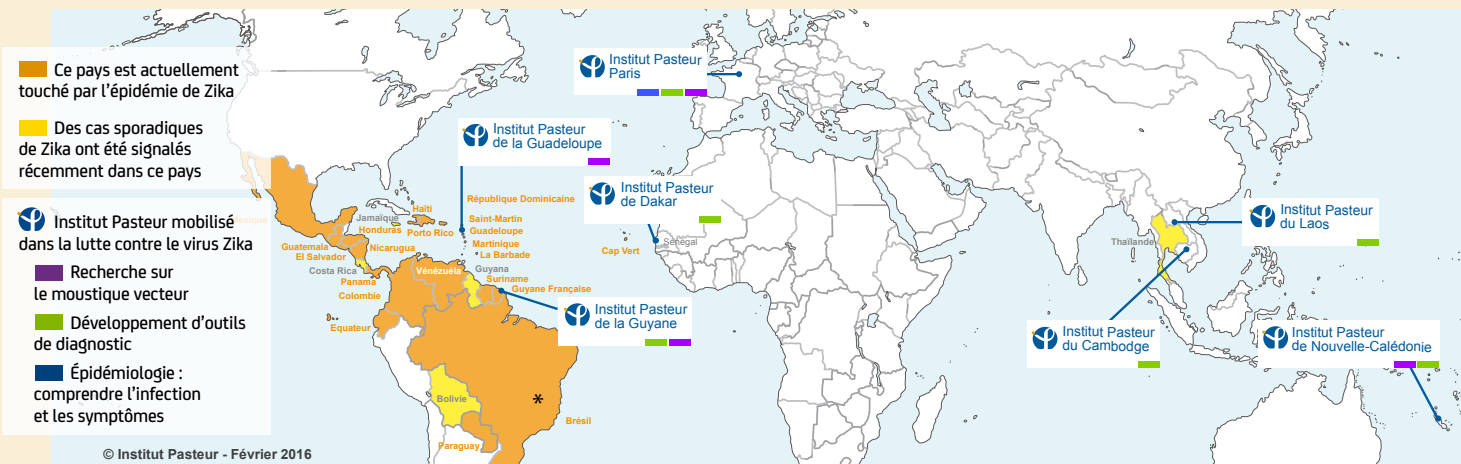


femme au cours de la grossesse en est la cause, et à estimer la période la plus à risque ainsi que la probabilité de malformation chez l'enfant dont la mère a été infectée.

Le troisième volet des recherches cible les moustiques vecteurs de Zika.

En collaboration avec l'Institut Oswaldo Cruz à Rio de Janeiro (Brésil) et l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, l'unité Arbovirus et insectes vecteurs de l'Institut Pasteur à Paris, dirigée par Anna-Bella Failloux, étudie la capacité des moustiques *Aedes aegypti* et *albopictus* à contracter et à transmettre le virus (voir entretien p. 5). L'objectif est de déterminer la contribution des deux espèces dans les épidémies et d'anticiper les nouvelles implantations du virus, y compris en Europe. Enfin, toujours par souci d'anticipation, l'unité d'Entomologie médicale, dirigée par Romain Girod au sein de l'Institut Pasteur de la Guyane, travaille à la mise au point de systèmes de piégeage pour la détection précoce de la circulation du virus. Dans le même esprit, en Guadeloupe, le laboratoire d'Entomologie médicale, dirigé par Anubis Vega-Rua, collabore avec l'Agence Régionale de la Santé, afin de définir une nouvelle stratégie d'intervention et d'investigation entomologique. Enfin, la CIBU cherche à mieux définir l'interaction entre le virus et les moustiques afin de définir de nouvelles cibles pour bloquer l'infection chez les vertébrés. ●

1. MRC Centre for Outbreak Analysis and Modelling, Département des maladies infectieuses, Imperial College de Londres (Angleterre) / 2. Maladie auto-immune (dysfonctionnement du système immunitaire) / 3. Institut Pasteur, Unité Environnement et Risques Infectieux, Cellule d'Intervention Biologique.





**Anna-Bella
Failloux**

Responsable du laboratoire Arbovirus et Insectes Vecteurs (AIV) à l'Institut Pasteur

**« Nous étudions un moyen de rendre
les moustiques incapables
de transmettre le virus. »**

Est-ce que le virus Zika est plus virulent aujourd'hui qu'hier ?

A priori non. C'est une question d'ampleur de l'épidémie. Plus il y a de gens malades en même temps, plus le nombre de cas exceptionnels augmente. En outre, ces manifestations extrêmes touchent les bébés et les femmes enceintes, ce qui accroît la pression médiatique. Ainsi, les 4 000 cas de microcéphalie qu'on attribue à Zika sont dramatiques. Il faut par ailleurs rappeler les 30 000 à 50 000 décès dus à la dengue.

Alors que les qu'Aedes albopictus et Aedes aegypti gagnent du terrain, pourquoi n'entraînent-ils pas systématiquement d'épidémie, notamment en Europe ?

Il y a plusieurs facteurs. D'une part, plus il fait chaud, plus les virus se multiplient vite. Les moustiques deviennent plus contagieux. Les zones tropicales sont donc plus exposées que les tempérées. Par ailleurs, dans ces endroits, les gens vivent beaucoup dehors. En toute logique, ils sont plus en contact avec les moustiques qui sont actifs surtout le matin et à la tombée du jour. Les niveaux socio-économiques influent également. L'absence de services de démoscication favorise leur expansion. Dans le même esprit, *Albopictus* et *Aegypti* qui adorent les petits recoins pour se reproduire, trouvent dans les zones urbanisées mal entretenues de nombreux gîtes larvaires. Enfin, plus la densité de population est importante, plus la transmission est rapide. En Europe, les conditions ne sont pas favorables à une épidémie. Cependant, nous savons que le moustique tigre est implanté dans le sud de la France. Il nous faut donc

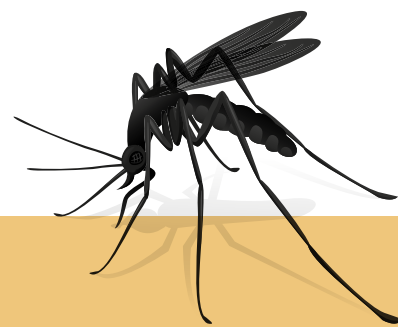
être vigilants car nous sommes un peu inquiets sur ce qu'il va se passer quand les œufs vont éclore vers le mois de mai.

Quelles sont les pistes envisagées pour se débarrasser de ces moustiques ?

Le principal problème est qu'*Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* sont devenus résistants aux insecticides. Il faut donc explorer d'autres voies. L'une d'elles consiste à tuer les moustiques. Par exemple, on irradie les mâles afin que leurs spermatozoïdes soient déficients et que leur descendance ne soit plus viable. On peut aussi les modifier génétiquement et provoquer une dépendance à un antibiotique. Leur descendance étant aussi dépendante, elle s'éteindra faute d'antibiotique disponible dans leur milieu de vie. Enfin, des moustiques porteurs d'une bactérie inoffensive pour l'homme qui empêche l'éclosion des œufs, sont évalués à petite échelle. La principale limite de toutes ces techniques est que la nature ayant horreur du vide, les populations tuées seront remplacées par d'autres. Par exemple, à la Réunion, *Aegypti* a été éradiqué des villes, mais *Albopictus* qui était cantonné jusque-là en forêt, a pris sa place.

C'est pourquoi, nous étudions un moyen de rendre les moustiques incapables de transmettre le virus. L'idée est de stimuler leur système immunitaire afin que les virus soient détruits avant qu'ils atteignent la salive et les cellules reproductrices. Bien sûr, ils pourraient trouver la parade, mais en fait, c'est une course à l'armement entre le virus et le moustique.

« Les maladies à transmission vectorielle figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité chez l'homme et les animaux. Parmi elles, plus d'une centaine sont transmises par des moustiques, telle que la dengue, qui affecte plus de 50 millions de personnes chaque année, ou encore le chikungunya. Ce sont des arbovirus, des virus transmis entre vertébrés par l'intermédiaire de la piqûre d'un vecteur hématophage. »



LA FIÈVRE JAUNE TOUJOURS ACTIVE



Larve de moustique *Aedes aegypti*, moustique vecteur de la fièvre jaune.

La fièvre jaune, due au virus amaril, est une maladie hémorragique virale aiguë transmise par des moustiques de type *Aedes*. Le terme "jaune" fait référence à la jaunisse présentée par certains patients. Malgré la disponibilité d'un vaccin depuis 1932, la fièvre jaune continue de sévir et de tuer au XXI^e siècle. On estime chaque année à 200 000 le nombre de cas de fièvre jaune et à 30 000 le nombre de décès dus à cette maladie dans le monde.

La maladie n'est pas systématiquement sévère. Après une période d'incubation d'une semaine, elle débute avec de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et des maux de tête. Les symptômes sont ceux d'une grippe, de la dengue ou du paludisme, ce qui rend son diagnostic délicat. Généralement, les malades vont mieux au bout de 3 ou 4 jours.

Cependant, selon l'OMS, 15 % d'entre eux développent, dans la foulée de cette rémission, une forme beaucoup plus sévère. Outre une très forte fièvre, les malades souffrent alors de vomissements, de saignements, d'un ictère qui a donné son nom à la pathologie, et de troubles rénaux. La moitié d'entre eux décèdent dans les 10 à 14 jours après une phase de délire, de convulsions et un coma. Le repos, l'administration de médicaments visant à limiter la fièvre, les vomissements et la douleur, ainsi que la réhydratation sont les seules armes pour combattre la maladie. La vaccination est

la principale mesure de prévention de la fièvre jaune. Le vaccin antiamaril est sûr, d'un prix abordable et très efficace. Une dose unique suffit à conférer une protection à vie contre la maladie. L'Institut Pasteur de Dakar produit à lui seul l'ensemble des doses dont l'OMS a besoin pour l'Afrique.

Aujourd'hui, le virus de la fièvre jaune est endémique dans 47 pays d'Amérique et d'Afrique où vivent 900 millions d'habitants. La surveillance associée aux campagnes massives de vaccination – préventives et dès qu'un malade est diagnostiqué – limitent les épidémies. Entre 2007 et 2014, 14 pays africains ont entamé ou mené à bien des campagnes préventives de vaccination antiamarile. ●



Trois unités de l'Institut Pasteur sont particulièrement impliquées dans les recherches sur la fièvre jaune : les unités Interactions Moléculaires Flavivirus-Hôtes (dirigée par Philippe Desprès), Immunobiologie des systèmes dendritiques (dirigée par Matthew Albert) et Virologie structurale (dirigée par Félix Rey). Le virus fait aussi l'objet de travaux de recherche au sein du Réseau International des Instituts Pasteur, et particulièrement à l'Institut Pasteur de Dakar, au Sénégal.

Les *Aedes*
survivent
à la pollution comme
aux insecticides.

• • •

du chikungunya ou de la fièvre jaune, un programme génétique leur permet de se protéger du système immunitaire des moustiques *Aedes* et de quitter leur estomac. Ils se répandent alors dans tout l'organisme et atteignent notamment la salive et les cellules reproductrices, ce qui leur offre deux voies de propagation. D'une part, quand elle pique un nouvel animal ou un homme, la femelle lui transmet le virus *via* sa salive. D'autre part, à chacune de ses pontes, un peu moins de 1 % des œufs seront porteurs du virus. En outre, les chercheurs ont constaté qu'un même moustique peut être porteur de plusieurs types de virus, par exemple la dengue et le chikungunya, et peut les

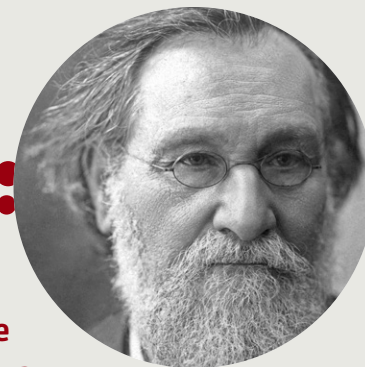
transmettre ensemble lors d'une même piqûre. Enfin, ces virus persistent dans les moustiques toute leur vie. Face à ces redoutables vecteurs, la prévention et la lutte s'appuient, d'une part sur la réduction du nombre des moustiques à la source, et d'autre part sur la recherche de vaccins et de produits diagnostics. C'est exactement l'arsenal déployé par l'OMS contre le virus Zika dans le cadre d'une riposte stratégique mondiale. Vu la capacité d'*Aedes albopictus* et d'*Aedes aegypti* à se propager et à résister à la démoustication traditionnelle, les scientifiques se mobilisent pour contrer les effets d'un virus dont on ne mesure pas encore toute la nocivité. ●

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Elie Metchnikoff

La flamme scientifique

Il y a 100 ans mourrait Elie Metchnikoff, l'une des figures de proue de l'Institut Pasteur, prix Nobel de médecine en 1908 pour ses travaux sur l'immunité, et en particulier la découverte du principe phagocytaire.



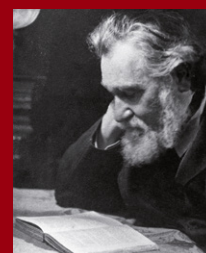
Elie Metchnikoff entouré de disciples à l'Institut Pasteur.

C'est un scientifique brillant et déjà aguerri qui voit son destin prendre un tournant décisif en 1882, à Messine. C'est ici qu'eut lieu le grand événement de sa vie scientifique, qui aura pour point d'aboutissement l'élaboration de la théorie phagocytaire. Metchnikoff s'occupe à cette époque de "l'origine du canal intestinal chez les animaux". Il observe, chez les êtres inférieurs, sans cavité intestinale, des cellules errantes aptes à digérer les particules alimentaires. C'est alors que l'idée lui vient de l'aptitude de ces cellules à dévorer non seulement des particules alimentaires mais encore d'autres corpuscules, étran-

gers à l'organisme. Dans un texte célèbre, il évoque ce moment : «... Je restais seul à mon microscope et j'observais la vie des cellules mobiles d'une larve transparente d'étoile de mer, quand une nouvelle pensée m'illumina tout à coup. J'eus l'idée que des cellules analogues devaient servir à la défense de l'organisme contre de nuisibles intrus...». Dès l'ouverture de l'Institut en 1888, Louis Pasteur lui offre de diriger l'un des cinq services pasteurien. Elie Metchnikoff va y trouver

les avantages que donne l'Institut Pasteur : l'originalité de sa conception et la liberté d'esprit qui y règne. Les 28 années passées à l'Institut seront toutes consacrées au travail en laboratoire et il étendra le champ de ses investigations, hors ses travaux sur l'immunité cellulaire et l'inflammation, à d'autres domaines : le choléra, le microbisme intestinal, le vieillissement. Nommé sous-directeur de l'Institut en 1904, il restera « le compagnon donnant généreusement les trésors de son cœur et de son intelligence » selon sa femme Olga qui sera son préparateur à l'Institut. ●

UN INSATIABLE APPÉTIT D'APPRENDRE ET DE TRANSMETTRE



L'originalité des travaux de Metchnikoff et son fougueux dynamisme ont attiré de nombreux chercheurs à l'Institut Pasteur. Ses élèves préférés, Besredka et Wollman y continuèrent son œuvre ; d'autres comme Levaditi,

Weinberg, Pozerski, Salimbeni poursuivaient leur carrière à l'Institut Pasteur ou essaïmaient hors de France comme Burnet, Bordet, Tarrasévitch. Toute l'immunologie et une large part de la microbiologie de la première moitié du XX^e siècle ont été profondément marquées par l'empreinte de Metchnikoff. Plus tard, les bactériophages feront carrière en tant qu'outils de recherche dans les laboratoires du monde entier. Le directeur de l'Institut Pasteur, Émile Roux, disait de lui : « ...Comme vous lisez tout, que vous savez tout, chacun puise en vous le renseignement dont il a besoin [...] On ne craint pas d'abuser de vous parce qu'aucune question scientifique ne vous trouve indifférent. Votre ardeur réchauffe l'insolent et donne confiance au sceptique. »

REPÈRES

> 16 mai 1845

Cadet d'une famille de 5 enfants dont le père est officier, Elie Metchnikoff naît près de Kharkov en Russie.

> 1856 - 1867

Très tôt attiré par les sciences naturelles, il opte pour des études de zoologie et de biologie et entreprend à 19 ans un voyage d'études de 3 ans en Europe. À Naples, il jette les bases de l'embryologie.

> 1869 - 1873

Professeur à l'université de St Pétersbourg, puis d'Odessa ; le décès de sa femme, morte de tuberculose, le terrasse.

> 1874

À Odessa, il complète ses travaux par des études en physiologie. Il y fait la connaissance d'Olga Belokopitova, qu'il épouse en février

> 1882

L'assassinat du tsar en 1881 et la crise qu'il entraîne, le pousse à donner sa démission de l'université. Il part poursuivre ses recherches à Messine, avec sa deuxième épouse, Olga Belokopitova. C'est là qu'il commence ses études sur les phagocytes.

> 1884

Il publie le résultat de ses travaux sur l'inflammation et l'immunité cellulaire, pivot de son œuvre.

> 1888

Louis Pasteur lui offre un laboratoire et des moyens de poursuivre son œuvre. Il dirige le service de Microbie morphologique et attire de nombreux chercheurs français et étrangers.

> 1898 - 1908

Metchnikoff et son équipe produisent une série de sérums actifs sur les cellules de divers groupes cytologiques et histologiques.

> 1908

Pour avoir apporté la preuve que l'organisme se débarrasse des corps étrangers et des microbes par ingestion et digestion, ce qu'il appela phagocytose, Elie Metchnikoff reçoit le prix Nobel de médecine en 1908, distinction qu'il partage avec Paul Ehrlich.

> 16 juillet 1916

Il décède à l'Institut Pasteur et à sa demande, l'urne contenant ses cendres est disposée dans la grande bibliothèque de l'Institut Pasteur, aujourd'hui Salle des Actes.

LISTERIA • • • • •

Des souches hypervirulentes pour comprendre les infections

Listéria *monocytogene* est la bactérie responsable d'infections alimentaires, la listériose, pouvant être particulièrement graves, notamment chez la femme enceinte et les personnes âgées. La maladie découle le plus souvent de la consommation, après conservation prolongée en chambre froide, de fromages à pâte molle ou de viandes transformées, car *Listeria monocytogenes* peut se multiplier à basse température. Afin de comprendre la diversité de son pouvoir pathogène, des chercheurs* ont mené une large étude sur près de 7 000 souches de cette bactérie transmise par les aliments.

Ces travaux qui ont croisé des données épidémiologiques, cliniques et microbiologiques, ont d'abord révélé une grande diversité au sein de l'espèce *L. monocytogenes*

et montré que les souches peuvent être classées en familles génétiques (ou groupes clonaux) distinctes. Grâce à l'analyse de données épidémiologiques, les chercheurs ont démontré que certains de ces groupes clonaux sont beaucoup plus fréquemment associés aux infections humaines, alors que d'autres sont fortement associés aux aliments. L'analyse des données cliniques détaillées de plus de 800 patients a montré que les souches les plus fréquemment associées aux infections sont davantage isolées chez les sujets les moins immunodéprimés, tandis que les souches les plus associées aux aliments infectent majoritairement les personnes les plus immunodéprimées. De plus, les souches les plus associées aux infections semblent les plus invasives, car elles affectent plus fré-



quemment le système nerveux central et le fœtus que les souches les plus associées aux aliments.

Jusqu'à présent, les études de la listériose portent sur des souches dites "de référence" qui ne sont pas hypervirulentes. Afin d'améliorer la pertinence clinique et physiopathologique des travaux de laboratoires, les chercheurs plaident pour l'utilisation à l'avenir de ces souches hypervirulentes plus représentatives des infections humaines. ●

* Les chercheurs de l'unité Biologie des infections (Institut Pasteur/Inserm), dirigée par Marc Lecuit (Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP) et qui héberge le CNR Listeria, en collaboration avec le groupe mené par Sylvain Brisse, dans l'unité Génomique évolutive des microbes (Institut Pasteur/CNRS).

CONSÉCRATION UNIVERSELLE • • • • •

Les travaux de Louis Pasteur inscrits au Registre international de la Mémoire du monde de l'Unesco



À l'occasion de la journée publique d'hommage organisée dans la ville d'Arbois (ville d'enfance de Louis Pasteur), plusieurs Pasteuriens, François Gros (biologiste moléculaire, professeur honoraire à l'Institut Pasteur), Maxime Schwartz (professeur émérite à l'Institut Pasteur), Pascale Cossart (responsable du laboratoire Interactions bactéries-cellules) et Françoise Barré-Sinoussi (prix Nobel de médecine, Présidente d'honneur du Réseau International des Instituts Pasteur) ont illustré la méthode Pasteur, une démarche d'investigation exemplaire. Ils ont également salué la modernité du savant, à la fois en phase et en rupture avec son siècle, et dont l'empreinte sur la société civile est encore visible aujourd'hui.



Le 16 février dernier, l'Académie des Sciences a célébré un événement exceptionnel et rare que seulement quatre scientifiques – Copernic, Linné, Newton et Tesla – avaient connu pour leur œuvre : l'inscription des archives de Louis Pasteur au Registre de la Mémoire du monde de l'Unesco.

Créé en 1992, le Programme Mémoire du monde de l'Unesco part du principe que le patrimoine documentaire du monde appartient à tous, et qu'il devrait être entièrement préservé et protégé pour le bénéfice de tout un chacun et être accessible à tous, de manière permanente, sans obstacle aucun, compte étant dûment tenu des spécificités et pratiques culturelles qui s'y rattachent.

Chacun pourra donc consulter désormais les archives de Louis Pasteur, conservées par l'Académie des sciences et la

Bibliothèque nationale de France. Ces archives couvrent la période 1838-1895, des années de formation jusqu'aux années des grandes découvertes et de la consécration. Celles de l'Académie représentent quelques centaines de documents de une à plusieurs centaines de pages, qui comprennent des Notes aux Comptes Rendus de l'Académie des sciences, des dossiers de séances (de 1846 à 1892, Pasteur envoie ses travaux les plus importants sur la cristallographie, les fermentations, le chauffage du vin, la fabrication de la bière, les maladies infectieuses, etc.), des plis cachetés pour établir les droits d'antériorité de ses découvertes, des prix qui lui ont été décernés par l'Académie, etc. Ils comprennent aussi des archives plus personnelles, comme la correspondance entretenue de 1846 à 1884 avec l'un de ses maîtres, le chimiste académicien Jean-Baptiste Dumas. ●

MALADIE D'ALZHEIMER • • • • •

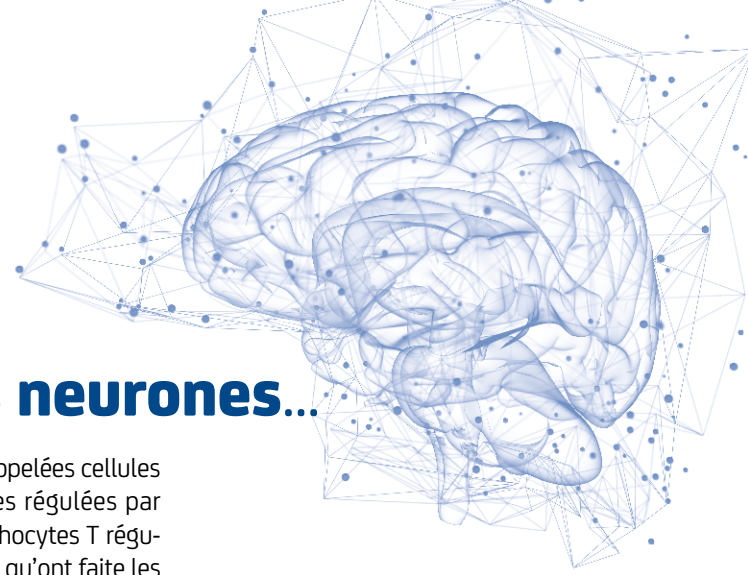
Limiter l'inflammation pour ralentir la destruction des neurones...

Une étude scientifique récente vient d'ouvrir la piste d'une nouvelle approche d'immunothérapie pour traiter la maladie d'Alzheimer. Son principe s'appuie sur la modulation de la réponse immunitaire et de l'inflammation se développant au cours de la pathologie.

La maladie d'Alzheimer est associée notamment à l'accumulation dans le cerveau d'une molécule appelée amyloïde bêta autour de laquelle se développe des zones d'inflammation. C'est dans ces zones que les neurones sont comprimés, se dérèglent et meurent. Il s'avère que l'inflammation est liée entre autre à l'activité

de cellules particulières, appelées cellules microgliales, elles-mêmes régulées par d'autres cellules, les lymphocytes T régulateurs (Treg). L'hypothèse qu'ont faite les chercheurs est qu'en stimulant les Treg, les cellules microgliales seraient modulées et l'inflammation diminuée. Ils ont pour cela utilisé de l'interleukine 2, une hormone du système immunitaire, connue pour stimuler justement les Treg et qui est surtout déjà testée chez l'homme dans les greffes de moelle osseuse et le diabète de type 1. De fait, les résultats sont encourageants et l'interleukine 2 pourrait bien devenir un traitement pour ralentir la maladie

d'Alzheimer. Cependant, la prudence est de mise. En effet, une équipe israélienne a montré en 2015 le phénomène inverse. Ces travaux indiquent que c'est la suppression des Treg qui est bénéfique ! Des études complémentaires sont donc indispensables car il se pourrait que la stimulation des Treg soit bénéfique au début de la maladie, puis que ce soit leur suppression qui le devienne dans les formes plus avancées. ●



HISTOIRE

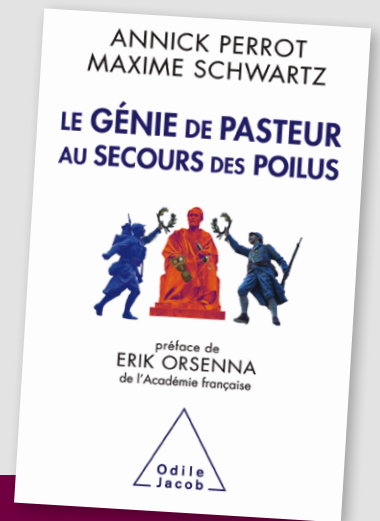
Le génie de Pasteur au secours des Poilus : une autre vision de la Grande Guerre

Quand la conservatrice honoraire du musée Pasteur rencontre un ancien directeur général de l'Institut Pasteur, ils se racontent... des histoires de Poilus. Car si tout le monde sait combien Pasteur et ses disciples ont été déterminants dans la lutte contre les infections et les épidémies mortelles de la peste, de la diphtérie et du typhus, peu savent que ces découvertes ont aussi sauvé des vies durant la guerre de 1914-1918. L'ouvrage d'Annick Perrot et de Maxime Schwartz fait le point sur cet apport déterminant aux armées de la Grande Guerre.

« Nous avons souhaité rappeler l'impact de l'œuvre de Pasteur et de l'action des pasteuriens dans le soutien médical aux armées de la Grande Guerre. Quoique d'une grande importance, cet impact est grandement méconnu. » explique l'auteure Annick Perrot. En effet, les exemples ne manquent pas. La vaccination contre la typhoïde, dont l'invention initiale revient à Chantemesse et Widal, collaborateurs de Pasteur, a sans doute évité à environ un million de soldats de contracter cette maladie, souvent mortelle.

La sérothérapie antitétanique, co-inventée par Émile Roux, le bras droit de Pasteur, a probablement sauvé des millions de soldats du tétanos. La démonstration par Charles

Nicolle du rôle du pou dans la transmission du typhus a certainement contribué à éviter que cette maladie ne s'installe dans les tranchées. La mise en place, en 1917, par les pasteuriens Edmond et Étienne Sergent, de procédures efficaces de prévention du paludisme a évité que les soldats de l'armée d'orient ne soient décimés par cette maladie. Cet éclairage de la Grande Guerre sous l'angle de l'apport de Pasteur et des pasteuriens remet en lumière des faits méconnus ou oubliés et ménage bien des surprises. Comme cette recherche sur la dysenterie, débouchant sur la découverte du bactériophage qui allait jouer un rôle majeur dans l'émergence de la biologie moléculaire.



- **Annick Perrot** est conservateur honoraire du musée Pasteur. Elle est l'auteur, avec Maxime Schwartz, de *Pasteur et ses lieutenants et de Pasteur et Koch*.
- **Maxime Schwartz** est biologiste moléculaire. Il a été directeur général de l'Institut Pasteur. Il a publié *Comment les vaches sont devenues folles, Des microbes ou des hommes, qui va l'emporter ?* (avec François Rodhain) et *La Découverte du virus du sida* (avec Jean Castex).

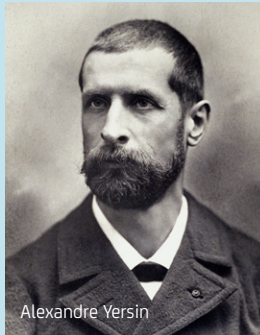
ÉPIDÉMIE

Madagascar : La peste sous haute surveillance

Chaque année, l'Institut Pasteur de Madagascar, dirigé par Christophe Rogier, fait face à plusieurs centaines de cas de peste. Son Réseau sentinelle, chargé de la surveillance des maladies à potentiel épidémique, est toujours en alerte pour identifier les foyers d'épidémie et contrôler leur propagation.

Le premier travail de l'Institut Pasteur est la surveillance des foyers infectieux afin de traiter les malades et les personnes de leur entourage au plus tôt. Par ailleurs, il surveille les populations de rats, les premiers touchés par la peste, qui sont le signe avant-coureur de la présence du bacille. Sa deuxième tâche, menée notamment par l'unité Peste dirigée par Minoarisoa Rajerison, s'inscrit dans le plus long terme. De nouveaux outils diagnostiques faciles et rapides sont en cours de développement. L'équipe étudie aussi les interactions entre les rats, les puces et le bacille, au niveau génétique et immunitaire. Elle s'intéresse par exemple au rôle du système immunitaire des per-

(1) Unité de recherche *Yersinia*, Institut Pasteur, Paris.



Alexandre Yersin

La peste est une maladie infectieuse causée par le bacille *Yersinia pestis*, nom scientifique dû à son découvreur, Alexandre

PESTE : UNE VIEILLE CONNAISSANCE

Yersin, disciple de Louis Pasteur, qui fit cette découverte en Chine en 1894. Le bacille infecte tout d'abord des rats qui sont ensuite piqués par des puces qui transmettent le bacille aux hommes.

On compte trois formes de pestes : la peste bubonique, la peste septicémique et la peste pulmonaire.

La première n'est transmise que par les puces et tue 50 à 70 % des malades en moins d'une semaine. Dans la forme pulmonaire, le bacille ayant atteint les poumons, elle se transmet d'homme à homme et elle est mortelle en moins de trois jours. Les traitements antibiotiques sont efficaces, mais tout est une question de temps.

sonnes infectées qui ne développent pas la maladie. Enfin, elle surveille la résistance aux antibiotiques développée par des souches du bacille et celle des puces à certains insecticides. Son objectif : comprendre pourquoi la peste persiste à Madagascar, et améliorer le diagnostic et les traitements. En la matière, l'équipe de

Christian Demeure⁽¹⁾, de l'Institut Pasteur de Paris, vient de mettre au point un vaccin oral. Il est à base d'un bacille qui a été génétiquement modifié pour ressembler à celui responsable de la peste. Les résultats obtenus en laboratoire sont encourageants et les chercheurs espèrent lancer un essai chez l'homme sous peu. ●

DÉVELOPPEMENT

Projet Afribiota : lutter contre la malnutrition infantile

Un enfant sur 4 âgé de moins de 5 ans dans le monde souffre de malnutrition. Celle-ci est en cause dans près de la moitié de la mortalité infantile, soit plus de 3 millions d'enfants de moins de 5 ans chaque année.

Le manque de nourriture ou les mauvaises pratiques alimentaires ne sont pas seules en cause. Les conditions de vie insalubres exposent ces enfants à des agents infectieux qui affaiblissent leur système immunitaire et provoquent une inflammation chronique de l'intestin connue sous le nom d'entéropathie environnementale pédiatrique (PEE). Ce syndrome, qui perturbe le fonctionnement de l'intestin, est aujourd'hui reconnu comme une des causes majeures de la malnutrition et il est également associé à une mauvaise efficacité des vaccins chez les enfants qui en souffrent.

Le projet Afribiota a pour ambition de mieux caractériser ce syndrome, pour mettre au point des outils de diagnostic et *in fine* des traitements. En collaboration avec les Instituts Pasteur de Madagascar et de Bangui et avec l'appui de l'Office National de la Nutrition et du Ministère de la Santé Publique malgaches, Afribiota va mobiliser plus de 50 chercheurs, cliniciens et professionnels de santé dans une approche multidisciplinaire inédite. L'étude portera sur 460 enfants à Madagascar et en République Centrafricaine et recueillera des données scientifiques, médicales, environnementales et sociales. L'ensemble des résultats obtenus sera compilé et servira de base pour développer des interventions efficaces au bénéfice de la santé des enfants. ●

Le diabète

La Journée Mondiale du Diabète, le 7 avril dernier, a marqué l'importance de la mobilisation autour de cette pathologie. Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. "Maladie de civilisation", le diabète touche de plus en plus de personnes dans le monde et, en France, près de 5% de la population est concernée. La recherche explore de nombreuses pistes pour tenter de trouver des parades à cette maladie.

Le diabète peut avoir des conséquences très invalidantes : les hyperglycémies répétées et prolongées entraînent à long terme une altération des nerfs et des vaisseaux sanguins présents dans tout le corps. Les complications du diabète peuvent notamment se traduire par une cécité, des atteintes des pieds pouvant conduire à des amputations, des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux.

Comprendre les processus d'auto-immunité à la base du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est dû à une production insuffisante d'insuline. C'est une maladie auto-immune c'est-à-dire que le système immunitaire du malade détruit à tort les cellules de son pancréas qui sécrètent l'insuline. Ce dysfonctionnement est lié à plusieurs facteurs, notamment un terrain génétique favorable et un environnement qui participe également au processus d'auto-immunité.

Au niveau génétique, 14 gènes et une cinquantaine de *loci* (des zones du génome) ont été identifiés à ce jour. Il s'agit maintenant de déterminer leur rôle et leur sensibilité à l'environnement. Les études épidémiologiques laissent penser qu'une exposition insuffisante à des agents infectieux durant l'enfance favoriserait l'apparition de maladies auto-immunes engendrant un système immunitaire insuffisamment entraîné. Ainsi, chez les personnes à risque, le vaccin du BCG fait tôt les protège contre le diabète, alors que si elles sont vaccinées tard, cela accélère sa manifestation.

Une alimentation déséquilibrée à la base du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est aussi lié à un terrain génétique favorable, mais il est surtout dû à une mauvaise gestion de la graisse et du sucre. Quand nous naissons, nous avons de la graisse brune qui brûle les sucres. Puis, son taux diminue au profit des graisses beige et blanche. Cette dernière sert essentiellement au stockage des graisses et est inefficace pour transformer les sucres en chaleur. De plus, quand on mange très gras, cela favorise la sortie de bactéries de l'intestin et entraîne une inflammation de la graisse. Celle-ci favorise d'une part l'accumulation de la graisse blanche au détriment de la beige et entrave d'autre part le fonctionnement de l'insuline. L'ensemble bloque l'utilisation des sucres et entraîne le diabète. Pour lutter contre le diabète de type 2, il faut donc avant tout avoir une alimentation équilibrée. Mais en parallèle, les chercheurs tentent aussi de trouver un moyen de réguler le système immunitaire dirigé contre ces bactéries.

Enfin, si on a coutume de séparer les diabètes de types 1 et 2, leur étude montre qu'ils ont des points communs au niveau génétique (voir ci-contre) et que le système immunitaire joue un rôle important dans leur apparition. Peut-être ne sont-ils pas si différents l'un de l'autre. ●

Le contrôle de la glycémie est un impératif pour les diabétiques



Artnl2, un gène commun aux deux diabètes
À l'Institut Pasteur, l'équipe de Ute Rogner¹ a identifié un gène, *Artnl2*, qui aurait un rôle majeur dans le diabète.

Dans le cas du diabète, plusieurs gènes sont associés au déclenchement de la maladie. Les chercheurs ont démontré que ce gène était à la source du déclenchement du processus auto-immun responsable du diabète de type 1.

Par ailleurs, *Artnl2* est associé à une famille de gènes dont certains sont impliqués dans le diabète de type 2.

Pour le diabète de type 1, l'étude du gène *Artnl2* pourrait permettre un diagnostic plus précoce de la maladie ainsi qu'un dépistage du risque de développer la maladie dans les familles touchées.

Du point de vue des perspectives de traitements, ce gène est une cible thérapeutique potentielle.

(1) Département de biologie du développement et cellules souches, Institut Pasteur.

GÉNÉROSITÉ

Impôt de Solidarité sur la Fortune: pensez-y avant le 18 mai 2016

Depuis la mise en place de la loi TEPA en août 2007, certains d'entre vous ont choisi de soutenir nos chercheurs en déduisant 75 % du montant de leur don de leur Impôt de Solidarité sur la Fortune, dispositif permettant à nos équipes de bénéficier de ressources accrues.

Seuls les contribuables dont la valeur nette taxable du patrimoine est supérieure à 1 300 000 € au 1^{er} janvier 2016 sont redevables de l'ISF.

Si vous êtes redevable de l'ISF, voici comment déterminer le montant de votre don pour réduire votre Impôt au maximum

Pour réduire votre ISF à zéro, vous pouvez appliquer la formule suivante :

$$\text{Montant de votre don} = \frac{\text{ISF}}{0,75}$$

Par exemple :

Votre ISF	Votre don à l'Institut Pasteur	Votre réduction d'impôt*	Valeur de votre ISF après réduction d'impôt
500 €	667 €	500 €	0 €
2 000 €	2 667 €	2 000 €	0 €
10 000 €	13 334 €	10 000 €	0 €

* Dans la limite de 50 000 € de réduction, soit un don de 66 667 €.

Dès aujourd'hui, préparez 2017 et cumulez les avantages

Grâce à la **donation temporaire d'usufruit**, vous cédez provisoirement à l'Institut Pasteur, pour une durée minimale de trois ans, tout ou partie des revenus d'un bien (mobilier ou immobilier). En contrepartie, la valeur de ces biens n'entre plus dans le calcul de la valeur nette taxable de votre patrimoine et les revenus associés à ces biens sont exclus de l'assiette de votre impôt sur le revenu. Ainsi, **vous soutenez généreusement nos travaux de recherche tout en bénéficiant d'un avantage fiscal.**



Pour s'informer

L'Institut Pasteur édite un guide fiscal papier disponible sur demande.



► Pour obtenir des renseignements actualisés en temps réel, vous pouvez vous connecter sur notre site

www.pasteur.fr

► ou contacter notre service Grands Donateurs :

grandsdonateurs@pasteur.fr

► Vous pouvez adresser vos dons dans le cadre de l'ISF à :

Institut Pasteur

Relations Grands Donateurs
25-28 rue du Dr Roux
75724 Paris cedex 15



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Institut Pasteur

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

Je fais un don de :

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

Sur www.pasteur.fr

Par chèque bancaire à l'ordre de l'Institut Pasteur

Je veux continuer à recevoir la Lettre de l'Institut Pasteur et je vous joins le montant de mon abonnement pour un an : soit 4 numéros au prix de 6 euros (non déductible).

Les données recueillies vous concernant sont nécessaires au traitement de votre don et à l'émission de votre reçu fiscal. Conformément à la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de radiation sur simple demande écrite à l'Institut Pasteur – 25-28, rue du Docteur Roux-75724 Paris Cedex 15. Vos coordonnées peuvent être communiquées 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 : Constance Derély, Marion Doucet, Françoise Dupuis, Christine Goudal, Muriel Hilaire-Soule, Elisabeth Liber, Annick Perrot, Myriam Rebeyrotte, Denis Allard • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : William Beaucardet, Olivier Roller, Arnaud Tarantola / Institut Pasteur du Cambodge, 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

dons@pasteur.fr