



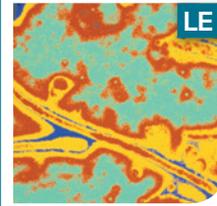
HISTOIRE P.7

**Paul-Louis
Simond**
Le multi-
missionnaire



INTERNATIONAL P.10

**L'OMS et
l'Institut Pasteur
alliés contre
les épidémies**



LE POINT SUR P.11

**La fièvre
Ebola**

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations - Décembre 2012

79

FOCUS

» p. 9

FIBROSE: LES «MAUVAISES» CELLULES IDENTIFIÉES

La découverte de cellules particulières intervenant dans la fibrose laisse espérer des thérapies ciblées contre cette hypercicatrisation pathologique qui peut être mortelle quand elle touche certains organes.

BILLET



ÉVALUER LES RISQUES POUR MIEUX LES PRÉVENIR



Des dizaines de virus sont transmis à l'Homme par l'animal, du virus de la rage à certains virus grippaux provenant des oiseaux. Et nous

sommes encore loin de connaître le nombre des virus présents chez les animaux, dont certains pourraient un jour menacer l'Homme. Les chercheurs peuvent aujourd'hui rassembler de multiples données (biologie du virus, environnement, climat, etc.) et, notamment grâce à la modélisation, évaluer le risque de passage d'un virus animal à l'homme, puis d'un homme à l'autre, et enfin le risque d'épidémie... Évaluer les dangers pour mieux les prévenir, et donc nous prémunir des risques d'infections par divers animaux: c'est grâce à vous que nous accomplissons cette mission et d'autres pour améliorer la santé humaine. Merci pour votre confiance, bonne lecture et excellentes fêtes de fin d'année.

Alice Dautry,
Directrice générale de l'Institut Pasteur

Virus : de l'animal à l'homme

De nombreuses maladies infectieuses sont transmissibles à l'homme par l'animal. Zoom sur les « zoonoses » virales.



« **A** lerte en Californie après la découverte d'un virus mortel au parc de Yosemite. Dix mille campeurs pourraient avoir été exposés à un hantavirus transmis par des rongeurs » titrait le 4 septembre dernier un quotidien français. Six cas d'un « syndrome pulmonaire à hantavirus » avaient alors été recensés aux États-Unis chez des personnes ayant séjourné dans des maisons de toile du camping « Curry village » dans ce grand parc naturel. Deux trentenaires étaient décédés. L'alerte lancée le 31 août par les Centres de contrôle des maladies (CDC) américains avait été relayée en France par le ministère de la Santé: 53 familles françaises avaient en effet séjourné au Curry village pendant la période à risque. Mi-septembre, d'autres cas étaient détectés, contaminés après un séjour dans un camping voisin, portant à 30 000 le nombre de campeurs potentiellement exposés.

>> suite p. 2



> Les mulots (ici *Apodemus flavicollis*) peuvent être porteurs de Hantavirus

En France, le message des autorités sanitaires était clair : « Si vous avez séjourné dans des petites maisons de toile du Curry Village OU dans celles du «High Sierra Camps» au parc national de Yosemite (Californie) entre le 10 juin et le 24 août 2012, vous devez surveiller tous symptômes similaires à ceux de la grippe (fièvre, maux de tête, douleurs musculaires, frissons) avec nausées, détresse respiratoire, hypotension jusqu'à 6 semaines après votre séjour. Si vous présentez ces symptômes, contactez rapidement le 15 ou votre médecin traitant (...) »

Un virus transmis par des rongeurs

L'affaire avait fait grand bruit, et pour cause : le virus incriminé, transmis par des rongeurs, était similaire au virus *Sin nombre*, connu pour être mortel dans 35% des cas. *Sin nombre* avait été découvert en 1993 chez un jeune Américain d'une tribu navajo vivant sur un territoire aux confins de l'Arizona, du Nouveau-Mexique, de l'Utah et du Colorado, hospitalisé en urgence avec une détresse respiratoire, puis rapidement décédé. Plus de 500 cas ont depuis été recensés aux États-Unis, et des infections similaires ont été décrites en Argentine, au Brésil, au Canada, au Chili, au Paraguay et en Uruguay. Les Hantavirus ne sont pas limités au continent américain : certains existent même en France (voir encadré ci-contre). Dans tous les cas, la contamination humaine a lieu par inhalation de gouttelettes de salive ou d'urine en suspension dans l'air, ou encore de poussières d'excréments de rongeurs.

Ainsi, les campeurs du parc de Yosemite en cherchant à se rapprocher de la nature, se sont aussi approchés des animaux qui y nichent... et des virus qu'ils hébergent.



Moustiques : anticiper l'arrivée de virus tropicaux en Europe

AVANCÉE PASTEUR



> Moustique *Culex pipiens*.



> Piège à moustiques.

Depuis la détection récente de cas humains de dengue et de Chikungunya chez des personnes n'ayant pas circulé hors d'Europe, le risque de voir émerger sous nos latitudes des maladies tropicales véhiculées par des moustiques est devenu une réalité. « Nous avons lancé une série d'études* en Europe sur le virus de l'encéphalite japonaise (JE), très présent en Asie du Sud-Est et apparenté au virus de l'encéphalite West Nile, qui est devenu une priorité de santé publique en Europe du Sud et aux États-Unis », explique Philippe Desprès, responsable de l'unité Interactions Moléculaires Flavivirus-Hôtes. Transmise par des moustiques *Culex*, l'encéphalite japonaise peut être mortelle dans 60% des cas et provoquer des séquelles neurologiques graves

chez 30% des convalescents. Un vaccin efficace existe, obligatoire en Chine, mais il ne protège peut-être pas efficacement contre toutes les souches du virus. « Notre objectif est d'évaluer le risque de propagation du virus JE en Europe », précise Philippe Desprès. « Pour cela, nous étudions sa biologie, sa capacité à être transmis par des moustiques présents en Europe du Sud, mais aussi, avec nos collègues suisses, sa capacité à se multiplier chez les espèces porcines européennes qui pourraient être des réservoirs du virus dans nos pays. La récente découverte par une équipe italienne de séquences génétiques de ce virus chez des moustiques collectés en Italie nous alarme sur le fait qu'il circulerait déjà en Europe. Une possible émergence de l'encéphalite japonaise dans le continent européen doit être envisagée très sérieusement ». Toujours à l'Institut Pasteur, le Laboratoire Arbovirus et Insectes Vecteurs se penche sur un autre virus : celui de la fièvre de la Vallée du Rift. Présent en Afrique subsaharienne, il provoque décès ou avortements chez les ovins et les bovins et est transmissible à l'homme par contact avec du bétail infecté ou par piqûre d'un moustique vecteur. « *Culex pipiens* et *Aedes vexans*, deux vecteurs du Rift, sont présents dans le Sud de la France, et nous menons des expériences pour savoir s'ils peuvent ou non véhiculer et transmettre ce virus », nous dit Anna-Bella Failloux, responsable du laboratoire. Selon l'entomologiste : « On sous-estime la capacité des moustiques de chez nous à transmettre des virus des pays chauds ».

* Dans le cadre du programme européen PREDEMICS (voir Entretien p. 5).

REPÈRES



Des Hantavirus en France

Ils doivent leur nom au virus Haantan*, qui aurait touché 3000 militaires pendant la guerre de Corée et fut découvert en 1977. Aujourd'hui, plus d'une centaine de Hantavirus sont connus (une dizaine en Europe), hébergés par des rongeurs – seuls à l'origine de zoonoses –, des insectivores (musaraignes, taupes), voire de chauves-souris. Dans le Nord-Est de la France, particulièrement dans les Ardennes, le virus Puumala, transmis par le campagnol roussâtre, provoque une « fièvre hémorragique avec syndrome rénal » chez 50 à 250 personnes chaque année. « Nous avons capturé environ 3 000 rongeurs à Charleville, en région parisienne, et dans des régions sans cas humains pour étudier comment la dynamique de l'infection chez ces animaux influence la transmission à l'homme », explique Noël Tordo, responsable de l'unité des Stratégies antivirales et du Centre Collaborateur de l'OMS sur les fièvres hémorragiques virales et les arbovirus. « Autour de la zone connue de transmission humaine, on trouve un pourcentage non négligeable de rongeurs infectés. Pourtant, il n'y a pas de cas humains. Nous cherchons à savoir pourquoi, et à comprendre comment un virus non pathogène chez le rongeur peut le devenir en passant à l'homme** » Au-delà des mers, l'Institut Pasteur de Guyane traque aussi activement ces virus dans la faune sauvage. Car des cas humains d'infections à Hantavirus ont été identifiés en 2009 dans le département... et ces Hantavirus du Nouveau monde sont beaucoup plus dangereux que ceux de métropole, entraînant un syndrome cardio-respiratoire au taux de mortalité élevé. ■



> Capture d'un campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*).

* Haantan est la rivière qui sépare les deux Corées. ** dans le cadre du programme européen « Antigone » et du programme européen VIRUSES mené en Guyane.

200 zoonoses aujourd'hui répertoriées

De telles menaces sont loin d'être rares : 62% de tous les pathogènes humains sont des agents de « zoonoses », ces maladies transmissibles de l'animal à l'homme : elles ne sont ni strictement humaines contrairement à la rougeole, la rubéole ou la fièvre typhoïde par exemple, ni strictement animales (pestes porcines, péripneumonie bovine...). Selon l'Organisation mondiale de la santé, plus de 200 zoonoses ont été répertoriées à ce jour, dues à des virus, des bactéries, des champignons, des parasites⁽¹⁾... Toutes sortes d'animaux, sauvages ou domestiques, peuvent transmettre ces agents pathogènes. Inutile de rappeler que la toxoplasmose (due à un parasite), généralement transmise par les chats, est la hantise des femmes enceintes non immunisées – avec, en cas d'infection des risques d'atteintes neurologiques et oculaires pour le fœtus. Et si aujourd'hui dans notre pays les animaux de compagnie sont exempts de rage, grâce à la vaccination, cette zoonose virale est l'une des plus meurtrières au monde avec 55 000 morts chaque année, essentiellement en Asie et en Afrique. Le virus est le plus souvent transmis par le chien, mais peut l'être aussi par d'autres carnivores (renard, mouffette, raton laveur, coyote...) et par les chauves-souris, sous haute surveillance en Europe (voir encadré p. 6). Dans nos contrées, d'autres animaux, minuscules mais non moins dangereux, sont sous la loupe des chercheurs : les moustiques, le risque de voir se développer des zoonoses tropicales sous nos climats étant pris très au sérieux (voir encadré).

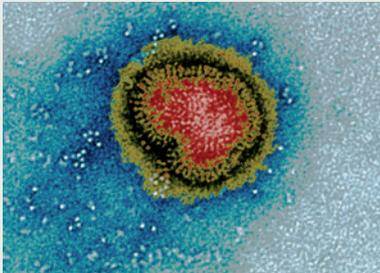
Virus de la grippe: des oiseaux aux mammifères

Quant à la grippe, elle est une menace constante pour tous, et partout dans le monde (rapelons que la grippe saisonnière est responsable de 1 500 à 2 000 décès chaque année en France). Elle peut être due à des virus extrêmement variables qui circulent de façon permanente entre plusieurs espèces d'animaux : les oiseaux aquatiques sont considérés comme les hôtes

(1) Zoonoses bactériennes : peste, anthrax (maladie du charbon), leptospirose, pasteurellose, listériose, maladie de Lyme... ; parasitaires : toxoplasmose, taeniasis (ver solitaire), leishamiose, trichinellose ; fongiques : dermatophytoses ; dues à des agents non conventionnels : maladie de la vache folle (ESB, encéphalopathie spongiforme bovine).

REPÈRES

GRIPPE : DES VIRUS SURVIVENT JUSQU'À 1 000 JOURS DANS L'EAU

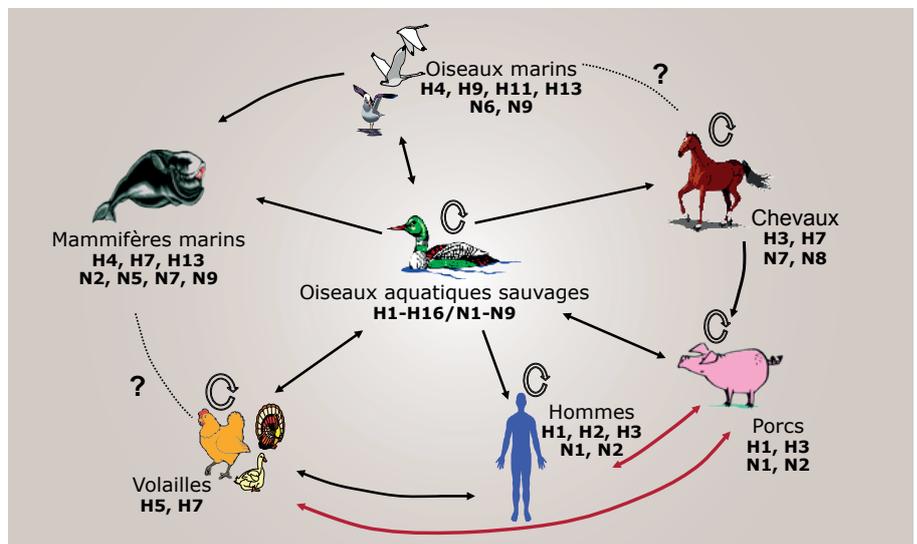


Comment les virus de la grippe persistent-ils dans l'environnement ? La question est cruciale pour instaurer des mesures de protection adéquates pour l'homme et dans certains élevages, de porcs notamment. À l'Institut Pasteur, au sein de la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU), la survie du virus pandémique de 2009 A(H1N1) dans l'eau et sur des surfaces lisses (verre) a été étudiée. Le virus a été soumis à différents paramètres environnementaux puis son pouvoir infectieux évalué. Sur les surfaces testées, il reste infectieux au moins 7 jours à 35°C et jusqu'à 66 jours à 4°C. Dans l'eau, si le virus ne persiste qu'1 jour à 35°C en cas de salinité élevée, il survit jusqu'à 1 000 jours à faible salinité et à 4°C. « *Les lacs, en particulier certains lacs d'Asie comme ceux de Sibérie, jouent probablement un rôle central dans la transmission du virus entre les oiseaux* », souligne Jean-Claude Manuguerra, responsable de la CIBU. « *Les basses températures doivent permettre aux virus aviaires de survivre dans l'eau suffisamment longtemps pour rester infectieux à l'arrivée des oiseaux migrateurs l'année suivante* ». L'équipe, associée au programme PREDEMICS (voir Entretien p. 5), s'apprête désormais à lancer une série d'expériences sur la persistance des virus grippaux dans l'air.

origines des virus de la grippe, réservoirs de tous les sous-types de virus A (à l'exception d'un sous-type récemment identifié chez des chauves-souris) ; ils peuvent les transmettre aux volailles domestiques mais aussi aux porcs ou aux chevaux – qui souffrent alors comme l'homme d'une maladie respiratoire –, et même à certains mammifères marins (voir schéma). Durant ces « passages » entre animaux, les virus opèrent entre eux des réassortiments génétiques : le génome du virus A(H1N1) pandémique de 2009 est par exemple un hybride de gènes de virus d'oiseaux, de virus humains et de virus porcins. Un nouveau virus grippal, nommé H3N2v, circule chez le porc et a contaminé des dizaines de personnes aux États-Unis cet été : il ne diffère du virus H1N1 de 2009 que par ses protéines de surface H3 et N2 qui dérivent d'un virus porcine. Lui-même provient de virus humains introduits dans la population porcine au milieu des années 90, car l'homme aussi peut contaminer les animaux... Difficiles à suivre, ces virus de la grippe !

Mutations

Mais revenons à l'oiseau. On pensait jusqu'en 1997 que les virus aviaires n'infectaient pas l'homme mais pouvaient contaminer le porc, qui semblait être l'intermédiaire obligatoire entre l'oiseau et l'homme. Cette année-là, l'épisode de « la grippe du poulet » à Hong-Kong créa la (mauvaise) surprise : des virus aviaires pouvaient directement provoquer des cas humains de grippe, parfois sévères puisque sur les 18 personnes touchées, 6 décédèrent. À partir de 2003, ce virus de la grippe aviaire – H5N1 – fut responsable d'une gigantesque « épizootie » chez les oiseaux, qui périrent par millions. Le nombre d'humains contaminés (par la volaille) est resté limité – quelque 560 personnes en près de 10 ans, dont 330 décès (essentiellement en Égypte, Indonésie et Vietnam). Car heureusement le virus H5N1 ne se transmet pas d'une personne à une autre – sauf dans de très rares cas –, et n'est donc pas source d'épidémie. Jusqu'ici... car l'inquiétude de voir ce virus dit « hautement pathogène » se transmettre plus facilement d'homme à homme s'est ravivée avec des expériences menées récemment chez le furet, le plus proche modèle de l'homme en ce qui concerne l'infection grippale. Elles ont montré qu'il suffisait d'un très petit nombre de mutations du virus H5N1 pour le rendre transmissible d'un furet à l'autre.



> Les espèces naturellement infectées et la transmission inter-espèces des virus grippaux de type A.

ENTRETIEN avec

Sylvie van der Werf

Responsable de l'Unité de Génétique Moléculaire des Virus ARN et du Centre national de référence de la grippe ; coordinatrice du programme européen PREDEMICS.

« Pour ce qui est de la diversité des virus qui existent dans la nature, on ne voit que le sommet de l'iceberg ! »

Vous coordonnez un important programme intitulé « Préparation, Prévision et Prévention des virus zoonotiques émergents » (PREDEMICS) qui regroupe 17 institutions européennes. De quoi s'agit-il ?

L'objectif est de déterminer les facteurs qui vont aboutir à une transmission de virus de l'animal à l'homme, donc à une infection zoonotique, puis éventuellement, à l'établissement d'une chaîne de transmission d'homme à homme, et potentiellement à l'adaptation finale à l'espèce humaine. Le programme se focalise sur quatre exemples de virus aux modes de transmissions différents : par contact, pour les lyssavirus, virus de la rage ; par ingestion d'aliments contaminés, pour le virus de l'hépatite E ; par un vecteur moustique, pour le virus de l'encéphalite japonaise et des virus apparentés (West Nile) ; par aérosol, pour les virus de la grippe A.

Comment allez-vous étudier ces virus ?

D'une part sur des aspects liés à l'environnement, à l'écologie, aux mouvements d'animaux, à leur densité... Par exemple, par l'étude de populations de sangliers qui peuvent varier avec la déforestation ou la reforestation, dans le cas du virus de l'hépatite E ; des mouvements, de la densité de colonies de chauves-souris pour les lyssavirus ou encore de populations de moustiques. Parallèlement, nous nous intéressons aux virus eux-mêmes, en étudiant, par la génétique, l'évolution d'une population virale au fil du temps, en fonction des sites géographiques, mais également chez un individu ou selon les passages d'un hôte à un autre. L'étude des interactions des virus avec l'hôte ou l'exploration de nouveaux principes vaccinaux sont aussi au programme. Enfin, la modélisation va nous permettre de relier toutes les informations obtenues sur les évolutions virales, animales, sur les groupes de virus connus dans une zone géographique, à des données sur les moyens de communication (aérien, ferroviaire, routier...) ou encore à des données climatiques.

Il s'agit donc de faire des prévisions ?

Prévoir à proprement parler, on en est encore loin aujourd'hui. Mais nous espérons identifier des situations plus à risque que d'autres et leur évolution possible selon que l'on modifie tel ou tel élément. Pour détecter les événements en amont, on en revient à la problématique de la qualité de la surveillance, de la diffusion et du partage de l'information. Mais il est clair que mieux nous comprendrons les facteurs de risque de l'émergence, mieux nous pourrions nous prémunir.

Quels sont les virus animaux qui menacent le plus l'homme aujourd'hui ?

Les virus grippaux sont toujours une préoccupation majeure, avec leur fort potentiel pandémique de par leur transmission par aérosol. Nous craignons toujours que le virus de la grippe aviaire H5N1 devienne capable de se transmettre efficacement d'homme à homme et sommes aussi préoccupés par un virus présent chez les porcs, le virus H3N2v, qui a contaminé 300 personnes cet été dans des foires agricoles aux États-Unis. Mais le risque d'épidémies pourrait venir d'Hantavirus par exemple, ou de virus aujourd'hui inconnus. On n'étudie que ce que l'on connaît ! Et pour ce qui est de la diversité des virus qui existent dans la nature, on ne voit que le sommet de l'iceberg !



« Prévoir à proprement parler, on en est encore loin aujourd'hui. Mais nous espérons identifier des situations plus à risque que d'autres et leur évolution possible selon que l'on modifie tel ou tel élément. »

REPÈRES



Rage : les chauves-souris sous haute surveillance

Les chauves-souris hébergent une grande diversité de virus, encore très mal connue. Réservoirs probables du virus Ebola (voir page 11) ou du virus Nipah*, elles sont aussi vraisemblablement les hôtes originels des virus de la rage (lyssavirus). Depuis 1985, seuls quatre cas de rage humaine transmise par ces animaux sont survenus en Europe (Finlande, Écosse, Ukraine, Russie). Mais des dizaines de chauves-souris porteuses de lyssavirus y ont été recensées, y compris en France, et les mesures de surveillance se sont intensifiées. Les chauves-souris pourraient-elles être à l'origine d'une réapparition de la rage en Europe ? Les virus qu'elles hébergent peuvent-ils devenir infectants pour des carnivores ? Hervé Bourhy, responsable de l'Unité de Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte et du Centre national de référence de la rage (également Centre collaborateur de l'OMS), consacre une partie de ses travaux à ces questions : « Dans le cadre du programme PREDEMICS, nous suivons avec des chercheurs espagnols de nombreuses colonies de chauves-souris aux Baléares et en Catalogne, par des méthodes de captures-marquages-recaptures, de prélèvements et de baguages, associées à la modélisation. Nous voulons savoir comment un virus se propage d'une colonie à l'autre, en fonction du temps et du nombre d'individus, pour mieux connaître plus généralement les mécanismes qui conduisent à la propagation des virus dans ces colonies. En parallèle, nous étudions l'évolution de lyssavirus d'autres animaux pour tenter de comprendre ce qui conditionne la capacité de transmission entre espèces. » En attendant d'en savoir plus, toute personne mordue ou griffée par une chauve-souris doit avoir le même réflexe qu'après une morsure par un chien inconnu : se rendre en consultation au centre antirabique le plus proche. Rappelons que la rage est une maladie mortelle à 100% en l'absence de traitement vaccinal.



> La grande sérotine (*Eptesicus serotinus*), présente dans toute l'Europe.

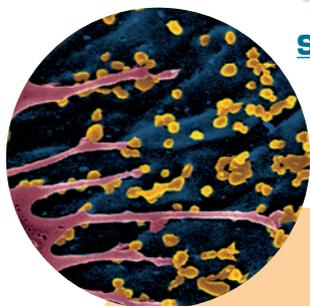
* Le virus Nipah, découvert en Malaisie, a passé la barrière d'espèce en 1998 en infectant d'abord des porcs puis l'homme.



Sauts d'espèces

De telles modifications du génome viral sont généralement nécessaires pour tout passage réussi d'un virus de l'animal à l'homme, qu'on appelle le « franchissement de la barrière d'espèces ». Quelques mutations peuvent par exemple lui donner la capacité de se fixer au récepteur d'une cellule humaine, et d'infecter ainsi cette cellule. Les mécanismes en jeu sont plus nombreux que cela mais, de 1940 à 2004, 84 virus ont ainsi réussi à passer de l'animal à l'homme et à s'installer dans l'espèce humaine. Parmi eux, le virus Chikungunya, transmis par des moustiques (identifié en Tanzanie en 1952), celui de l'hépatite E, isolé en 1955 en Inde, le virus Ebola découvert en République Démocratique du Congo en 1976 (voir page 11), le virus du sida, isolé à l'Institut Pasteur en 1983 (cette maladie n'est plus considérée comme une zoonose aujourd'hui, mais le virus provient des primates, avec un saut d'espèce situé au début du XX^e siècle), ou encore le coronavirus du SRAS transmis à l'homme par des civettes et identifié en Chine en 2002. « Environ 75% des nouvelles maladies qui ont affecté l'Homme ces dix dernières années ont été provoquées par des pathogènes d'origine animale ou des produits d'origine animale », indique l'Organisation mondiale de la santé, qui a un programme commun d'alerte et d'action face aux

principales maladies animales, y compris les zoonoses, avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Si les virus zoonotiques ou menaçant de l'être sont surveillés et étudiés dans les laboratoires de recherche, cela ne doit pas nous empêcher de garder une certaine vigilance vis-à-vis de nos amies les bêtes...



De 1940 à 2004,
84 virus
ont réussi à passer
de l'animal
à l'homme.

> Virus Chikungunya à la surface d'une cellule.

REPÈRES

- > **30 juillet 1858**
Naissance à Beaufort-sur-Gervanne (Drôme).
- > **1882-1886**
Directeur de la léproserie de l'Acarouani en Guyane.
- > **1886-1887**
Thèse de doctorat en médecine sur la lèpre, à Bordeaux.
- > **1890-1894**
Médecin de 2^e classe de la Marine. Muté en Extrême-Orient, il participe aux campagnes de vaccination contre la variole et mène des recherches océanographiques dans le golfe du Tonkin. Rédige en Chine, à Long-Tcheou, des *Notes d'histoire naturelle et médicales*.
- > **1895-1897**
Suit le cours de microbiologie de l'Institut Pasteur puis y mène des recherches sur les coccidies.
- > **1897-1898**
Envoyé aux Indes anglaises par l'Institut Pasteur pour lutter contre la peste. Les *Annales de l'Institut Pasteur* publient ses travaux sur la transmission de la maladie.
- > **1898-1901**
Directeur de l'Institut Pasteur de Saïgon. Chevalier de la Légion d'honneur.
- > **1901-1905**
Mission sur la fièvre jaune au Brésil pour l'Institut Pasteur.
- > **1906-1910**
Professeur à l'École d'application du service de santé des Troupes coloniales (Marseille).
- > **1908-1909**
Mission sur la fièvre jaune en Martinique.
- > **1911-1913**
Directeur de l'Institut impérial de bactériologie de Constantinople.
- > **1914-1917**
Directeur du Service de santé des troupes du groupe de l'Indochine. Quitte les Troupes coloniales.
- > **1919-1947**
Adjoint au maire de Valence, participe à la création de la pouponnière valentinoise et du dispensaire antituberculeux de la Ville.
- > **18 mars 1947**
Décès à Valence (Drôme).



Paul-Louis Simond Le multimissionnaire

Médecin de la Marine, Paul-Louis Simond aura parcouru la planète et étudié nombre de maladies. Après avoir dirigé dès l'âge de 24 ans une léproserie en Guyane, il passe plusieurs années en Indochine où il lutte contre la variole, puis en Chine.

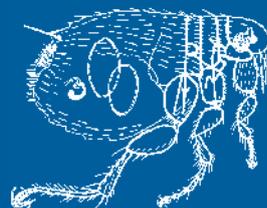
Entré à 37 ans à l'Institut Pasteur, il côtoie le premier cercle des pasteurien, qui l'envoient deux ans plus tard sur le front de la peste aux Indes : il y fait sa découverte majeure, sur le rôle de la puce dans la transmission de la maladie (voir ci-dessous). Il dirige ensuite l'Institut Pasteur de Saïgon au Vietnam. Deux ans plus tard, il participe à une longue mission au Brésil pour étudier la fièvre jaune et suggérer des mesures de prévention. De retour en France, il enseigne à l'École du service de santé des Troupes coloniales à Marseille, puis repart en mission, toujours sur la fièvre jaune, en Martinique. Il s'attaquera ensuite au choléra à Constantinople où il est détaché pour diriger l'Institut impérial de bactériologie, avant d'être nommé à la tête du Service de santé des troupes d'Indochine. Ce sera son dernier séjour hors de la métropole : à 56 ans, en conflit avec les autorités militaires, il quitte les Troupes coloniales, se retire dans sa Drôme natale et s'investit dans la santé publique de sa région.

Si le nom de Paul-Louis Simond signe de nombreux travaux scientifiques, il a aussi été donné à... une dizaine d'orchidées, baptisées par le Muséum de Paris à qui ce passionné de botanique avait fait don de 226 aquarelles d'orchidées d'Indochine accompagnées de ses descriptions manuscrites. Cette fleur est d'ailleurs sur son « ex-libris » aux côtés de la salamandre (pour ses premières recherches à l'Institut Pasteur), du rat, de la puce, et du moustique de la fièvre jaune... ■



DÉCOUVERTE À KARACHI : LA PUCE, VECTEUR DE LA PESTE

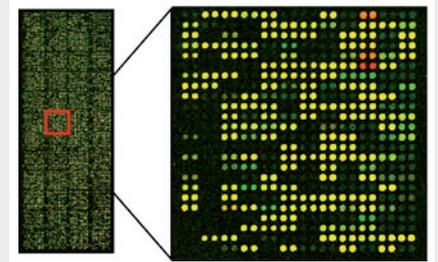
En 1897, à la demande de l'Institut Pasteur, Paul-Louis Simond prend le relais d'Alexandre Yersin pour mener une campagne de sérothérapie contre la peste bubonique dans la région de Bombay aux Indes, frappée par une grave épidémie. Il sillonne la région, les malades affluent, il s'épuise... et il observe. La présence chez certains malades d'une petite cloque (phlyctène) évoquant les suites d'une piqûre d'insecte lui laisse penser que le rat ne transmet pas directement la maladie à l'homme. C'est à Karachi, où il est envoyé plus tard sur une nouvelle flambée de peste, qu'il prouve par une expérience décisive la transmission de la peste par la puce, du rat au rat et par déduction du rat à l'homme. « *Ce jour-là, le 2 juin 1898, j'éprouvais une émotion inexprimable à la pensée que je venais de violer un secret qui angossait l'humanité depuis l'apparition de la peste dans le monde* », écrit-il. En complétant la dératisation par la désinsectisation, sa découverte permit une diminution considérable de la maladie dans de nombreux pays. ■



BIOTECHNOLOGIES

Qu'est-ce qu'une puce à ADN ?

Recherche pharmaceutique, génotypage, diagnostic, contrôle agroalimentaire... Les puces à ADN ou biopuces ont de multiples applications. Nées au milieu des années 90, elles reposent sur une technologie intégrant la micro-électronique, la chimie, l'analyse d'images et la bio-informatique. Elles permettent de détecter très rapidement le matériel génétique d'agents pathogènes ou d'analyser simultanément l'expression de milliers de gènes. Leur principe de base est une réaction au cours de laquelle deux brins d'ADN qui sont complémentaires se lient l'un à l'autre comme les deux faces d'un Velcro : c'est la réaction d'hybridation. Des dizaines de millions de fragments d'ADN peuvent aujourd'hui être contenus dans une puce à ADN d'une surface de 1 cm². Ces fragments appelés « sondes » sont fixés de façon ordonnée sur un support de verre, de silicium, de métal (or, platine) ou encore de plastique. Les « cibles » contenues dans l'échantillon à tester (sang, biopsie, eau, aliment...) sont préalablement marquées avec des fluorochromes. Une fois l'échantillon mis au contact de la puce, puis rincé, celle-ci est scannée au laser et l'image révélée : chaque hybridation est repérée par un point de couleur. L'intensité de ces points lumineux peut permettre, avec un logiciel, d'évaluer le niveau d'expression des gènes. Repérer la présence d'un gène pathologique ou détecter celle d'un virus ou d'une bactérie dans un échantillon humain ou de l'environnement (eau, aliment), regarder l'effet d'un traitement sur l'expression des gènes, analyser le type de tumeur d'un patient atteint de cancer d'après son profil génétique : l'utilisation des puces à ADN a permis de nombreuses avancées. ■



> Une puce à ADN.

SANTÉ DANS LE MONDE

Pourquoi qualifie-t-on de « négligées » certaines maladies tropicales ?

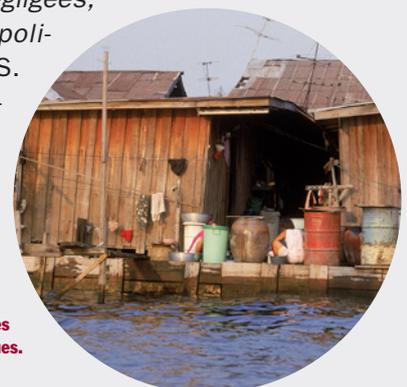


> *Aedes aegypti* femelle gorgée de sang. Moustique vecteur de la dengue.

« Les personnes qui souffrent de maladies tropicales négligées, parce qu'elles n'ont pas un pouvoir politique important, ne constituent pas une priorité pour la santé publique », regrette l'OMS. Absence d'eau salubre, mauvaises conditions de logement et manque de moyens d'assainissement favorisent ces infections qui chaque année, tuent, handicapent ou rendent irrémédiablement invalides des millions de gens, dont beaucoup d'enfants. « Il est toutefois permis de rester optimiste », souligne l'OMS. « En améliorant l'accès à des outils sûrs et d'un bon rapport coût/efficacité, on peut prévenir, éliminer voire éradiquer de nombreuses maladies tropicales négligées. »

*Ces maladies font l'objet de recherches à l'Institut Pasteur.

Dengue*, rage*, trachome cécitant*, ulcère de Buruli*, tréponématoses endémiques (pian), lèpre*, maladie de Chagas*, maladie du sommeil*, leishmaniose*, cysticercose, dracunculose (maladie du ver de Guinée), échinococcose, trématodoses transmises par les aliments, filariose lymphatique, onchocercose (cécité des rivières), schistosomose (bilharziose) et géohelminthiases (vers intestinaux). La plupart de ces noms vous sont inconnus ? Pourtant un milliard de personnes – un septième de la population mondiale – souffrent d'une ou plusieurs de ces 17 maladies tropicales classées « négligées » par l'Organisation mondiale de la santé. Ce sont principalement les plus démunis dans des pays à revenu limité, souvent ceux qui vivent dans des régions rurales reculées, dans des bidonvilles ou dans des zones de conflit.



> Les eaux stagnantes et tous les récipients qui peuvent en contenir sont des gîtes de prédilection pour les larves de moustiques.

PALUDISME

Deux nouvelles molécules inhibent le parasite

Deux molécules capables d'enrayer rapidement et de manière irréversible la croissance du parasite du paludisme *Plasmodium falciparum* durant toutes les phases sanguines de son cycle de vie ont été identifiées à l'Institut Pasteur*, en collaboration avec l'Imperial College de Londres. Elles ont été testées avec efficacité *in vitro* sur *P. falciparum*, parasite qui infecte l'homme, et *in vivo* sur *P. berghei*, parasite du rongeur. Ces deux molécules ciblent des enzymes indispensables au développement des parasites et l'une d'elles semble de plus pouvoir agir durant les autres phases du cycle de vie de *P. falciparum* et sur d'autres espèces de *Plasmodium* qui infectent l'homme. La nouvelle est d'importance car les résistances du parasite aux antipaludiques actuels sont en forte augmentation ces dernières années: le contrôle de la maladie nécessite donc la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de molécules inhibitrices. Rappelons que selon l'OMS, le paludisme a tué un enfant par minute dans le monde en 2010.

* Dans l'Unité de Biologie des Interactions Hôte-Parasite de l'Institut Pasteur (CNRS URA 2581), dirigée par Artur Scherf.

VIRUS

Le temps des litchis

Dans la province de Bac Giang au nord du Vietnam, des épidémies d'encéphalites aiguës chez les enfants coïncidant avec la récolte des litchis (mai-juillet) ont été observées dès la fin des années 90. Une analyse écologique* des données de 2004 à 2009 (facteurs environnementaux, agronomiques, climatiques) vient de confirmer cette étrange association et souligne que les caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques des patients suggèrent une cause virale. « *Le lien entre les litchis et les encéphalites aiguës reste à comprendre* », précise l'étude. « *Un scénario possible serait que les arbres à litchis attirent les chauves-souris, possibles réservoirs de l'agent pathogène en cause. Celles-ci pourraient directement contaminer les fruits par leur salive ou leurs déjections, ou être piquées par des moustiques qui transmettraient le virus à l'homme. Mais ce virus pourrait tout aussi bien être exclusivement humain, et profiter des rassemblements de population occasionnés par la récolte des litchis pour se propager.* » Les chercheurs sont en tous cas sur sa piste... ■



> Récolte de litchis dans la région de Bac Giang au Vietnam.

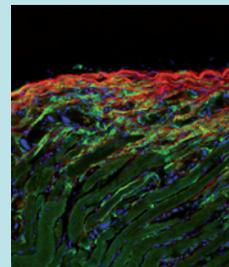
* Menée par l'équipe d'Arnaud Fontanet (unité d'Épidémiologie des maladies émergentes de l'Institut Pasteur) en collaboration avec le National Institute of Hygiene and Epidemiology à Hanoï.

FOCUS

Fibrose: les « mauvaises » cellules identifiées

Les cellules à l'origine de certaines formes de fibrose, cette hypercicatrisation pathologique qui peut provoquer la mort quand elle atteint les organes vitaux, viennent d'être identifiées chez la souris.

Lors d'un traumatisme (blessure, inflammation) les fibroblastes du tissu conjonctif de l'organe atteint prolifèrent en produisant des facteurs de croissance ainsi que de la matrice extra-cellulaire, riche en collagène. Lorsque l'organe régénère normalement, ce tissu de cicatrisation, devenant inutile, est progressivement éliminé. Mais dans certains cas pathologiques, il persiste et remplace le tissu sain: c'est la fibrose. Grâce à des méthodes de visualisation et de traçage génétique chez la souris, des chercheurs* ont pour la première fois pu démontrer l'existence dans la peau et le muscle squelettique de fibroblastes surproducteurs de collagène, produits transitoirement après une blessure aiguë. L'identification de cette classe de fibroblastes « pathologiques » devrait aider à comprendre les mécanismes de régulation mis en échec dans la fibrose, et à envisager une nouvelle approche thérapeutique pour certaines maladies fibrotiques chroniques (sclérodémie systémique, fibrosarcome, fibrose hépatique...). Cibler cette population de fibroblastes « pathologiques » permettrait de minimiser les risques d'affecter les fibroblastes sains et les organes non malades. ■



* Équipe de Robert Weil, dans l'unité de Signalisation moléculaire et activation cellulaire (Institut Pasteur et CNRS).

SÉCURITÉ SANITAIRE MONDIALE

L'OMS et l'Institut Pasteur
alliés contre les épidémies

> Signature du protocole d'accord entre le Dr Keiji FUKUDA, Sous-Directeur général de l'OMS pour la Sécurité sanitaire et l'Environnement et le Pr Alice DAURY, Directrice générale de l'Institut Pasteur.

L'Institut Pasteur et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ont signé, le 13 septembre à Genève, un accord de collaboration dans les domaines de la réponse aux épidémies et de la sécurité sanitaire mondiale : l'Institut Pasteur et les établissements du Réseau International des Instituts Pasteur vont mettre leurs compétences et leur savoir-faire au service des pays, notamment aux ressources limitées, pour les aider à renforcer leurs capacités d'alerte, de diagnostic et de réponse en vue de

faciliter l'application du Règlement Sanitaire International. Créé en 2007 par l'OMS pour mieux gérer les risques de propagation des épidémies, ce règlement demande aux pays de notifier certaines flambées de maladies et certains événements concernant la santé publique. L'accord souligne le rôle incontournable du Réseau International des Instituts Pasteur dans la lutte contre les maladies infectieuses. Avec 8 centres collaborateurs de l'OMS à Paris et 10 dans le reste du Réseau, ces instituts – 32 sur les cinq continents –, situés pour la plupart dans des zones de fortes endémies ou de risque d'émergence, sont souvent en première ligne dans les situations d'urgence épidémique. ■

EN BREF

L'Institut Pasteur
de Côte d'Ivoire
fête ses 40 ans

À l'occasion de son 40^e anniversaire, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI) à Abidjan a inauguré son nouveau laboratoire de sécurité de niveau 3 pour la tuberculose, problème de santé publique majeur en Côte d'Ivoire. « Ce nouvel outil permettra un meilleur diagnostic de la tuberculose chez l'enfant et de la tuberculose multi-résistante », souligne le Dr Mireille Dosso, Directrice de l'Institut. Spécialisé au départ dans les maladies transmises par les vecteurs, notamment la fièvre jaune, l'IPCI est aujourd'hui un partenaire clé du ministère ivoirien de la Santé, impliqué dans la surveillance de plusieurs maladies transmissibles et dans la formation.

ASIE

Maladie « pieds-mains-bouche »
au Cambodge : le virus en cause identifié

La maladie pied-mains-bouche, qui touche principalement les enfants de moins de 5 ans, a récemment émergé au Cambodge. Fièvre, plaies douloureuses dans la gorge, éruptions cutanées (sur les mains, les pieds, le siège), puis éventuellement dégradation de la fonction respiratoire et troubles neurologiques – des complications qui peuvent être mortelles –, caractérisent la maladie. « Après un premier rapport des cliniciens de l'hôpital Kantha Bopha qui, malgré tous leurs efforts, ont déploré le décès de dizaines de jeunes enfants présentant une encéphalite associée à un œdème pulmonaire, l'entérovirus humain de sérotype 71 a été identifié par l'Institut Pasteur du Cambodge », a expliqué le Dr Philippe Buchy, responsable de l'unité de Virologie de l'Institut. « Le virus a ensuite été détecté dans les cas bénins et graves de la maladie pieds-mains-bouche dans de nombreux hôpitaux à travers le pays ». L'analyse génétique, avec les Instituts Pasteur de Shanghai, de Paris et l'Université de Hong Kong, des virus isolés au Cambodge a montré leur similitude avec le génotype C4 des virus isolés en Chine et au Vietnam. Les chercheurs se mobilisent désormais pour identifier les facteurs associés à leur sévérité. « Les espoirs se tournent vers les vaccins et thérapeutiques en cours de développement dans plusieurs pays et dans notre Institut », souligne Ralf Altmeyer, Directeur général de l'Institut Pasteur de Shanghai. ■



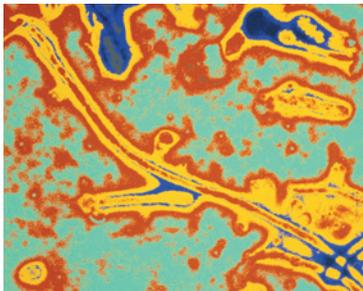
La fièvre Ebola

C'est l'un des virus les plus dangereux de la planète, pouvant être mortel dans 90 % des cas. Incarnation de la peur du danger biologique, le virus Ebola a inspiré de nombreux films catastrophes et sévit toujours dans les forêts tropicales humides d'Afrique centrale.

Il a depuis l'été dernier frappé dans deux pays, sans que les flambées épidémiques soient liées. D'abord en Ouganda, dans le district de Kibaale à 220 km à l'ouest de la capitale Kampala, touchant en août 24 personnes, dont 17 sont décédées. Puis peu après en République démocratique du Congo (RDC) dans le district du Haut-Uélé (Province Orientale): 49 cas, dont plusieurs agents de santé, et 24 décès ont été recensés*.

Plus de 2 000 cas répertoriés

C'est dans ce pays que le virus fut identifié pour la première fois, près de la rivière Ebola, d'où son nom. Il avait alors touché plus de 300 personnes dans le nord du pays, dont 88% moururent. Simultanément, 284 personnes furent infectées par un autre sous-type du virus au Soudan voisin, avec une mortalité de 53%. Depuis, plus de 2 000 cas et 1 500 décès ont été répertoriés en RDC, au Gabon, au Soudan, en Côte d'Ivoire, en Ouganda et au Congo, avec une mortalité variant de 25 à 90% selon les épidémies. Le virus frappe le plus souvent dans des villages isolés à proximité de la forêt ombrophile tropicale, mais pas seulement: l'épidémie très médiatisée survenue en 1995 dans la ville de Kikwit en RDC avait tué 254 personnes. Fièvre, extrême faiblesse, myalgies, puis vomissements, diarrhée, éruption cutanée, insuffisance rénale et hépatique, et dans certains cas, hémorragies internes ou externes, caractérisent l'infection après 2 à 21 jours d'incubation. Aucun traitement spécifique n'existe aujourd'hui, pas plus qu'un vaccin. La première mesure instaurée en cas d'apparition d'un cas de fièvre Ebola est l'isolement, toute personne infectée pouvant transmettre le virus par ses fluides corporels (salive, sueur, sang...).



> Le virus Ebola.

Des chauves-souris frugivores, réservoirs probables du virus

Des animaux sont à l'origine de toute flambée épidémique: les infections humaines ont été constatées après la manipulation de chimpanzés, de gorilles et d'autres singes ou de chauves-souris frugivores, dont certaines seraient les «réservoirs naturels» du virus. Chez les primates, le virus Ebola constitue un problème majeur: il aurait provoqué la mort d'au moins 5 000 gorilles dans les années 1990 et 2000. Bien qu'il n'apparaisse pas aujourd'hui comme une menace hors de la zone dans laquelle il se manifeste, ce virus fait l'objet de nombreuses recherches sur son puissant

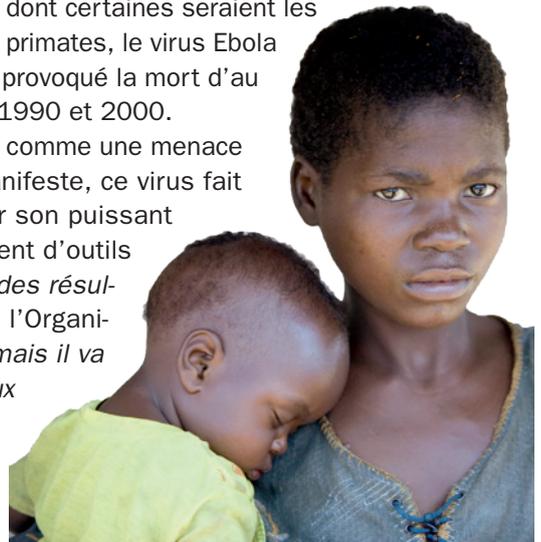
pouvoir pathogène, sa circulation parmi les animaux, ou le développement d'outils thérapeutiques. «*De nouveaux traitements médicamenteux ont donné des résultats prometteurs en laboratoire et sont en cours d'évaluation*», signale l'Organisation mondiale de la santé. «*Plusieurs vaccins sont en cours d'essai mais il va falloir peut-être attendre encore plusieurs années avant que l'un d'entre eux puisse être utilisé*». Reste à espérer que le virus sorte le moins souvent possible de son «réservoir» d'ici là... ■

* Données au 8 octobre 2012 (source: OMS).

> Femme avec son enfant attendant son traitement en République démocratique du Congo.



> Camp d'isolement des malades Ebola en République démocratique du Congo.



Si un cas de fièvre Ebola survenait en France, il serait analysé au Centre national de référence des Fièvres hémorragiques, situé près du laboratoire de haute sécurité P4 Jean Mérieux-Inserm à Lyon, et rattaché à l'Unité de Biologie des Infections virales émergentes de l'Institut Pasteur. Celle-ci étudie les réponses immunitaires durant l'infection par le virus Ebola en collaboration avec le Centre international de recherches médicales de Franceville (Gabon).

CONFÉRENCES

Conférences culturelles

> Jeudi 20 décembre 2012 - 15h00

De Madame Boucicaut à la Duchesse de Windsor: les mères connues ou inconnues de l'Institut Pasteur

Par **Frédéric Grosjean**, Responsable du service des Legs, Institut Pasteur

L'histoire de l'Institut Pasteur est aussi celle des donateurs, présents depuis sa création. Ils ont permis aux chercheurs d'avoir les moyens de contribuer à l'amélioration de la santé par des découvertes scientifiques majeures.

> Mardi 15 janvier 2013 - 15h00

Roux, Calmette, Yersin: trois grandes figures pasteurienne

Par **Annick Perrot**, Conservateur honoraire du Musée Pasteur

Découvrez les premiers disciples de Pasteur, dont les noms sont attachés à trois grandes maladies redoutables: la diphtérie, la tuberculose et la peste. Leurs parcours témoignent du souci constant voulu par Pasteur d'être au service de la Santé des hommes.

Conférence scientifique

> Mardi 12 février 2013 - 14h30

Listeria monocytogenes: des aliments au cerveau

Par **Marc Lecuit**, responsable du Groupe à 5 ans Microorganismes et Barrières de l'hôte

Listeria monocytogenes est une bactérie qui peut être présente dans de nombreux aliments. L'ingestion d'aliments contaminés peut conduire à une infection mortelle dans 30% des cas: la listériose. Découvrez l'enjeu des recherches sur la bactérie en cause.

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, Antoine Huot-Marchand

Rédactrice en chef: Corinne Jamma

Ont participé à la rédaction de ce numéro:

Sylvain Baize, Eliane Coeffier, Jean-Yves Coppée, Marion Doucet, Stéphane Grangier, Dr Catherine Goujon, Juliette Paireau, Annick Perrot

Direction artistique, réalisation: BRIEF

Crédit photos: Institut Pasteur, OMS/ Christopher Black, Unité Pathologie des Animaux Sauvage/Anses Nancy, DR.

Impression: Edipro

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

dons@pasteur.fr - www.aiderpasteur.fr

GÉNÉROSITÉ

Un don « Sans gêne »

L'œuvre *Sans gêne* offerte par l'artiste Fabrice Hyber à l'Institut Pasteur a été inaugurée le 2 octobre dernier.

Située dans le grand atrium de 25 mètres de haut du tout nouveau Centre de recherche sur les maladies émergentes*, elle se déroule sur une surface de 180 m², où sont agencés les dessins effectués sur des carreaux peints et cuits à Sèvres-Cité de la céramique. « L'idée était de dessiner, sans gêne, tout ce qui me passe par la tête à propos des sciences », souligne Fabrice Hyber. « Mon engagement, à Pasteur, a été de proposer des images encore moins attendues, mêlant médecine et astrophysique, physique et télépathie ou encore commerce et génétique. Le mur de l'ascenseur, support de *Sans gêne*, me fait penser à la double hélice d'ADN: une grande échelle, un story-board géant de cinq étages ». Fabrice Hyber, un des artistes français majeurs sur la scène internationale de l'art contemporain, a proposé ce don à la suite de son exposition *Pasteur Spirit* à l'Institut Pasteur en juillet 2010.

* Voir notre dossier Défier les maladies émergentes, La lettre de l'Institut Pasteur n°78.



Pasteurdon 2012

Merci!

Grâce aux généreux donateurs, l'édition 2012 du Pasteurdon, qui s'est tenue du 12 au 14 octobre dernier, a permis à l'Institut Pasteur de recueillir plus d'un million d'euros de promesses de dons.

Alexandra Lamy, les chaînes de la TNT et de nombreux partenaires ont joué un rôle crucial dans cette importante mobilisation au bénéfice de nos chercheurs.



PASTEURDON
du 12 au 14 octobre
pasteurdon.fr



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

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

OUI, je profite de cet envoi pour renouveler mon soutien aux chercheurs de l'Institut Pasteur. Je fais un don de :

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

Par carte bancaire N°

3 derniers chiffres situés au dos de votre carte

Expire fin :

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 sans avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public.

Mes coordonnées :

Nom

Prénom

Adresse

Date et signature obligatoires

11FL79

AGRÉÉE PAR



Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir dons et legs