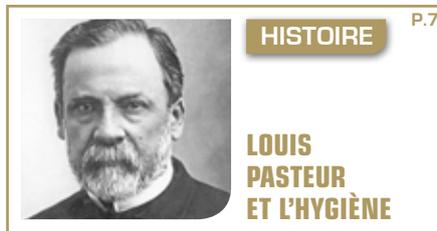




INTERNATIONAL P.11

COOPÉRATION
RÉUSSIE AVEC
LE DÉPARTEMENT
AMÉRICAIN
DE LA SANTÉ



HISTOIRE P.7

LOUIS
PASTEUR
ET L'HYGIÈNE



INFECTION P.9

MÉNINGITE DU
NOUVEAU-NÉ :
UNE AVANCÉE
MAJEURE

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations - Février 2011

72

FOCUS

▶ p. 8

CERVEAU

DES NEURONES SOUS LES FLASHS

Grâce à une technique novatrice, certains neurones qui naissent dans le cerveau adulte, potentiellement utiles dans le domaine des maladies neurodégénératives, sont désormais étudiés dans un modèle expérimental grâce à des flashes de lumière bleue...

BILLET



MICROBES À L'HÔPITAL : LA RECHERCHE EST PORTEUSE D'ESPOIR



L'Institut Pasteur, au 2^e rang mondial en microbiologie, s'intéresse particulièrement aux maladies microbiennes à l'origine de problèmes de santé publique,

et parmi elles, aux infections nosocomiales. Si le renforcement des mesures d'hygiène fait partie du combat contre ces infections, la recherche a de son côté un rôle crucial à jouer. Vous le verrez dans ce dossier de *La lettre de l'Institut Pasteur* : des solutions sortent de nos laboratoires et les investigations en cours sont multiples. Ainsi, en aidant nos chercheurs, vous êtes vous aussi engagés dans la lutte contre les infections acquises à l'hôpital. Merci pour votre précieux soutien.

■ Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur

Les infections nosocomiales, côté recherche.

Chaque année en France, 750 000 personnes, soit plus d'un patient hospitalisé sur vingt, contractent une infection nosocomiale.



Ces infections, absentes lors de l'arrivée du patient à l'hôpital et qui se développent 48 heures au moins après son admission, seraient la cause de 9 000 décès par an, dont 4 200 concerneraient des patients pour lesquels le pronostic vital n'était pas engagé à court terme à leur entrée à l'hôpital. Ces chiffres font froid dans le dos, même s'ils ont heureusement diminué ces dernières années, notamment depuis la création en 1988 des Comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) dans tous les établissements

>> suite p. 2

INFECTION

Modes d'acquisition des infections nosocomiales

Infections d'origine ENDOGÈNE

- **Le malade s'infecte avec ses propres germes**, à la faveur d'un acte invasif (porte d'entrée) et/ou en raison d'une fragilité particulière. Les germes en cause peuvent être ceux de la peau, des muqueuses, du tractus digestif, etc.

Infections d'origine EXOGÈNE

- **Le germe responsable de l'infection nosocomiale provient d'un autre malade**, la transmission étant le plus souvent manuportée par le personnel soignant intervenant auprès de plusieurs patients, disséminant ainsi les germes d'une personne à l'autre (infection « croisée »).
- **Le germe responsable de l'infection nosocomiale provient de personnes venant de l'extérieur** (personnel soignant, visiteurs, sous-traitants), et présentant eux-mêmes une pathologie infectieuse, déclarée ou en cours d'incubation, ou bien du matériel ou d'instruments.
- **L'infection peut être due à une contamination de l'environnement hospitalier** : eau (légionellose), air (aspergillose), matériel, alimentation...

de santé. Reste que, malgré le renforcement de l'hygiène hospitalière, le risque de contracter une infection à l'hôpital est important. Il faut dire que le contexte est particulièrement propice.

L'hôpital : un milieu bien particulier

L'hôpital met en effet en présence des individus sains (soignants, visiteurs) et de nombreux patients présentant des maladies variées, infectieuses ou non. Chacun, en circulant dans l'établissement, disperse des microbes qui se retrouvent en grand nombre sur diverses surfaces – chaussures, poignées de porte, interrupteurs... – et dans l'air, faisant de l'environnement un « pot-pourri » de germes. Quant aux patients hospitalisés, ils sont par définition affaiblis, leurs défenses immunitaires sont parfois altérées (diabète, insuffisance respiratoire, maladies immunitaires, grands brûlés...), leur état général dégradé : ils sont donc plus réceptifs aux infections. Par ailleurs, la médecine est de plus en plus invasive et, rançon du progrès, les dispositifs médicaux utilisés (sondes urinaires, sondes d'intubation, cathéters, drains) constituent un terrain propice au développement de pathologies nosocomiales.

La plupart de ces infections sont dues à des bactéries ou à des champignons microscopiques. Les plus courantes sont les infections urinaires (30,3 %) puis les pneumopathies infectieuses (14,7 %) et les infections du site opératoire (14,2 %).

Une lutte à double tranchant

La lutte est à double tranchant. Les désinfectants et antiseptiques utilisés pour le nettoyage et les soins, et les antibiotiques prescrits dans l'établissement, efficaces pour combattre les infections, opèrent parallèlement une forte pression de sélection sur les microbes : seuls les plus résistants survivent. Le taux de résistance aux antibiotiques des bactéries responsables d'infections nosocomiales est, de façon globale, élevé. C'est le cas du staphylocoque doré, rendu célèbre par



ENTRETIEN avec

Patrick Trieu-Cuot

Directeur du Département de Microbiologie et Responsable de l'Unité de Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif

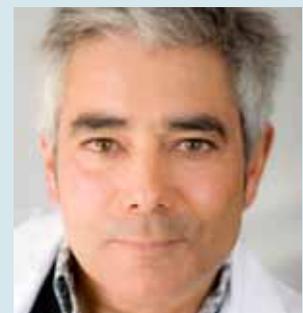
L'Institut Pasteur s'intéresse aux infections nosocomiales car elles constituent un problème de santé publique mondialement reconnu.

Pourquoi et comment l'Institut Pasteur s'implique-t-il dans la recherche sur les infections nosocomiales ?

L'Institut Pasteur s'intéresse aux infections nosocomiales car elles constituent un problème majeur de santé publique reconnu à l'échelon mondial. Les recherches effectuées se déclinent sur deux niveaux. Le premier, réalisé en étroite collaboration avec nos collègues microbiologistes hospitaliers, contribue à la caractérisation des souches isolées chez les patients. Ces collections de souches peuvent être étudiées à l'Institut Pasteur, où l'on peut notamment les caractériser génétiquement, sur la plateforme de Génotypage des pathogènes et santé publique. Le deuxième est l'étude du micro-organisme proprement dit et différentes équipes sur le campus étudient de manière plus « fondamentale » les principaux micro-organismes responsables d'infections nosocomiales (entérocoques, staphylocoques, légionelles, champignons...) ou développent des thématiques transversales telles que l'étude de la formation des biofilms ou le support génétique de la résistance aux antibiotiques. L'ensemble de ces études va contribuer à l'amélioration de nos connaissances concernant la capacité des micro-organismes à être responsables d'infections nosocomiales.

Est-ce qu'on étudie un micro-organisme responsable d'infections nosocomiales différemment d'un autre pathogène ?

Oui, car les questions ne sont pas les mêmes. On peut étudier un pathogène impliqué dans des infections nosocomiales dans sa globalité, comme tout autre pathogène, mais au détour d'une découverte, on se posera toujours la question : est-ce que le facteur X ou Y identifié pourrait favoriser une infection nosocomiale ? On sait par exemple que les infections sur les cathéters sont liées à la capacité des micro-organismes à former des biofilms sur des biomatériaux. Admettons qu'on identifie au laboratoire, chez une bactérie impliquée dans des infections nosocomiales, un gène responsable de sa capacité à adhérer sur du polystyrène ou du plastique. La question sera alors : le gène identifié est-il toujours présent dans les souches isolées à l'hôpital sur des cathéters ou des prothèses ? Et ces souches sont-elles plus « adhérentes » que les autres ? Si c'est le cas, l'étude de ce gène permettra de comprendre comment se développe une infection nosocomiale et, peut-être, de trouver de nouvelles stratégies préventives ou curatives dans le cadre de la lutte contre ces infections.



« Quand on travaille sur un micro-organisme impliqué dans des infections nosocomiales, on doit toujours se poser la question : est-ce que le facteur X ou Y que j'ai identifié pourrait favoriser le développement de ce type d'infection ? »

SUS AUX ENTÉROCOQUES

Souvent multi-résistants aux antibiotiques (un phénomène étudié dans l'unité des Agents antibactériens dirigée par Patrice Courvalin : voir p. 9), les entérocoques sont la 4^e cause d'infections nosocomiales, provoquant endocardites, infections urinaires ou septicémies... Le groupe de Chantal Le Bouguéneq* à l'Institut Pasteur vient de lancer avec les hôpitaux français un projet ambitieux et inédit : une comparaison génétique et systématique de centaines de souches d'*Enterococcus faecalis* provenant de collections hospitalières et responsables – ou non – d'infections nosocomiales. Cette vaste analyse génomique devrait dévoiler des caractéristiques aujourd'hui inconnues de ces bactéries, originaires de notre tube digestif : autant de nouvelles pistes pour espérer mieux les combattre.

* Unité de Biologie des Bactéries pathogènes à Gram-positif

●●● l'acteur Guillaume Depardieu qui parla beaucoup des souffrances endurées suite à son infection. Deuxième cause de maladies nosocomiales, le staphylocoque doré est résistant à la méticilline dans plus d'un cas sur deux.

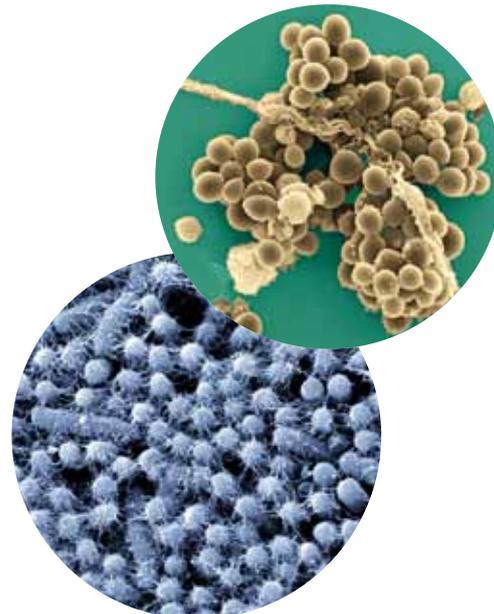
Le staphylocoque doré à l'étude

Cette bactérie est étudiée à l'Institut Pasteur par le groupe de Tarek Msadek (Unité de Biologie des Bactéries pathogènes à Gram-positif), qui a découvert et décrit plusieurs de ses mécanismes de résistance. Toutes les facettes de la biologie du staphylocoque doré comme la synthèse de sa paroi, ses interactions avec les cellules hôtes, la façon dont il perçoit son environnement, sont à l'étude. Le groupe collabore par ailleurs avec une équipe japonaise pour étudier des inhibiteurs de la coque de la bactérie, candidats médicaments potentiels. Il s'intéresse aussi à la façon dont les staphylocoques forment des « biofilms ».

Biofilms : quand les bactéries s'organisent

De quoi s'agit-il ? Jean-Marc Ghigo, qui dirige une unité de recherche consacrée à ce seul phénomène (Unité de Génétique des Biofilms) nous l'explique : « Les bactéries existent relativement peu à l'état isolé, elles forment souvent des agrégats. Dès qu'elles rencontrent une surface, elles s'organisent en biofilm, c'est-à-dire en communauté. » ●●●

> Staphylocoques dorés.



> Biofilm bactérien.

REPÈRES



Propagation des bactéries à l'hôpital : une expérience unique



Aujourd'hui, on ne sait pas avec précision comment et à quel rythme se transmettent les bactéries, en particulier résistantes, à l'hôpital. C'est pourquoi pendant 6 mois, une expérience à grande échelle, consistant à suivre 800 personnes à l'Hôpital Maritime de Berck-sur-mer, a été menée en 2009 dans le cadre du programme *i-Bird** dirigé par Didier Guillemot, responsable de l'Unité de Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses à l'Institut Pasteur (UVSQ 4499/ Inserm U657).

« Les 800 volontaires, patients et membres du personnel hospitalier, ont été équipés pendant toute la durée de l'étude de boîtiers contenant un petit capteur composé d'un circuit radio et d'une mémoire électronique », précise le chercheur. « À chaque fois qu'un capteur entrait en contact avec un autre, l'information était stockée dans sa mémoire, puis les données étaient envoyées par un système sans fil à un serveur pour être sauvegardées. » Au total, plus d'un milliard de contacts ont ainsi été répertoriés au cours des six mois d'étude !

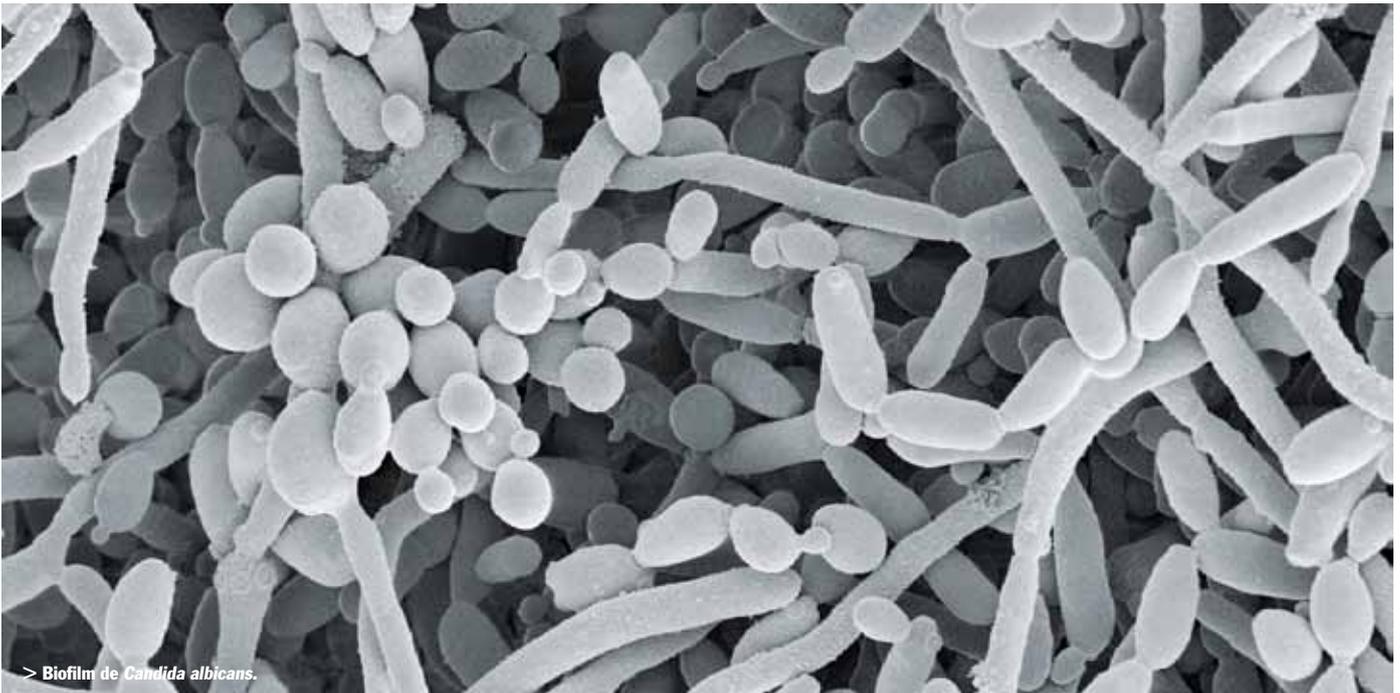
Parallèlement à ce dispositif, des analyses biologiques étaient effectuées chez les volontaires chaque semaine pour déceler la présence, ou non, de deux bactéries majeures dans la gamme des germes nosocomiaux : le staphylocoque doré, et en particulier celui qui résiste à un antibiotique nommé méticilline - le « SARM » -, et les entérobactéries résistantes aux « céphalosporines de 3^e génération ». Grâce à la bactériologie moléculaire, les différents clones de ces bactéries sont en cours de comparaison pour pouvoir notamment tracer leurs chemins d'un individu à l'autre.

La masse impressionnante des données récoltées est en cours d'analyses et les chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inria et de l'Inserm impliqués dans ce programme unique au monde devraient donner leurs conclusions fin 2011, qui pourraient déboucher sur des innovations en termes de politique de lutte contre les infections nosocomiales.



> Le capteur.

* Investigation sur la dissémination des résistances basée sur les individus.



●●● Les biofilms peuvent se former sur une surface muqueuse, l'estomac (flore intestinale), des surfaces industrielles, un caillou, etc. Vers la fin des années 90, il est devenu clair que ces biofilms posaient des problèmes en médecine et dans le milieu industriel, affectant notamment les cathéters, les sondes urinaires, les lentilles de contact ; 60 % des infections nosocomiales seraient de près ou de loin liées à la formation de biofilms : les infections urinaires, par exemple, sont dues à des biofilms dans la vessie. » De plus, dans un biofilm, les bactéries acquièrent des propriétés particulières : leur résistance aux antibiotiques est très élevée comparée aux mêmes bactéries isolées. On comprend l'importance de ce domaine d'étude relativement récent. La recherche sur les molécules qui permettent l'adhésion des bactéries aux surfaces, bien logiquement nommées « adhésines », est très active. L'unité collabore aussi avec l'Institut Curie pour étudier les biofilms sur des chambres implantables, ces réservoirs implantés sous la peau pour l'injection de médicaments.

Des outils pour tracer des épidémies

Autres travaux utiles face au problème des infections nosocomiales : la mise au point d'outils permettant de tracer l'origine des souches en cause en cas d'épidémies. Un tel outil a été mis au point pour *Klebsiella pneumoniae*, une bactérie responsable d'infections urinaires, respiratoires et du sang, au 7^e rang des infections nosocomiales en fréquence. Le groupe de Sylvain Brisse (Plate-forme de Génotypage des Pathogènes et santé publique) a mis au point à partir des empreintes génétiques de souches isolées de maladies nosocomiales un véritable « annuaire des klebsielles ». Comprenant 550 souches, il est utilisé à l'international : il permet aux épidémiologistes de retrouver, à l'échelle mondiale, l'origine des souches épidémiques, et à un hôpital de savoir par exemple si la souche qui le touche a été ou non importée.

REPÈRES



Certains individus plus à risque que d'autres

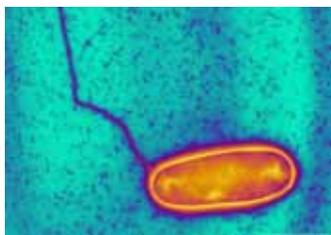
D'après la dernière enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, les individus les plus à risque de contracter ces maladies sont les hommes, les personnes de plus de 65 ans, les patients atteints d'une maladie sévère, d'une immunodépression, et celles ayant subi une intervention chirurgicale dans les 30 jours ou exposées à un dispositif invasif : sonde urinaire, cathéter vasculaire, intubation/trachéotomie.

Les patients qui n'entrent dans aucune de ces catégories ne développeraient une infection nosocomiale que dans 1,25% des cas.



AVANCÉE PASTEUR

Une nouvelle arme contre la légionellose



La légionellose (découverte en 1976 lors d'une épidémie chez 200 participants d'un congrès de la Légion américaine à Philadelphie), est due à des bactéries vivant dans l'eau, les *Legionella*, qui se plaisent particulièrement dans les réseaux d'eau chaude sanitaire et les circuits aéro-réfrigérants : elles peuvent alors infecter l'homme par voie respiratoire, via des gouttelettes en suspension dans l'air (aérosols), au cours d'une douche par exemple, lorsque le ballon d'eau chaude est contaminé. Les *Legionella* causent des épidémies nosocomiales : l'une d'entre elles fit scandale dans un hôpital parisien flambant neuf, peu après son ouverture (11 malades, 5 morts) ; une autre à Lens, dans le Nord, l'hiver 2003-2004, toucha 86 personnes et provoqua 17 décès. Il faut donc tester régulièrement les circuits d'eau des hôpitaux pour prévenir ces incidents dramatiques.

Spécialiste de *Legionella pneumophila*, Carmen Buchrieser (Unité de Biologie des Bactéries intracellulaires) a étudié à l'Institut Pasteur la génomique de centaines de souches de cette bactérie ces dernières années. Avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, elle a conçu un test détectant les *Legionella* pathogènes en moins de 4 heures, validé avec succès sur plus de 200 échantillons d'eau dans 20 hôpitaux. Tout juste rendu public, ce test est une nouvelle arme de prévention contre la légionellose, à l'origine de pneumopathies sévères, et mortelle dans 30% des cas lors d'une épidémie nosocomiale.

Aspergillose : une menace très ciblée

Si les staphylocoques ou les klebsielles que nous avons cités peuvent affecter n'importe quel service hospitalier, certains germes se cantonnent très spécifiquement à certains malades. C'est le cas d'un champignon filamenteux nommé *Aspergillus fumigatus*, première cause d'infection nosocomiale chez les patients atteints de leucémies. Ceux-ci, pour bénéficier d'une allogreffe de moelle osseuse, passent par un état d'immunosuppression profonde et risquent alors d'être infectés par voie aérienne par ce champignon qui se développe dans les poumons puis dans d'autres organes. Les traitements antifongiques sont très coûteux (75 000 euros par patient), peu efficaces, et le taux de mortalité est très élevé. « Il y a 50 000 cas annuels d'aspergillose invasive en Europe », souligne Jean-Paul Latgé, responsable de l'Unité des *Aspergillus*. « Un de nos objectifs est d'améliorer le diagnostic sérologique, actuellement basé sur une méthodologie développée en grande partie dans notre unité. Nous étudions aussi la biosynthèse de la paroi du champignon, car toute molécule capable de la bloquer est un antifongique potentiel. Nous avons déjà identifié des enzymes candidates. »



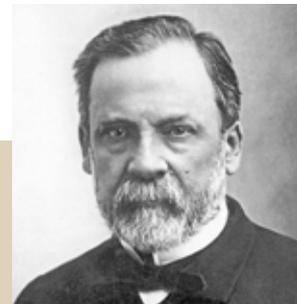
> *Aspergillus fumigatus*.

Des levures pas du tout candides

Autres champignons responsables d'infections nosocomiales, très répandus, et souvent liés à des procédures invasives (cathéter, sonde urinaire) : les levures *Candida*. Elles sont au 10^e rang des maladies liées aux soins, mais la 4^e cause de septicémies à l'hôpital, des septicémies fatales dans 40% des cas, à 30 jours. L'équipe de Christophe d'Enfert (unité de Biologie et pathogénicité fongiques) à l'Institut Pasteur étudie les bases de la résistance aux antifongiques des biofilms de *Candida albicans*, la diversité de cette levure, le mode d'action de candidats médicaments, et a mis au point un système de typage mondialement utilisé pour l'épidémiologie des candidoses nosocomiales. Dans ce domaine, le Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques à l'Institut Pasteur, dirigé par Françoise Dromer et Olivier Lortholary, qui assure la surveillance des infections fongiques systémiques nosocomiales en France en lien avec l'Institut de Veille Sanitaire, a mené une étude majeure entre 2007 et 2009 : il a démontré la transmission possible des espèces *Candida* par le greffon rénal chez des receveurs en France avec une incidence de 1 pour mille greffes. L'Agence de Biomédecine recommande, depuis, de tester systématiquement la présence des *Candida* dans tous les liquides de conservation de greffon rénal.

Ces quelques exemples montrent combien la lutte contre les maladies nosocomiales passe aussi par les laboratoires de recherche. Épidémiologie, mécanismes de résistance, candidats-médicaments, parades contre les biofilms, tests de diagnostic, outils pour tracer les épidémies : le champ des investigations scientifiques menées par les chercheurs de l'Institut Pasteur est large face aux infections nosocomiales. Et les espoirs touchent tant à leur prévention (voir encadré) qu'à leur traitement.

■ DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION



BIOGRAPHIE

> 1822

Naissance de Louis Pasteur à Dole (Jura).

> 1858

Installation de son laboratoire dans les combles de l'École normale supérieure à Paris, rue d'Ulm. Début des recherches de Pasteur pour prouver le non fondé de la théorie de la génération « spontanée ».

> 1862

Pasteur commence à élaborer la théorie des germes, qui anéantira la doctrine de la génération spontanée.

> 1864

Installation à Arbois d'un laboratoire pour ses recherches sur les vins.



> 1865

Dépose un brevet pour l'invention d'un procédé de conservation et d'amélioration des vins par chauffage modéré à l'abri de l'air (pasteurisation).

> 1874

Premiers discours sur l'asepsie à l'Académie des sciences.

> 1878

Publication du mémoire « La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie ». Recherches sur la gangrène, la septicémie et la fièvre puerpérale.

> 1880-1885

Études sur la vaccination.

> 1888

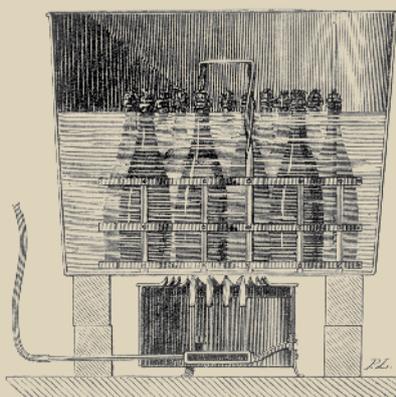
Inauguration de l'Institut Pasteur.

Louis Pasteur et l'hygiène

Sollicité par Napoléon III en 1863 pour étudier les maladies du vin, Louis Pasteur démontre que chaque maladie est due à un ferment particulier. Il propose alors pour conserver le vin un chauffage à 55°, température à laquelle il faut selon lui le porter dès sa mise en bouteille afin d'y détruire tous les microbes sans en altérer le goût. Une idée révolutionnaire!

En effet, la méthode, qui vaut à Louis Pasteur le Mérite Agricole, est vite appliquée à la bière, puis au lait : la « pasteurisation » s'implante peu à peu pour être aujourd'hui un standard de l'hygiène alimentaire utilisé pour divers aliments et boissons. La contribution de Pasteur à l'hygiène ne s'arrête pas là.

Au XIX^e siècle dans les services de chirurgie, quatre décès sur cinq sont dus à une infection. Après avoir lu les travaux de Louis Pasteur sur la fermentation, le chirurgien anglais Joseph Lister est convaincu



que l'infection postopératoire – nommée à l'époque pourriture ou putréfaction – est due à des organismes microscopiques. Il décide de laver les blessures de ses opérés à l'eau phéniquée, et publie sa méthode en 1867 en se référant aux travaux de Pasteur. L'antisepsie est née. Pasteur va plus loin en demandant aux chirurgiens de se laver les mains entre chaque opération et de stériliser linges, pansements et instruments (voir ci-dessous) : c'est l'asepsie, apport majeur du savant à l'hygiène hospitalière. Alors que sa

théorie microbienne des maladies se précise, il préconise également l'isolement des malades contagieux dès leur entrée à l'hôpital dans des pavillons réservés chacun à une seule maladie, ce qui conduit à la construction d'hôpitaux « pavillonnaires » dès 1880. À travers ses découvertes, ses méthodes et ses conseils, Louis Pasteur fut donc l'un des pionniers de l'hygiène, cruciale pour la prévention des maladies et le développement des sociétés. Et ses préceptes sont toujours vivaces dans nos gestes quotidiens (lavage des mains) comme dans nos réfrigérateurs... ■

SI PASTEUR AVAIT ÉTÉ CHIRURGIEN...

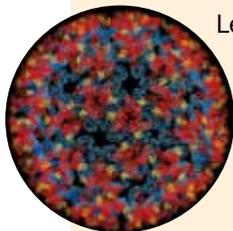
C'est par ces mots, prononcés à l'Académie des sciences le 29 avril 1878, que Louis Pasteur préconisait l'asepsie :



« Si j'avais l'honneur d'être chirurgien, pénétré comme je le suis des dangers auxquels exposent les germes des microbes suspendus à la surface de tous les objets, particulièrement dans les hôpitaux, non seulement je ne me servais que d'instruments d'une propreté parfaite, mais après avoir nettoyé mes mains avec le plus grand soin et les avoir soumis à un flambage rapide. (...) Je n'emploierais que de la charpie, des bandelettes et des éponges, préalablement exposées dans un air porté à la température de 130 à 150 ° ; je n'emploierais jamais qu'une eau qui aurait subi la température de 100 à 120°... » ■

CHIKUNGUNYA

La structure 3D des protéines de surface du virus élucidée



> Surface d'une particule du virus chikungunya constituée de 240 complexes protéiques.

Les structures en trois dimensions des protéines de surface du virus du chikungunya, qui recouvrent la particule virale, ont été élucidées par des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS, en collaboration avec le Synchrotron

SOLEIL, grâce à des techniques de cristallographie et de cryo-microscopie électronique. **Cette découverte permet de comprendre la manière dont ce complexe de protéines est activé pour envahir les cellules cibles du virus.** L'activation étant une étape clé du cycle viral, son élucidation fournit des informations essentielles pour la mise au point de stratégies antivirales, préventives et thérapeutiques.

INFERTILITÉ MASCULINE

La génétique en cause

La stérilité touche un couple sur sept et l'infertilité masculine est en cause dans 30 à 50% des cas. Plusieurs mutations – à elles seules responsables de 4% des infertilités sévères – ont été identifiées sur un même gène grâce à une étude menée par l'équipe de Ken McElreavey (unité de Génétique du développement humain) sur 315 hommes dont l'infertilité était inexpliquée.

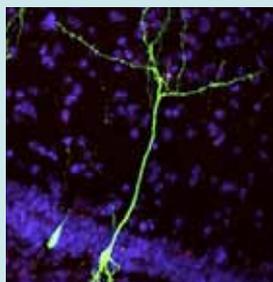
La découverte des chercheurs pastoriens pourrait déboucher sur des applications pour le diagnostic précoce de l'infertilité masculine, en appui d'un conseil médical : chez certains hommes porteurs d'une de ces mutations, la qualité du sperme se détériore avec le temps. Il pourrait donc leur être conseillé de procréer assez jeune ou de procéder à une congélation de leur sperme. Par ailleurs, certaines études suggèrent que l'infertilité masculine pourrait constituer un facteur de risque pour le développement de cancers testiculaires ou prostatiques, voire d'autres pathologies, et un suivi médical renforcé pourrait être proposé aux hommes porteurs des mutations identifiées. ■



> Spermatozoïde.

FOCUS

Cerveau : des neurones stimulés par la lumière bleue



> Néo-neurone marqué par une protéine fluorescente.

Certains nouveaux neurones qui naissent dans le cerveau adulte dans un modèle expérimental peuvent désormais être stimulés par la lumière. C'est une avancée décisive qui permet de voir et d'enregistrer spécifiquement l'activité de ces nouvelles cellules nerveuses, étudiées dans l'Unité Perception et mémoire dirigée par Pierre-Marie Lledo à l'Institut Pasteur.

Grâce à une technique novatrice associant l'optique et la génétique, ces neurobiologistes ont pu rendre des « néo-neurones » photo-excitables. Ils les ont modifiés à l'aide de vecteurs viraux pour qu'ils expriment à leur surface une protéine photo-sensible issue d'une algue unicellulaire : excitée par la lumière bleue, elle provoque l'activation de la cellule. Les scientifiques étudient donc désormais les « néo-neurones » en les stimulant avec des flashes de lumière bleue dans un modèle expérimental. Ils ont ainsi révélé la nature des signaux qu'émettent ces jeunes cellules sur les circuits neuronaux du cerveau. Ils ont notamment apporté la preuve que les nouveaux neurones, qui naissent dans le bulbe olfactif du cerveau adulte, s'intègrent bien dans les circuits nerveux préexistants. Et montré que, contre toute attente, le nombre de contacts des jeunes cellules avec leurs cibles augmentait fortement durant plusieurs mois. Ces travaux constituent une étape essentielle pour mieux comprendre le rôle des nouvelles cellules nerveuses. On pourrait ensuite envisager des applications médicales, notamment dans le domaine des maladies neurodégénératives, où l'on espère pouvoir utiliser des cellules souches neuronales dans le cadre de nouveaux protocoles thérapeutiques pour réparer des zones lésées du cerveau. ■

ANTIBIOTIQUES

Chez certaines bactéries, la résistance s'organise même en l'absence d'antibiotique

Les entérocoques, source d'infections nosocomiales, sont devenus multirésistants et la vancomycine est le traitement de dernier recours. La résistance à cet antibiotique pose donc un véritable problème médical. Des chercheurs de l'unité des Agents Antibactériens, dirigée par Patrice Courvalin à l'Institut Pasteur, viennent d'expliquer pourquoi les gènes responsables de cette résistance ont disséminé très largement dans le monde. L'expression de ces gènes est étroitement régulée : elle ne se produit qu'en présence de l'antibiotique (conférant alors un avantage sélectif aux bactéries résistantes). En l'absence d'antibiotique, il n'y a aucun coût biologique lié à la présence de ces gènes, ce qui a favorisé la persistance et la dissémination des souches résistantes. Certains mécanismes de résistance peuvent donc persister et se propager indépendamment de la présence des antibiotiques dans l'environnement, et même en leur absence, alors que jusqu'ici on pensait que seule l'utilisation massive et inappropriée d'antibiotiques était à l'origine de la dissémination des résistances.



> Antibiogrammes utilisés pour mesurer la résistance des entérocoques aux antibiotiques.

PALUDISME

Le parasite dans la peau...



> Le parasite *Plasmodium* (en vert) dans le derme.

Jusqu'à présent, il était admis que les parasites *Plasmodium* responsables du paludisme, injectés par le moustique dans la peau, gagnaient très rapidement le foie : cet organe était considéré comme le seul site de l'organisme où ces parasites pouvaient subir leur transformation en des formes capables d'infecter les globules rouges.

Ce dogme vient d'être mis à mal par les chercheurs de l'unité de Biologie et génétique du paludisme de l'Institut Pasteur, dirigée par Robert Ménard. Grâce à des techniques d'imagerie *in vivo* en temps réel, ils ont suivi chez la souris le devenir des parasites injectés dans la peau, et ont constaté que 50% d'entre eux y demeuraient. Dans 10% des cas, les parasites poursuivent même leur cycle de développement en forme infectieuse dans le derme, l'épiderme et les follicules pileux, sans passer par le foie. L'équipe a également observé que le parasite pouvait, en association avec le follicule pileux, persister à long terme, c'est-à-dire plusieurs semaines, dans l'organisme. Ces parasites « dormants » pourraient expliquer certaines résurgences de la maladie, longtemps après l'infection. L'étude des parasites du paludisme dans la peau, beaucoup plus facile d'accès que le foie, devrait faciliter les recherches sur l'action et l'efficacité de stratégies vaccinales. ■

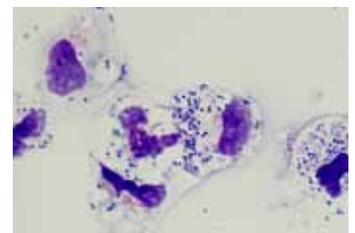
INFECTION NÉO-NATALE

Méningite du nouveau-né : une avancée majeure

Le streptocoque du groupe B (*Streptococcus agalactiae*), bactérie normalement présente dans la flore microbienne intestinale des adultes, est la principale cause de méningite chez le nouveau-né.

Cette maladie grave est la conséquence du franchissement des barrières intestinale et hémato-encéphalique par cette bactérie. Des chercheurs de l'Institut Cochin et les équipes de Marc Lecuit et Patrick Trieu-Cuot à l'Institut Pasteur ont précisément identifié une protéine présente à la surface de la bactérie qui lui permet de coloniser et de franchir les barrières de l'hôte, notamment la barrière hémato-encéphalique qui sépare le sang du cerveau. C'est grâce à elle que la bactérie peut engendrer la forme la plus grave de l'infection chez le nouveau-né : la méningite.

La découverte de cette protéine et de son rôle crucial au cours de l'infection pourrait avoir des implications majeures dans la mise au point de nouveaux outils diagnostiques. Cette protéine pourrait aussi constituer une cible vaccinale pour la prévention des méningites à streptocoque du groupe B. ■



> Streptocoques du groupe B dans le liquide céphalorachidien.

INSTITUT DE FRANCE

Un nouveau pasteurien à l'Académie des sciences

Félix Rey, responsable de l'unité de Virologie Structurale et directeur du département de Virologie de l'Institut Pasteur, directeur de recherche CNRS, a été élu le 30 novembre dernier à l'Académie des sciences de l'Institut de France. Il rejoindra la section « biologie moléculaire et cellulaire, génomique », dont sept scientifiques de l'Institut Pasteur et quatre anciens pasteuriens sont déjà membres. D'autres pasteuriens font partie des sections de biologie intégrative et de biologie humaine et sciences médicales. L'Académie des sciences, qui compte huit sections, se compose désormais de 243 membres. Félix Rey et les huit autres nouveaux membres élus fin novembre « seront reçus solennellement sous la coupole de l'Institut de France mardi 21 juin 2011 », a annoncé l'Académie.

ACCORD HISTORIQUE

Un partenariat entre la Principauté de Monaco et l'Institut Pasteur

Le 21 décembre dernier, des conventions de partenariat entre l'Institut Pasteur et la Principauté de Monaco ont été signées en présence de S.A.S. le Prince Albert II. « *C'est un moment historique* » a souligné Michel Roger, Ministre d'Etat de la Principauté.

L'accord prévoit le financement, sur 5 ans, de projets communs en faveur de la lutte contre les maladies émergentes, l'accès à la formation de scientifiques et de personnels de santé des pays les moins avancés mais aussi l'organisation d'événements sur l'impact pour la santé des changements environnementaux. Un protocole entre l'Institut Pasteur, le Centre Scientifique de Monaco et la Fondation Prince Albert II de Monaco a en effet pour objectif la tenue, en Principauté, d'un colloque biennal sur les changements environnementaux et leurs effets sur la santé et la remise d'un prix international sur ce thème. Deux accords entre l'Institut Pasteur et le Département des Relations Extérieures de la Principauté concernant par ailleurs les pays défavorisés : ils visent à combattre les infections infantiles résistantes aux antibiotiques dans ces pays et à lutter contre la méningite bactérienne aiguë au Niger, responsable dans ce pays d'épidémies meurtrières. Cette signature fait suite à la visite du Prince Souverain à l'Institut Pasteur, le 28 juin dernier (voir « La lettre de l'Institut Pasteur » n°71). ■



> Michel Roger, Ministre d'État de la Principauté de Monaco, le Prince Albert II et Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur, le 21 décembre 2010 à Monaco.

ENSEIGNEMENT

Les boursières UNESCO-L'Oréal *reçues* à l'Institut Pasteur



> Centre d'enseignement de l'Institut Pasteur.

Chaque année depuis 2000, le programme « For women in science » lancé par la Fondation L'Oréal et l'UNESCO encourage des jeunes femmes scientifiques de tous les continents, dont les projets ont été acceptés dans des laboratoires de recherche renommés hors de leur pays d'origine, en leur attribuant 15 bourses internationales. Les boursières UNESCO-L'Oréal, doctorantes ou post-doctorantes, ont été accueillies en février 2011 pour la deuxième année consécutive au Centre d'Enseignement de l'Institut Pasteur, pour deux jours de formation. Comment être publiée, comment organiser un réseau multidisciplinaire, comment breveter ses découvertes ? Les scientifiques de l'Institut Pasteur ont transmis leur expérience dans ces domaines à ces jeunes chercheuses. C'est l'occasion de rappeler que l'enseignement, au même titre que la recherche et la santé publique, fait partie des trois grandes missions pasteuriennes. Et que trois de nos chercheuses (Pascal Cossart, Christine Petit et Anne Dejean) ont été ces dernières années lauréates du prix « For women in science ». ■

De Hanoï à Vientiane, l'aventure inattendue d'une donatrice

Pour son don généreux à l'Institut Pasteur du Laos, actuellement en construction à Vientiane, Madame Geneviève Deyme a été décorée par le ministre de la Santé du Laos le 16 décembre dernier, à l'Ambassade du Laos à Paris. C'est pour nous l'occasion de raconter la belle histoire vécue par cette donatrice après son premier don à l'Institut Pasteur en 2007.

Née d'une mère française et d'un père vietnamien qu'elle n'a pas connu, Madame Deyme avait choisi de faire une donation pour la terre de ses ancêtres paternels, au Vietnam : après avoir contacté l'Institut Pasteur à Paris, dont elle connaissait l'action internationale, son choix se porta sur l'Institut National d'Hygiène et d'Épidémiologie de Hanoï, membre du Réseau International des Instituts Pasteur (elle soutiendra l'Institut Pasteur de Nha Trang deux ans plus tard). Sa visite à l'Institut de Hanoï en 2008 suscita des articles dans la presse locale. «*Et l'incroyable s'est produit*», nous confie Madame Deyme dans une lettre qu'elle nous autorise à citer. «*J'ai retrouvé alors de nombreux membres de la famille de mon père, cousins, neveux et nièces me souhaitant tous la bienvenue dans la grande tribu Dang Ngoc jusques et y compris ceux exilés aux Etats-Unis. (...) Depuis ces retrouvailles, ma fille et moi entretenons des relations affectueuses et fréquentes avec les différents parents qui m'ont permis de retrouver mes racines. (...) Je reste profondément reconnaissante à l'Institut Pasteur de Paris qui a servi de catalyseur dans cette magnifique aventure.*» ■



> Le ministre de la Santé du Laos et Madame Deyme.

GRIPPE

Succès d'une coopération entre l'Institut Pasteur et le Département américain de la Santé



> Institut Pasteur de Madagascar.

Menace récurrente de la grippe aviaire, émergence en 2009 du virus pandémique A/H1N1 : l'actualité nous rappelle régulièrement la nécessité d'intensifier la surveillance de la grippe à l'échelle mondiale. L'Institut Pasteur et le Réseau international des Instituts Pasteur sont au cœur de cette problématique et le bilan très positif d'un projet qu'ils ont mené avec le Département américain de la Santé a été dressé fin 2010 à Madagascar, en présence des représentants d'organismes internationaux (OMS, CDC, ...). Signé en 2006, l'accord de coopération avait un objectif majeur : favoriser la détection rapide d'une épidémie de grippe aviaire ou de grippe humaine anormale en développant, dans des régions affectées, une expertise scientifique et épidémiologique appropriée. Objectif réussi puisque un réseau de surveillance a été organisé en Afrique,

avec notamment la mise en place de nombreux sites «sentinelles» au Sénégal, en Côte d'Ivoire, au Cameroun, en République Centrafricaine et à Madagascar, coordonnés dans ces pays par des Instituts Pasteur reconnus par l'OMS comme «Centres Nationaux de Référence pour la grippe». «*Ce réseau international renforce le dispositif de protection contre la grippe de nos pays respectifs avec le savoir-faire de l'Institut Pasteur*», a affirmé lors du sommet le ministre de la Santé malgache, Pascal Jacques Rajaonarison, cité par l'Express de Madagascar. En Asie, les efforts se sont concentrés sur le Cambodge : les modalités de surveillance à l'Institut Pasteur à Phnom Penh comme dans les hôpitaux ont été renforcées, de même que la surveillance des virus grippaux chez les animaux. Autre apport de ce projet : une étude sur la résistance des virus aviaires A/H5N1 et du virus pandémique A/H1N1 dans le laboratoire du Pr. Sylvie van der Werf à l'Institut Pasteur à Paris. ■

CONFÉRENCES

Conférences culturelles

> Mardi 8 mars 2011, 15h00

Les confidences épistolaires de Madame Pasteur : Pasteur reçoit. Pasteur à table

Par **Agnès Desquand**, conférencière

Pasteur n'était pas mondain mais savait recevoir, se rendait à de nombreuses invitations, en famille, chez des amis, et faisait partie d'un club de gastronomes...

et aussi, jeudi 7 avril 2011, 15h00

La construction de la célébrité: le cas de Louis Pasteur

Par **Noël Barbe**, anthropologue, IAC - Laboratoire d'anthropologie et d'histoire sur l'institution de la culture, Besançon-Paris

Conférences scientifiques

> Mardi 8 mars 2011, 14h30

Le papillomavirus peut donner le cancer

par **Isabelle Heard**, Co-directeur, Centre national de référence des papillomavirus

Le papillomavirus est un virus banal avec lequel nous nous infectons très souvent sans qu'il ne se passe rien. C'est cependant l'agent de certains cancers, du col de l'utérus, du canal anal ou des voies aérodigestives supérieures. Depuis peu, deux vaccins protègent contre les papillomavirus retrouvés dans 70% des cancers du col de l'utérus.

et aussi, mardi 12 avril 2011, 14h30

Infections nosocomiales, ces maladies contractées à l'hôpital

Par **Christophe d'Enfert**, Unité Biologie et Pathogénicité fongiques

Accès gratuit sur présentation de la carte donateur

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication: Alice Dautry

Directeurs de la rédaction: Sylvain Coudon, Frédéric Théret

Rédacteur en chef: Corinne Jamma

Ont participé à la rédaction de ce numéro:

Sabine d'Andrea, Marion Doucet, Elisabeth Liber, Annick Perrot, Kathleen Victor.

Direction artistique, réalisation: BRIEF

Crédit photos: Inserm/Patrice Latron, Institut Pasteur, Collection Musée Pasteur, Service photographique (colorisation photo p.4: Jean-Marc Panaud), Getty. Impression: Edipro groupe

N° de commission paritaire: 0112 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

dons@pasteur.fr - www.pasteur.fr - www.aiderpasteur.fr

ISF 2011: cette année encore, votre don à l'Institut Pasteur peut être déduit à 75% de votre Impôt de Solidarité sur la Fortune, dans la limite de 50 000 euros. **Pour toute question**: Caroline Pottier (01 45 68 81 04) ou Adeline de Finance (01 40 61 31 84)

MÉCÉNAT

La Banque Privée Européenne soutient l'Institut Pasteur

La Banque Privée Européenne (BPE) s'est engagée dans une démarche de mécénat au profit de l'Institut Pasteur. Elle a notamment choisi d'apporter un soutien financier à l'équipe de Claude Leclerc pour le développement de candidats vaccins thérapeutiques contre certains cancers. Pour Etienne-Marie AIRIAU, Directeur Général de la BPE, « ce partenariat avec l'Institut Pasteur est une exigence choisie car elle est conforme aux valeurs humaines auxquelles nous croyons et que nous nous efforçons de défendre et développer. Nous sommes très heureux de cet engagement, et même un peu fiers d'apporter ainsi notre contribution à une œuvre difficile et de long terme, sur un sujet qui nous touche tous de près ou de loin, menée par un Institut synonyme d'excellence et d'éthique ». ■



LEGS

Un Renoir et un Monet vendus au profit de l'Institut Pasteur



L'Institut Pasteur a bénéficié en 2010 d'un legs de la famille Haegel, grande famille de meuniers d'origine alsacienne, propriétaires de 1935 à 1994 des Grands Moulins de Pantin. Des œuvres de cette succession seront vendues aux enchères publiques le 16 mars prochain à 14h30 à l'hôtel Drouot*.

Parmi elles,

deux importants tableaux impressionnistes: « La promenade d'Argenteuil, un soir d'hiver », peinte en 1875 par Claude Monet et la « Femme au chapeau de fleurs », œuvre de la période cagnoise de Pierre Auguste Renoir, peinte en 1903. ■



* Expositions mardi 15 mars (11h-18h) et mercredi 16 mars (11h-12h)