

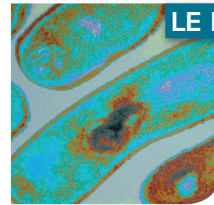
HISTOIRE P.7

François Jacob



INTERNATIONAL P.10

L'Institut Pasteur de Shanghai s'agrandit



LE POINT SUR P.11

La listériose

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations – Septembre 2013

82

FOCUS

▶ p. 9

MORT EN DIRECT DU PARASITE DU PALUDISME

L'analyse de l'attaque du parasite du paludisme par les défenses de l'organisme grâce à l'imagerie *in vivo* donne des pistes pour orienter la recherche vaccinale.

BILLET



ENCORE MERCI



Mon mandat de Directrice générale de l'Institut Pasteur s'achèvera le 30 septembre prochain et je tenais à vous dire, chers

donateurs, à quel point votre présence a compté pour moi durant ces huit années. Vous savoir si nombreux à aider nos chercheurs et à partager leurs espoirs pour notre santé est une immense motivation pour tous les pasteuriens, dont je suis. Nous aussi sommes engagés envers vous. Nous vous devons l'information sur nos recherches, grâce à *La lettre de l'Institut Pasteur* et à notre site internet, et la transparence sur nos comptes, comme en témoigne *l'Essentiel* ci-joint. Je suis heureuse d'avoir participé à cette belle relation entre l'Institut Pasteur et vous, et ne doute pas un instant que mon successeur, le Pr Christian Bréchet, sera attentif à ce lien précieux. Encore merci pour votre fidélité.

Alice Dautry,
Directrice générale de l'Institut Pasteur

Les maladies tropicales



> Étude de la transmission du paludisme au Niger par le CERMES (Réseau International des Instituts Pasteur)

Synonymes pour beaucoup de chaleur, de végétation luxuriante et d'attrait exotique, les tropiques font souvent rêver. Ceux qui s'y rendent (voyageurs ou expatriés) réalisent, au vu des prescriptions de leur médecin, qu'une série de maladies dont on entend bien peu parler dans nos contrées les guettent. Sur l'ordonnance : vaccins contre la fièvre jaune, éventuellement contre la rage, l'encéphalite japonaise pour des séjours en Asie, la typhoïde, l'hépatite A, traitement préventif du paludisme... Sans compter qu'il leur est rappelé de consulter rapidement au retour en cas de fièvre ou autres symptômes inexplicables.

99% des décès d'enfants ont lieu dans les pays en développement

Mais ce n'est là qu'un petit aperçu des dizaines de maladies qui menacent, au quotidien, les populations de la zone intertropicale,

>> suite p. 2

●●● en Afrique sub-saharienne, en Asie du Sud-Est ou en Amérique latine. Des dizaines de maladies infectieuses en grande partie responsables de la mortalité infantile dans le monde : plus de 10 millions d'enfants de moins de 5 ans meurent chaque année, 8 millions avant leur premier anniversaire ; 99% de ces décès ont lieu dans des pays en développement, majoritairement situés entre les deux tropiques. Les causes de l'importante concentration d'infections diverses dans cette zone sont multiples. Le climat chaud et humide et la saison des pluies favorisent un certain nombre d'infections, en particulier les maladies à vecteurs, comme la dengue, la fièvre jaune ou le paludisme transmis par des moustiques. Certaines d'entre elles sortent d'ailleurs de ces frontières avec le réchauffement climatique. Les problèmes d'hygiène – manque de tout-à-l'égout, d'eau potable –, à l'origine de contaminations par de nombreux agents pathogènes, sont aussi un facteur majeur d'infections dans cette région du monde qui regroupe une majorité de pays défavorisés.



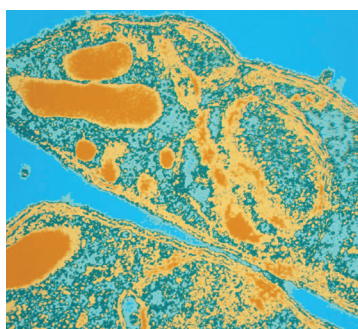
200 millions de cas de paludisme chaque année dans le monde

Ces pays peuvent-ils sortir de leur pauvreté, au vu des fléaux sanitaires qui frappent leurs habitants ? Rien qu'en Afrique sub-saharienne, on estime qu'environ 500 millions de personnes sont directement exposées au risque de maladies infectieuses tropicales ou de maladies de la pauvreté : maladies respiratoires aiguës, maladies diarrhéiques, maladies transmises par des vecteurs et toute une gamme de maladies tropicales inconnues de beaucoup d'entre nous. Parmi les grands fléaux qui touchent ces pays – la tuberculose, le sida, le paludisme –, seul ce dernier est spécifiquement tropical, son vecteur, le moustique anophèle, étant endémique des pays du Sud. Comme d'autres maladies, le paludisme est un frein majeur au développement : il réduit à lui seul le taux annuel de croissance économique des pays africains de 1,3%.



Paludisme : surveiller la résistance des parasites aux traitements

AVANCÉE PASTEUR



> *Plasmodium* (agent du paludisme)

2005 : des scientifiques des Instituts Pasteur de Paris et de Cayenne tirent la sonnette d'alarme. Des parasites du paludisme isolés en Guyane française montrent une sensibilité *in vitro* très réduite aux artémisinines, la dernière génération de médicaments antipaludéens. Les parasites étant déjà devenus dans de nombreuses régions du monde résistants aux autres classes d'antipaludéens – dérivés de la quinine – la nouvelle est inquiétante. En cas de résistance des *Plasmodium* (parasites du paludisme) aux artémisinines, plus rien ne permettrait de traiter les malades. En 2008, en Asie du Sud-Est, dans l'Ouest du Cambodge, à la frontière de la Thaïlande, une baisse de l'efficacité thérapeutique de l'artémisinine est observée chez les patients. Ce phénomène s'est aujourd'hui étendu à la Birmanie et au Vietnam.

Comment le surveiller ? L'Institut Pasteur du Cambodge, en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris, vient de développer un test qui permet de mesurer cette perte de sensibilité, par une mise en culture des parasites, et il est sur la piste de marqueurs chez le parasite qui permettraient d'analyser plus facilement les échantillons. « Il faut limiter ces foyers pour éviter que des souches résistantes ne migrent en Afrique, comme ça s'est passé pour la résistance à la chloroquine », explique Odile Puijalon, responsable de l'unité d'immunologie moléculaire des parasites. « Et accroître la surveillance. C'est dans cet objectif que nous allons proposer le nouveau test aux Instituts Pasteur d'Afrique, pour que puissent être identifiées au plus tôt d'éventuelles baisses de sensibilité des parasites à l'artémisinine. »

REPÈRES



> Trypanosomes normaux (rouges) et mutants (verts), incapables de construire leur flagelle.

De la maladie du sommeil aux ciliopathies

À l'Institut Pasteur, l'étude du parasite d'une "maladie tropicale négligée" sert aussi à celle de maladies génétiques qui touchent, dans leur ensemble, une personne sur 500 dans les pays occidentaux. Cet exemple illustre à quel point la recherche peut servir même au-delà de l'objet sur lequel elle est apparemment tournée. L'unité de Biologie cellulaire des trypanosomes, équipée d'un insectarium contenant quelque 4 000 mouches tsé-tsé, vectrices du parasite, est l'un des rares laboratoires en France à travailler sur la trypanosomiase africaine humaine ou maladie du sommeil. Cette maladie, qui touche au moins 100 000 personnes par an, est redoutable, car mortelle si elle n'est pas traitée. Les médicaments actuels ont des effets secondaires majeurs ou montrent une baisse d'efficacité du fait d'une résistance croissante des parasites. L'équipe de Philippe Bastin à l'Institut Pasteur s'est spécialisée dans l'étude de la phase précoce de l'infection, dont on ne sait presque rien, et dans celle du flagelle du

parasite, qui comme un spermatozoïde, se déplace grâce aux mouvements de cet appendice. « On suspecte d'ailleurs le flagelle de permettre au parasite d'échapper à la phagocytose par certaines cellules du système immunitaire », explique Philippe Bastin. « C'est un sujet d'étude complexe : un flagelle contient 500 protéines. Il y a certainement parmi elles d'éventuelles cibles thérapeutiques et même diagnostiques. » Plus étonnant, le flagelle du trypanosome – l'agent de la maladie du sommeil – est aussi utilisé comme modèle des cils et flagelles du corps humain. De nombreuses cellules du corps – dans l'œil (cônes et bâtonnets), les reins, le cerveau... – possèdent un ou plusieurs cils. L'atteinte de ces cils déclenche des maladies nommées ciliopathies dont une douzaine est aujourd'hui connue. En introduisant la mutation génétique en cause chez les patients dans le trypanosome, on peut reproduire au niveau de son flagelle les défauts des cils des cellules touchées. Des études sont par exemple en cours avec l'hôpital Necker à Paris sur des maladies du rein (les "nephronophoses") qui touchent les enfants et les adolescents. ■



Malgré les progrès de la prévention par moustiquaire (voir Entretien p.5), 200 millions de cas et plus de 600 000 morts sont encore répertoriés chaque année dans le monde. Or, il n'existe toujours pas de vaccin contre cette infection et les parasites montrent des signes de résistance face à la dernière génération de médicaments antipaludéens (voir encadré p.2).

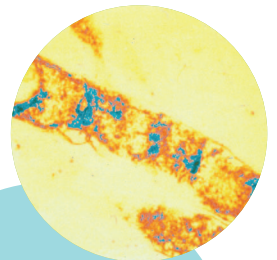
Maladies tropicales négligées : 1 milliard de personnes concernées

À côté de ces grandes pathologies, contre lesquelles les efforts internationaux se sont concentrés, de nombreuses maladies qui n'entraînent pas autant de morts mais sont souvent sources de souffrances, de handicaps et d'incapacités diverses, restent dans l'ombre. Touchant préférentiellement les zones rurales isolées ou les bidonvilles, elles sont appelées "maladies tropicales négligées". Pour l'Organisation mondiale de la santé, qui en répertorie 17, « elles gâchent la vie d'un milliard de personnes et mettent en péril la santé de plusieurs millions d'autres ». On peut citer parmi elles l'ulcère de Buruli, une maladie en expansion actuellement présente dans 33 pays d'Afrique, des Amériques et du Pacifique occidental. Il se manifeste par des ulcérations terribles sur les membres qui, au-delà du préjudice esthétique, peuvent conduire à des restrictions des mouvements et à des incapacités irréversibles.

Encore 200 000 nouveaux cas annuels de lèpre

Ces lésions sont provoquées par une bactérie proche de celle de la lèpre, une maladie pouvant être guérie aujourd'hui mais qui est loin d'avoir disparu avec plus de 200 000 nouveaux cas chaque année. Moins connues, deux infections – l'onchocercose et le trachome – sont à elles deux la première cause de cécité dans le monde. La maladie du sommeil (voir encadré ci-dessus), transmise

> *Mycobacterium leprae* (agent de la lèpre)



17 maladies tropicales négligées font toujours des ravages dans le monde



> Paysage typique de zones de transmission de l'ulcère de Buruli.

par la mouche tsé-tsé, entraîne un affaiblissement sévère et s'avère presque toujours mortelle en l'absence de traitement, tout comme la rage, encore très présente dans le monde. La leishmaniose, dans sa forme cutanée, laisse des cicatrices profondes et définitives. Dans sa forme la plus grave, viscérale, les organes internes sont touchés et la mort survient rapidement s'il n'y pas de traitement. La maladie de Chagas, qui n'existe qu'en Amérique latine, peut entraîner chez le jeune adulte des cardiopathies qui mènent à l'incapacité de travailler : au Brésil, on estime que l'absentéisme des travailleurs touchés par cette maladie représente au minimum une perte de 5,6 millions de dollars chaque année. Parmi les maladies tropicales négligées, beaucoup enfin sont dues à des vers (l'onchocercose citée plus haut, la bilharziose, la maladie du ver de Guinée, la filariose lymphatique...) et altèrent la santé de millions de personnes.

Des maladies mal connues

« Parce que ces maladies ne menacent que des régions pauvres, le reste du monde est peu au courant de leur existence » a souligné le Dr Margaret Chan, Directrice générale de l'OMS. « Les populations touchées les craignent beaucoup mais elles sont peu connues et mal comprises par les autres. Les besoins en termes de prévention et de traitement sont énormes mais les personnes touchées sont pauvres et n'ont donc que peu accès aux interventions et aux services nécessaires pour en bénéficier. Ajoutons que l'industrie est donc peu encline à investir dans la mise au point de produits nouveaux ou meilleurs contre des maladies liées à la pauvreté sachant que les patients n'auront pas les moyens de payer. »



Diagnostic express!

AVANCÉE PASTEUR

Pour traiter au mieux une maladie, il faut la diagnostiquer au plus vite. Et si possible, surtout dans les pays défavorisés et face à des patients vivant dans des zones reculées, le plus simplement possible, c'est-à-dire sans nécessité de laboratoire équipé ni de matériel sophistiqué. Grâce à une technologie développée à l'Institut Pasteur, ce défi a pu être relevé pour plusieurs maladies : peste, choléra, différents types de méningites, forme épidémique de la shigellose, une maladie diarrhéique très répandue. À chacune de ces maladies correspond un test sur "bandelettes" utilisable au chevet du malade, que l'on met au contact des liquides biologiques et qui révèle le diagnostic en une dizaine de minutes. Créée en 2011, une start up de l'Institut Pasteur, BioSpeedia, va permettre la mise à disposition de ces tests rapides en lançant la fabrication et la production des bandelettes. Parmi les derniers tests qui seront mis au point, l'un permettrait de diagnostiquer simultanément différentes causes de diarrhées. Et le premier test sur bandelettes d'un parasite pourrait voir le jour. Il s'agit de diagnostiquer l'amibiase, une infection qui toucherait 50 millions de personnes chaque année dans le monde, dont 100 000 au moins souffriraient d'abcès hépatiques potentiellement mortels, le parasite pouvant s'enkyster dans le foie. « Il a été très compliqué de mettre au point un test sur bandelettes pour *Entamoeba histolytica*, car un parasite est persistant et plus complexe qu'une bactérie », souligne Nancy Guillen, responsable de l'unité de Biologie cellulaire du parasitisme. « Mais nous avons désormais un prototype, qu'il va falloir éprouver en zone d'endémie. Un tel test serait très utile pour la lutte contre l'amibiase : il permettrait d'identifier les "porteurs sains", ceux qui ne sont pas malades mais contribuent à la transmission de la maladie en excréant le parasite. Ils ont été évalués à 20% de la population en Inde, 8% au Mexique... »



> L'utilisation de bandelettes sur le terrain.

ENTRETIEN avec

Philippe Sansonetti

Professeur à l'Institut Pasteur et au Collège de France, Responsable de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire de l'Institut Pasteur.

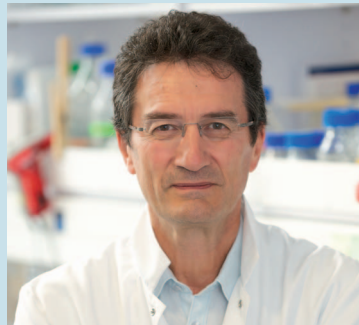
“ Il est de la responsabilité des pays industrialisés de faire avancer les connaissances et le développement d'outils de lutte contre les maladies des pays défavorisés. ”

Quels progrès ont été réalisés face aux maladies qui frappent les pays du Sud ?

Pour les trois grandes maladies qui sévissent dans ces régions – paludisme, sida et tuberculose – les efforts en termes de recherche et d'actions sur le terrain ont été considérables, et les progrès majeurs. La transmission du paludisme a été réduite grâce aux moustiquaires imprégnées d'insecticides, la tuberculose est mieux soignée grâce aux traitements courts accompagnés d'un vrai suivi thérapeutique des patients, la campagne de mise en place des traitements antirétroviraux pour le VIH a eu le mérite de soigner les gens et de diminuer considérablement la transmission du virus, pas seulement de la mère à l'enfant mais aussi entre adultes. Maintenant, il faut surtout garder le cap et continuer. Mais ceci ne doit pas laisser dans l'ombre toutes les autres maladies qui ne sont pas un risque majeur pour les pays occidentaux, souvent appelées “négligées”.

Qu'en est-il justement pour ces maladies négligées ?

La lutte contre les maladies infectieuses, c'est comme les guerres, il y a tellement de morts qu'on finit par ne même plus voir les chiffres... Alors, plutôt que de ressasser en permanence qu'il y a “des centaines de millions de personnes” touchées par ces maladies, le concept de maladies “négligées” est apparu. Le qualificatif a entre autres le mérite d'attiser notre mauvaise conscience et d'appeler notre réflexion. Et ces maladies ont de ce fait gagné en visibilité. L'épidémiologie en santé publique a aussi changé les choses, apportant de nouvelles méthodes pour évaluer le poids des maladies. On avait



« La mortalité d'une maladie n'est que la partie émergée de l'iceberg. Il faut considérer la morbidité, tout ce qui est retard scolaire, immobilisation des parents à la maison, des mamans en particulier, incapacités de travail... »

tendance à considérer une maladie infectieuse uniquement en termes de mortalité. Mais la mortalité n'est que la partie émergée de l'iceberg! Il faut considérer la morbidité et ses conséquences directes, financières pour les familles et les états, et indirectes: retard de croissance, retard scolaire, immobilisation des parents à la maison, des mamans en particulier, incapacités de travail. Un enfant malade a un impact sur l'ensemble de la famille et de la collectivité... Cette prise en compte a permis de jeter un coup de projecteur sur certaines maladies et de lancer de nouveaux programmes de recherche.

A-t-on avancé concrètement ?

Plusieurs initiatives intéressantes, basées sur des partenariats publics/privés, ont été menées. Par exemple, l'essai d'éradication de l'onchocercose ou cécité des rivières, né de partenariats entre l'Organisation mondiale de la santé, des ONG et des industriels de la pharmacie. Dans certaines zones d'Afrique sub-saharienne, la maladie a pu être éradiquée. Une variante est le modèle DNDi, une ONG dont l'Institut Pasteur est l'un des fondateurs, qui va chercher chez des partenaires industriels des médicaments oubliés ou destinés à d'autres maladies, mais efficaces contre telle ou telle maladie négligée, relançant ainsi une filière de production. C'est ce qui a été fait pour la maladie du sommeil. Tout cela nécessite bien sûr une volonté forte, des moyens financiers, l'association de différents acteurs. Mais grâce à de telles initiatives, petit à petit, les choses s'améliorent.

Quel est l'enjeu de l'engagement de l'Institut Pasteur en matière de maladies tropicales*, et plus largement de l'ensemble des chercheurs étudiant ces pathologies ?

Plus de 90% des maladies infectieuses surviennent dans les régions tropicales. Il y a peu de chances pour que les pays concernés puissent rapidement prendre en main la recherche fondamentale nécessaire autour de ces agents infectieux. Il est donc de la responsabilité des pays industrialisés, incontestablement, de faire avancer les connaissances et le développement d'outils de lutte contre les maladies des pays défavorisés.

*Plus d'une trentaine d'unités de recherche de l'Institut Pasteur est impliquée dans l'étude de ces maladies.

REPÈRES



FIÈVRE DE LASSA: DES RECHERCHES HAUTEMENT SÉCURISÉES



Un agent responsable de fièvre hémorragique a fait plusieurs fois la Une de l'actualité lors de flambées épidémiques: le redouté virus Ebola. Un virus beaucoup plus répandu et pourtant moins connu, à l'origine de fièvres analogues, le virus de Lassa, sévit dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest (Nigeria, Guinée, Libéria, Sierra Leone...): il infecte 300 000 personnes par an, et en tue près de 6 000. Le tiers des survivants présente de graves séquelles (surdité, myocardites...). C'est un rongeur qui véhicule ce virus, qu'il relargue dans ses excréments. L'homme se contamine en inhalant les poussières – en balayant la case par exemple – et parfois par contact rapproché avec un malade. Comme le virus Ebola, le virus de Lassa doit être manipulé dans un laboratoire de haute sécurité de niveau 4 – il n'en existe qu'un en France, le laboratoire P4 Jean Mérieux-Inserm situé à Lyon (voir photo ci-contre). L'unité de Biologie des infections virales émergentes de l'Institut Pasteur, spécialisée dans l'étude des fièvres hémorragiques virales, y mène ses travaux sur la fièvre de Lassa. « Nous cherchons à comprendre ce qui rend le virus en cause pathogène, en le comparant à un autre virus proche, le virus Mopeia, isolé chez le même rongeur, mais qui visiblement ne déclenche pas de maladie », explique le responsable de l'unité, Sylvain Baize. « En étudiant les facteurs du virus impliqués, nous espérons identifier des cibles thérapeutiques, car aucun antiviral adaptable sur le terrain n'est aujourd'hui disponible ».

Un médicament efficace bénéficierait à des dizaines de milliers de personnes... ■



Selon la fondation DNDi* en effet, sur 1 556 nouveaux médicaments autorisés entre 1975 et 2004, seul 21 étaient destinés aux maladies tropicales et à la tuberculose, soit 1,3%... Mais les solutions pour la lutte contre ces maladies ne résident pas tant au niveau des industriels qu'à celui des États, au Sud comme au Nord. Ce qui paraît certain, c'est que la pauvreté favorise la présence et la propagation de ces maladies qui, à leur tour, aggravent et entretiennent le dénuement dans lequel vivent les communautés touchées.

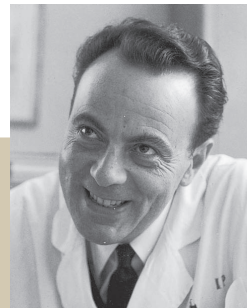
Briser le cercle vicieux des maladies infectieuses et de la pauvreté

Il est difficile selon l'OMS de « briser le cercle vicieux des maladies infectieuses et de la pauvreté. Il est urgent de faire des recherches pour mettre au point des outils et stratégies plus efficaces, lutter contre les maladies infectieuses des pauvres et ainsi contribuer à la réalisation des Objectifs du Millénaire pour le Développement (...) La recherche est une composante cruciale pour l'amélioration de la santé, mais aussi pour le développement économique et humain. » Face à chacune des maladies citées dans ces lignes, les recherches qui permettront de trouver des outils de lutte, soit absents, soit à améliorer, soit, comme pour les tests diagnostiques, à adapter aux conditions d'utilisation sur le terrain (voir encadré p.4), sont souvent menées par une petite poignée de laboratoires dans le monde. Une petite communauté de chercheurs qui détient les clés futures d'une santé meilleure dans une partie du monde bien souvent délaissée.

> Lessive à Bobo Dioulasso, au Burkina Faso.



*L'Institut Pasteur est membre fondateur de DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative: initiative des médicaments pour les maladies négligées), créée en 2003.



REPÈRES

> 17 juin 1920

Naissance à Nancy (Meurthe-et-Moselle).

> 1940

Quitte la France en juin pour rejoindre les Forces françaises libres à Londres.

> 1947

Thèse de médecine sur les propriétés de la tyrothricine, un antibiotique.

> 1950

Entre dans le service de physiologie microbienne de l'Institut Pasteur, dirigé par André Lwoff.

> 1954

Thèse de doctorat en biologie sur la lysogénie bactérienne. Début d'une fructueuse collaboration à l'Institut Pasteur avec Élie Wollman, sur la nature des relations entre prophage et matériel génétique de la bactérie.

> 1960-1991

Chef du service de génétique cellulaire.

> 1964-1991

Professeur au Collège de France, chaire de génétique humaine.

> 1965

Prix Nobel de médecine avec André Lwoff et Jacques Monod « pour leurs découvertes sur la régulation génétique de la synthèse des enzymes et des virus ».

> 1976

Élu à l'Académie des sciences.

> 1982-1988

Président du Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur.

> 1996

Élu à l'Académie française.

> 2007-2011

Chancelier de l'Ordre de la Libération.

> 19 avril 2013

Décès à Paris.

François Jacob Homme d'honneurs

François Jacob ne se destinait pas à une carrière de biologiste: il rêvait d'être chirurgien. Mais la guerre survint, en 1940, lors de ses études à la Faculté de médecine de Paris. Il a 20 ans et décide de rejoindre les Forces françaises libres à Londres où il trouve le Général de Gaulle « imposant comme une cathédrale gothique ». Officier du Service de santé des armées, François Jacob participe à des opérations militaires en Afrique puis passe dans la 2^e DB. Grièvement blessé en Normandie par une soixantaine d'éclats d'obus aérien, il passe sept mois à l'hôpital. Il obtient sa thèse de médecine en 1947 mais doit renoncer à la chirurgie à cause de ses blessures de guerre. Il s'essaye à différents métiers puis se tourne vers la biologie « par nécessité intérieure et hasard extérieur », dira-t-il dans son autobiographie (*La statue intérieure*). « À mon entrée au laboratoire d'André Lwoff à l'Institut Pasteur, je me suis trouvé dans un univers inconnu. Un univers fait d'imagination sans limite et de critique sans fin, où le jeu consistait à inventer sans cesse un monde possible, ou un morceau de monde possible, pour le confronter au monde réel. » Nous sommes en 1950. François Jacob fera toute sa carrière à l'Institut Pasteur, dont il présidera un temps le Conseil d'Administration.



En 1965, il reçoit avec André Lwoff et Jacques Monod le prix Nobel de médecine pour avoir découvert des principes clés de la régulation des gènes, qui poseront les fondements de la biologie moderne. Il occupe la chaire de génétique cellulaire au Collège de France de 1964 à 1991, est élu à l'Académie des sciences puis à l'Académie française. Ancien résistant honoré (Grand-croix de la Légion d'honneur, Compagnon de la Libération, Grand officier de l'ordre national du Mérite, Croix de guerre avec palmes, Médaille coloniale), amateur de peinture, humaniste, François Jacob fut aussi un penseur renommé, avec ses essais *La logique du vivant* et *Le jeu des possibles*. Le 14 novembre dernier, il participait avec émotion à l'inauguration du dernier né des bâtiments de l'Institut Pasteur baptisé... François Jacob. ■

AU BON ENDROIT, AU BON MOMENT

François Jacob déclarait en introduction de sa conférence du Nobel le 11 décembre 1965 :

« Si je me trouve ici aujourd'hui, associé à André Lwoff et à Jacques Monod dans ce très grand honneur qui nous est fait, c'est bien parce qu'en 1950, lorsque j'ai débuté dans la recherche, j'ai eu la fortune d'arriver au bon endroit et au bon moment. Au bon endroit parce que là, dans les combles de l'Institut Pasteur, surgissait une discipline nouvelle dans une atmosphère faite d'enthousiasme, de critique lucide, de non conformisme et d'amitié. Au bon moment parce qu'alors la biologie, en pleine effervescence, changeait ses modes de pensée, découvrait dans les microorganismes un matériel neuf et simple, se rapprochait de la physique et de la chimie. Rare instant où l'ignorance peut devenir vertu. »



BIOLOGIE

Qu'est-ce qu'un parasite ?

Un parasite vit aux dépens d'un hôte qui lui fournit un environnement et les éléments nutritifs nécessaires à sa survie. Cet hôte en pâtit à des degrés plus ou moins graves. Le mode de vie parasitaire est partagé par de nombreux êtres vivants, qui appartiennent à quatre grands groupes :

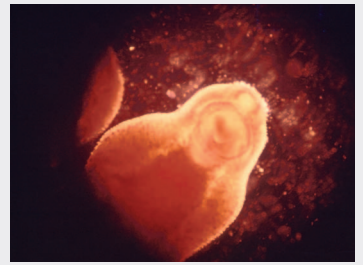
- **Les Protozoaires**, des êtres à une seule cellule, capables de mouvements : les parasites de la leishmaniose, du paludisme, de l'amibiase, de la maladie du sommeil... en font partie.
- **Les Helminthes** ou vers, comme les ténias, qui peuvent mesurer plusieurs mètres, les filaires ou les vers de la bilharziose (10 à 30 millimètres de long).
- **Les Fungi** ou micromycètes, des champignons microscopiques qu'on trouve sous forme de spores ou de filaments, comme ceux responsables des candidoses.
- **Des êtres plus complexes**, comme certains insectes ou des arachnides sous leur forme adulte, larvaire ou par leurs œufs. Parmi eux, le pou (un insecte) ou les parasites de la gale (des acariens microscopiques).

Il est donc impossible, au vu de cette diversité, de dresser le portrait type du parasite. Sa taille peut dépasser

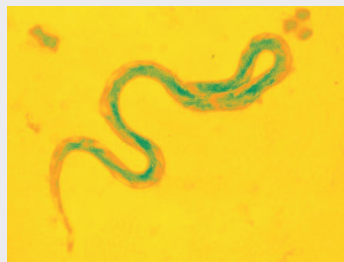
10 mètres : c'est le cas du *Tænia*, plus connu sous le nom de "ver solitaire", ou se limiter à quelques micromètres (agent du paludisme). Les parasites peuvent vivre à l'intérieur des organismes (endoparasites) ou, comme les poux, seulement à leur surface (ectoparasites). Tous n'ont pas les moyens de se déplacer par eux-mêmes (et sont éventuellement transportés par voie aérienne, intestinale ou sanguine), mais certains ont la faculté de ramper, d'avancer grâce à des pseudopodes (les amibes), des ventouses (le parasite de la bilharziose), des flagelles (l'agent de la maladie du sommeil). Ils peuvent contaminer l'homme par voie orale (douves), à travers la peau (bilharzies), par voie aérienne (champignons microscopiques), sexuelle (*Trichomonas*), par piqûres d'insectes (filaires, parasite du paludisme), par déjections (maladie de Chagas) ou sécrétions d'insectes hématophages, de la mère à l'enfant... Des millions d'individus dans le monde hébergent des parasites, avec des conséquences parfois bénignes, mais souvent dramatiques. ■



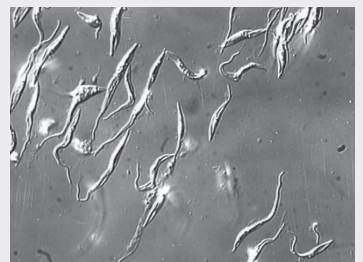
> Pou.



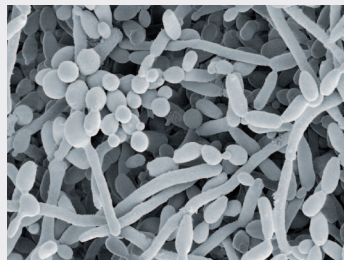
> Parasite de la Bilharziose (tête et ventouse).



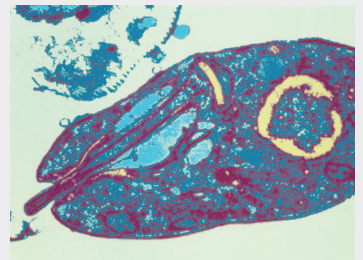
> Filaire loa loa.



> Trypanosoma cruzi (maladie de Chagas).



> Candida albicans.



> Leishmania (Leishmaniose)

MALADIE ÉMERGENTE

Que sait-on du virus de la grippe aviaire A(H7N9) ?

Fin mars 2013, la Chine rapportait à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) les premiers cas d'infections humaines par le virus grippal A(H7N9).

Auparavant, ce virus n'avait été isolé que chez des oiseaux. Fin mai, 132 cas humains dont 37 mortels étaient recensés. Tous s'étaient produits dans plusieurs provinces de la Chine orientale, sans lien apparent entre eux. Les personnes touchées tombaient gravement malades, développant une pneumonie sévère qui nécessitait le plus souvent

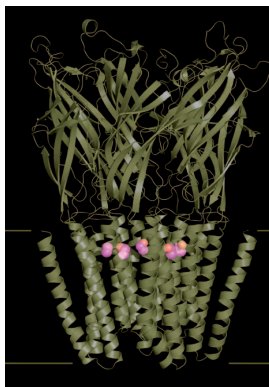
un placement en soins intensifs. Ces cas n'ont jamais été associés à des flambées épidémiques chez l'animal ou à une exposition manifeste à des animaux. Aujourd'hui, l'origine de l'infection et le mode de transmission restent inconnus. « Jusqu'ici, rien n'indique l'existence d'une transmission interhumaine durable » indique l'Organisation mondiale de la santé qui précise : « Tant que la source de l'infection n'aura pas été établie et maîtrisée, il faut s'attendre à de nouveaux cas d'infection par le virus. » ■

ALCOOLISME

Les effets de l'alcool sur le système nerveux central observés à l'échelle atomique

Cette avancée permet d'envisager la mise au point de composés qui pourraient être utilisés pour limiter les effets de la prise d'alcool sur le cerveau, et pour le sevrage en cas d'addiction.

L'éthanol (alcool présent dans les boissons alcoolisées) est la drogue la plus répandue et la plus consommée par l'homme. Son utilisation excessive constitue un problème de santé publique majeur et est la première cause de handicap chez les 10-24 ans. Ses cibles moléculaires et les mécanismes d'action qu'il engendre demeurent aujourd'hui largement méconnus. Des scientifiques pasteuriens et leurs collègues américains* ont pour la première fois décrit les effets de l'éthanol à l'échelle atomique sur sa cible principale dans le système nerveux central. Ils ont identifié cinq sites de liaison de l'éthanol dans un analogue bactérien des récepteurs nicotiques, et déterminé comment la fixation de l'éthanol stimule l'activité du récepteur. Ces résultats sont directement extrapolables aux récepteurs humains du plus important neurotransmetteur inhibiteur du cerveau humain, le GABA, qui sont la cible principale de l'éthanol dans le système nerveux central. Ils ouvrent la voie à la synthèse de composés antagonistes à l'éthanol, qui permettraient notamment de limiter l'effet de l'alcool sur le cerveau. ■



> Structure de l'éthanol.

* Équipes de Marc Delarue et de Pierre-Jean Corringer, respectivement chefs de l'unité Dynamique structurale des macromolécules et du groupe Récepteurs-canaux à l'Institut Pasteur à Paris, et directeurs de recherche au CNRS, avec des chercheurs du Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research de l'Université du Texas.

ANTIBIOTIQUES

Même à faible dose, les antibiotiques peuvent favoriser l'apparition de bactéries multi-résistantes

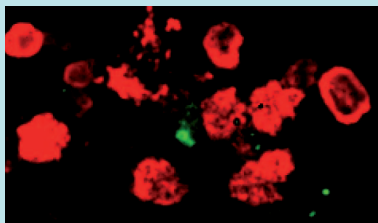
L'étude des effets des doses d'antibiotiques sur la résistance bactérienne pointe des cibles thérapeutiques potentielles pour le développement de nouveaux antibiotiques.

Quel est l'impact de faibles doses d'antibiotiques, comme celles trouvées dans les eaux usées, sur l'émergence de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques? Des chercheurs de l'Institut Pasteur* viennent de montrer qu'à des concentrations 100 fois moins élevées que celles qui tuent la bactérie, des antibiotiques peuvent favoriser – par le déclenchement d'une réponse de stress des bactéries nommée "SOS" – l'acquisition de gènes de résistance chez plusieurs pathogènes (*Vibrio cholerae*, l'agent du choléra, *Klebsiella pneumoniae*, responsable d'infections respiratoires...). Des cibles potentielles pour de nouveaux traitements antibactériens sont en cours d'identification. ■

* Didier Mazel et Zeynep Baharoglu, respectivement chef et chercheuse au sein de l'unité Plasticité du génome bactérien (Institut Pasteur / CNRS).

FOCUS

La mort en direct du parasite du paludisme



> Globules blancs (rouges) attaquant une cellule du foie infectée par le parasite du paludisme (vert).

C'est une première mondiale: à l'Institut Pasteur, des chercheurs ont réussi à voir et à filmer des globules blancs en train de détruire *in vivo* une cellule infectée.

Il s'agissait en l'occurrence de cellules du foie infectées par *Plasmodium*, le parasite du paludisme. Grâce à des techniques d'imagerie *in vivo* sophistiquées, les chercheurs pasteuriens ont observé en direct la défense de l'organisme et retracé le film des événements: un unique globule blanc, un "CD8+", reconnaît une cellule infectée puis "appelle" une véritable meute d'autres CD8+; à leur contact, la cellule infectée meurt, mais pas toujours de la même façon, et surtout, pas dans les mêmes délais: en deux heures dans certains cas, trois à quatre fois

plus lentement dans d'autres. « Ce constat est important pour la recherche vaccinale », remarque Robert Ménard, responsable de l'unité de Biologie et Génétique du Paludisme où ont été menées ces recherches. « Puisqu'il semble y avoir plusieurs types de mort de cellules infectées, il pourrait devenir possible de sélectionner des antigènes vaccinaux déclenchant une réponse qui provoque une mort plus rapide ou efficace de ces cellules. C'est crucial, car dans le foie, on observe une véritable course contre la montre entre les globules blancs destructeurs de cellules infectées et la multiplication comme la dissémination des parasites. Et, il est important d'agir dès cette étape, avant que les parasites ne se répandent dans le sang. » ■

RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

Découverte d'une bactérie responsable de méningite mortelle



> L'Institut Pasteur de Bangui.

Un nouvel agent pathogène pour l'homme a été découvert par une équipe de l'Institut Pasteur de Bangui (République Centrafricaine) en collaboration avec l'hôpital pédiatrique de Bangui. Il s'agit d'une bactérie nommée *Elizabethkingia anophelis*, trouvée à l'origine de deux cas de méningite mortelle chez le nouveau-né. Elle s'est avérée résistante à l'ensemble des antibiotiques recommandés en première intention dans les méningites néonatales, ce qui a probablement contribué à la mort des nourrissons. « L'émergence de méningites néonatales à cette bactérie pourrait être une préoccupation majeure dans des pays où l'accès aux soins est limité » alertent les chercheurs de l'Institut Pasteur de Bangui. « La fréquence de l'infection est probablement fortement sous-estimée à cause du faible nombre de laboratoires de bactériologie clinique de bonne qualité, capables de diagnostiquer la présence de cette bactérie ». Une origine nosocomiale de l'infection est suspectée. Mais *Elizabethkingia anophelis* a été récemment isolée dans l'estomac de moustiques. « Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le rôle éventuel des moustiques dans la transmission de cette bactérie ». ■

CHINE



L'Institut Pasteur de Shanghai s'agrandit

Créé en 2004, l'Institut Pasteur de Shanghai – Académie des Sciences de Chine (IPS-CAS) a inauguré le 26 avril dernier, en présence du Président de la République française, Monsieur François Hollande, son nouveau site dans le centre de Shanghai, sur le campus des Instituts des Sciences Biologiques de la ville. L'Institut triple ainsi sa superficie, avec 16 000 m² de locaux, financés par l'Académie des Sciences de Chine. Doté de 23 équipes de recherche, il ambitionne de recruter sept nouvelles équipes d'ici 2015 et d'être à la pointe de la technologie en matière de plateformes de recherche et développement. Aujourd'hui, 251 personnes contribuent à ses recherches sur les mécanismes, la réponse immunitaire et les stratégies de traitements des maladies infectieuses. Elles devraient être 400 en 2015. ■

FRANCE-VIETNAM

Timbres Yersin

Le 20 septembre prochain marquera le premier jour d'émission de deux timbres "Alexandre Yersin", un pour la France, l'autre pour le Vietnam. Alexandre Yersin, médecin franco-suisse et "disciple" de Louis Pasteur, est connu pour avoir découvert le bacille de la peste (*Yersinia pestis*) en Chine en 1894. Il ouvrit aussi l'un des premiers Instituts Pasteur hors de France en 1895, à Nha Trang au Vietnam (alors Indochine). C'est dans cette même ville qu'il finit sa vie 48 ans plus tard et où il est enterré. Ce personnage haut en couleurs, qui fut aussi explorateur et chercha à faire avancer l'agriculture locale, était vénéré à Nha Trang où il était surnommé *Monsieur Nam*. Aujourd'hui encore, à côté de sa tombe, un petit pagodon est toujours orné de fleurs et d'encens, un honneur sans précédent pour un étranger. Les timbres à son effigie sont édités à l'occasion de deux dates anniversaires, les 150 ans de sa naissance (1863) et les 70 ans de son décès (1943), et coïncident avec l'année France-Vietnam. ■



Le public pourra acquérir ces timbres oblitérés par le cachet "1^{er} jour", très recherchés des collectionneurs, le 20 septembre, de 9h30 à 18h, dans la Salle des Actes de l'Institut Pasteur à Paris. Une exposition sur le savant et des objets le concernant seront présentés à cette occasion.

Pour plus d'informations : www.pasteur.fr



La listériose

Il est assez fréquent que des aliments soient rappelés pour "présence de bactéries *Listeria monocytogenes*". En juin dernier par exemple, deux alertes sanitaires étaient lancées : l'une concernait des oreilles de porcs cuites, l'autre, deux semaines plus tard, des fromages de type Brie.

« Il est demandé aux personnes qui détiendraient ces produits de ne pas les consommer et de les détruire » mentionnait le ministère de la Santé, ajoutant que les personnes ayant consommé les produits incriminés « et qui présenteraient de la fièvre, isolée ou accompagnée de maux de tête, sont invitées à consulter leur médecin traitant ».

Une infection potentiellement mortelle

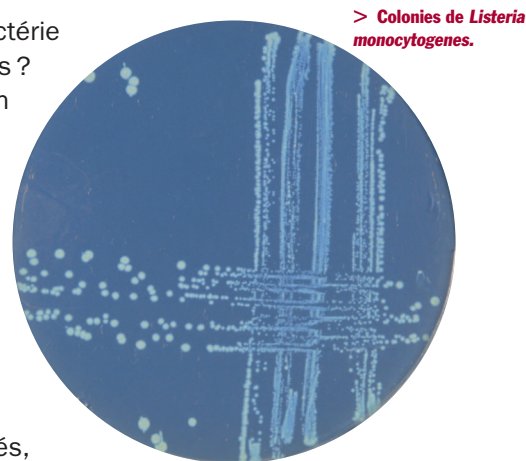
Quels sont donc les dangers de cette bactérie régulièrement traquée dans les aliments ? Elle est à l'origine d'une infection

relativement rare mais grave chez les personnes à risque : la listériose. Celle-ci peut conduire à une infection du sang (septicémie), voire du système nerveux central (méningite ou méningo-encéphalite). L'évolution peut être fatale même en cas de traitement antibiotique adapté et précoce. Les personnes âgées et les personnes immunodéprimées (par un traitement immunosuppresseur ou par un cancer, une cirrhose, un diabète...) sont particulièrement à risque, de même que les femmes enceintes : si chez elles l'infection peut passer inaperçue ou se limiter à un pic de fièvre, le nouveau-né infecté peut, lui, présenter des signes cutanés, une détresse respiratoire et des signes neurologiques.

En France métropolitaine, en 2012, près de 350 cas de listériose ont été recensés, malgré la surveillance des produits alimentaires. Il faut dire que si *Listeria monocytogenes* est sensible à la chaleur, elle peut se multiplier à 4°C, la température de réfrigération. La contamination des aliments est donc favorisée par l'allongement de la chaîne du froid (entrepôts frigorifiques industriels, réfrigérateurs ménagers).

Mieux vaut prévenir que guérir

Pour les personnes à risque, la prévention consiste à éviter de consommer certains produits : charcuteries en gelée, rillettes, pâtés, foies gras, fromages au lait cru, poissons fumés, coquillages crus, surimi, tarama, graines germées crues... Et aussi à bien cuire les aliments d'origine animale, à enlever la croûte des fromages, à laver soigneusement les légumes et les herbes aromatiques et à bien recuire jusqu'à ébullition les produits achetés prêts à consommer. Enfin, les **règles habituelles d'hygiène doivent être particulièrement respectées** : réchauffer soigneusement les restes alimentaires et les plats cuisinés avant consommation immédiate ; nettoyer fréquemment le réfrigérateur et le désinfecter avec de l'eau javellisée ; respecter les dates limites de consommation ; après la manipulation d'aliments non cuits, se laver les mains et nettoyer les ustensiles de cuisine qui ont été en contact avec ces aliments. ■



> Colonies de *Listeria monocytogenes*.

**EN 2012, PRÈS
DE 350 CAS
DE LISTÉRIOSE
ONT ÉTÉ
RECENSÉS**

À l'Institut Pasteur

Le Centre National de Référence des *Listeria* et le Centre Collaborateur de l'OMS pour la listériose d'origine alimentaire participent à la surveillance de la listériose, et caractérisent les souches de *Listeria monocytogenes* d'origines humaine et alimentaire. Ils sont rattachés à l'unité de Biologie des infections, qui étudie les mécanismes par lesquels *Listeria monocytogenes* induit la listériose. L'unité des Interactions bactéries-cellules étudie quant à elle les bases moléculaires et cellulaires de l'infection.

**Christian Bréchet,
futur Directeur général
de l'Institut Pasteur**



Le 1^{er} octobre 2013, le Pr Christian Bréchet prendra ses fonctions de Directeur général de l'Institut Pasteur, succédant au Pr Alice Dautry.

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier en Hépatologie et Biologie cellulaire, Christian Bréchet a été formé à la recherche à l'Institut Pasteur puis a, en particulier, dirigé une unité de recherche Inserm-Université Paris Descartes, le service d'hépatologie à l'hôpital Necker ainsi qu'un Centre national de référence Pasteur/Necker sur les hépatites virales. Son activité de recherche a été centrée sur les hépatites dues aux virus des hépatites B et C, leur diagnostic et leur traitement, leur lien avec le cancer du foie ainsi que, plus récemment, sur de nouvelles approches pour la compréhension et le traitement de l'insuffisance hépatique. De 2001 à 2007, il a été directeur général de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm). Depuis 2008, il est Vice-Président de l'Institut Mérieux en charge des affaires médicales et scientifiques. ■

Incurable curiosité!

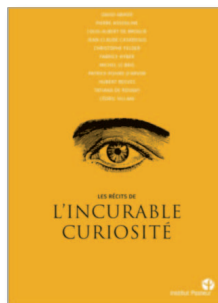
À l'occasion de ses 125 ans, l'Institut Pasteur interpelle téléspectateurs et lecteurs sur une qualité bien caractéristique de ses chercheurs: la curiosité.

Vous aurez l'occasion de découvrir à la télévision (sur France 2, France 3, Arte ou Canal+) un clip mettant en scène un mystérieux virus... celui de l'incurable curiosité... transmis par Louis Pasteur à des milliers de chercheurs!



Douze personnalités* ont par ailleurs accepté de livrer leur vision de la curiosité en donnant libre court à leur plume. Un livre en est né: *Les Récits de l'Incurable Curiosité*, qui sera distribué pendant la campagne aux clients de la FNAC et que vous pouvez télécharger sur notre site internet.

Au fil des pages, vous suivrez les traces d'un biographe qui enquête pour mettre à nu la vérité de l'autre, vous plongerez dans les souvenirs d'un scientifique qui explore le cosmos, vous visiterez la bibliothèque d'un écrivain et vous vous perdrez dans son imaginaire. Ce court extrait vous donnera un avant-goût de ces nouvelles originales: «*Depuis tout petit, je suis atteint par la "curiosite" aigüe. Il paraît que ce besoin inextinguible de savoir est vital chez l'enfant et peut disparaître à l'âge adulte. N'en déplaise à Saint Augustin qui la qualifiait de "vaine", j'ai toujours gardé cette attention portée au monde et à ses habitants, cette envie de connaître et de comprendre. Je pense que je suis incurable et très heureux de l'être. C'est grâce à elle que je reste en partie un enfant qui peut s'émerveiller de petites et grandes choses.*»



(Thierry Wasser, Directeur de la création des parfums de la maison Guerlain). Ces quelques lignes ont aiguisé votre curiosité? Alors, rendez-vous sur www.pasteur.fr! ■

*David Abiker, Pierre Assouline, Frédéric Boutet, Louis Albert de Broglie, Jean-Claude Casadesus, Christophe Felder, Fabrice Hyber, Patrick Poivre d'Arvor, Sylvie Poillevé, Hubert Reeves, Tatiana de Rosnay, Thierry Wasser

**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:

Eliane Coeffier, Vincent Enouf, Marc Lecuit, Jérémie Lescène, Annick Perrot, Kenneth Vernick

Direction artistique, réalisation: BRIEF

Crédit photos: Inserm/Patrice Latron, Institut Pasteur, Service photo de l'Institut Pasteur, Arnaud Tarantola/Institut Pasteur du Cambodge, Magali Herrant/Institut Pasteur, CERMES/RIIP, Shutterstock, DR.

Impression: Imprimerie Guillaume

N° de commission paritaire: 0117 H 88711

ISSN: 1243-8863

Abonnement: 6 euros pour 4 numéros par an

Contact: Institut Pasteur - 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris - Tél. 01 40 61 33 33

dons@pasteur.fr - www.pasteur.fr



Institut Pasteur

BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

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

Je fais un don de:

30 € 45 € 60 € 75 €

100 € Autre montant €

Sur www.pasteur.fr

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

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

Les données recueillies vous concernant sont nécessaires au traitement de votre don et à l'émission de votre reçu fiscal. Conformément à la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de radiation sur simple demande écrite à l'Institut Pasteur - 25-28, rue du Docteur Roux-75724 Paris Cedex 15. Vos coordonnées peuvent être communiquées sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre , à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public.

MES COORDONNÉES

Nom:

Prénom:

Adresse:

.....

.....

.....

.....

11FL82

